

Srovnání profilu a léčby pacientů s nekontrolovanou arteriální hypertenzí a/nebo dyslipidemií v péči specialistů a v primární péči v Česku: srovnání výsledků studie LipitenCliDec 1 a LipitenCliDec 2

Comparison of profile and treatment of patients with uncontrolled arterial hypertension and/or dyslipidemia in specialist care and primary care in the Czech Republic: comparison of the results of the LipitenCliDec 1 and LipitenCliDec 2 studies

Martin Šatný¹, Eva Tůmová¹, Michal Vrablík¹, Jana Mašková², Jiří Laštůvka³

¹Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

²NEOX s.r.o., Clinical Research, Praha

³Interní oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z, Krajská zdravotní, a.s

✉ MUDr. Martin Šatný | martin.satny@vfn.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 30. 8. 2021

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 9. 9. 2021

Abstrakt

V předchozích vydáních tohoto časopisu byly publikovány výsledky 1. a 2. fáze studie LipitenCliDec. Fáze 1 (LipitenCliDec 1) byla uskutečněna na pracovištích praktických lékařů, tedy v primární péči a jejím cílem bylo zmapovat charakteristiky pacientů s dekompenzovanou arteriální hypertenzí (AH) a/nebo dyslipidemií (DLP), identifikovat možné vysvětlující příčiny nedobré kompenzace těchto rizikových faktorů (RF), vyhodnotit změny jejich kontroly s odstupem 3–6 měsíců od vstupní intervence a v neposlední řadě také selekce pacientů se suspektní familiární hypercholesterolemií (FH). Vzhledem k významu získaných dat z primární péče ve fázi 1 byla zahájena obdobně designovaná studie fáze 2 na pracovištích ambulantních specialistů, tj. kardiologů a internistů, (LipitenCliDec 2). Cílem tohoto sdělení je srovnání populací pacientů studie LipitenCliDec 1 a 2, a to zejména se zaměřením na preskribovanou farmakoterapii. Porovnání výsledků obou studií bohužel zkomplikovala aktualizace platných doporučení diagnostiky a léčby DLP v srpnu 2019, která přinesla zpřísnění cílových hodnot LDL-cholesterolu (LDL-C). LipitenCliDec 2 přináší ve srovnání s předchozí studií ještě pozitivnější výsledky, jakkoli se jednalo o rizikovější populaci. Očekávaně se naplnil předpoklad, že k ambulantním specialistům se dostávají obecně polymorbidnější pacienti, kteří jsou však v porovnání s primární péčí intenzivněji léčeni. Z výsledků navazující studie LipitenCliDec 2 opět vidíme, že i v za relativně krátkou dobu (3–6 měsíců) lze docílit lepší kompenzace jak AH, tak DLP. Oba RF pak byly po vstupní intervenci kontrolovány skoro u čtyřnásobku pacientů. Obdobně jako v předchozí studii i sérii studií EUROASPIRE či LipiCONTROL pozorujeme lepší kontrolu AH, pokud je správně indikována kombinační léčba: inhibitor ACE (ACEi) + blokátor kalciových kanálů (BKK) + diuretikum, zatímco DLP je sice správně léčena moderními statiny (atorvastatin nebo rosuvastatin), bohužel však v relativně malých dávkách (průměrně v dávce 20 mg) a využití kombinační léčby k ovlivnění hladin LDL-C není stále běžné, tudíž i procento pacientů s nekontrolovanou DLP je daleko vyšší než s AH. Studie LipitenCliDec 2, tj. studie mapující specializovanou péči v Česku ukazuje uspokojivou míru akceptování aktuálních doporučených postupů v běžné klinické praxi – adekvátní kardioprotektivní léčba je volena správně, ale opět je často titrována až s přílišnou opatrností a pomalu nebo je opomíjena vhodná kombinační léčba.

Klíčová slova: arteriální hypertenze – dyslipidemie – familiární hypercholesterolemie – kardiovaskulární prevence – kardiovaskulární riziko

Bez omezení specializace předepisujícího lékaře¹

rosuvastatin + ezetimib v jedné tabletě

je vysoce účinnou kombinací pro snížení LDL-C^{2,3,4}

Síla	Velikost balení
10 mg / 10 mg	30 a 90 tbl.
10 mg / 10 mg	30 a 90 tbl.
40 mg / 10 mg	30 a 90 tbl.

Bez doplňku pro pacienta ve všech silách⁶

-19,4 %
při použití volné kombinace

-28,4 %
při použití fixní kombinace

Rozdíl v dodatečném snížení hladiny LDL-C při použití volné a fixní kombinace statinu a ezetimibu.⁵

SORVASTA PLUS

Základní informace pro předpis léčivého přípravku:
(připraveno podle schváleného Souhrnu údajů o přípravku)

Název přípravku: Sorvasta Plus (10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg) potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum 10 mg, 20 mg, nebo 40 mg a ezetimibum 10 mg. Tableta obsahuje laktózu a méně než 1 mmol (23 mg) sodíku. **Indikace:** Primární hypercholesterolemie/homozygotní familiární hypercholesterolemie: Jako substituční léčba, která je doplňková k dietním a jiným nefarmakologickým léčebným opatřením (např. cvičení, snížení hmotnosti) pro použití u dospělých pacientů s primární hypercholesterolemii (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo homozygotní familiární hypercholesterolemii, kteří jsou adekvátně léčeni jednotlivými účinnými látkami podávanými souběžně se stejným dávkováním jako v této fixní kombinaci, ale jako samostatné přípravky. Prevence kardiovaskulárních příhod: Přípravek je indikován k substituční terapii u dospělých pacientů, kteří jsou adekvátně kontrolováni kombinací rosuvastatinu a ezetimibu podávanou souběžně ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci, ale jako samostatné přípravky, ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (IChS) a anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS). **Dávkování a způsob podání:** Před zahájením léčby má pacient dodržovat standardní dietu ke snížení hladiny cholesterolu, která má pokračovat i během léčby. Doporučená dávka přípravku je 1 tableta denně. Přípravek lze podávat v kteroukoli denní dobu, spolu s jídlem nebo bez něj. Před převedením na přípravek Sorvasta Plus má být pacient léčen stabilními dávkami jednotlivých monokomponentních přípravků podávaných ve stejnou dobu. Dávka přípravku má být stanovena podle dávek jednotlivých složek kombinace v době převodu. Přípravek není vhodný pro počáteční terapii. Zahájení léčby nebo úprava dávkování, je-li to nutné, se má provádět pouze s monokomponentními přípravky a po stanovení příslušných dávek je možné převést pacienta na fixní kombinaci dávky příslušné síly. **Kontraindikace:** Přípravek je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, u pacientů s aktivním onemocněním jater včetně nevysvětlitelně přetrvávající zvýšené koncentrace sérových aminotransferáz a při zvýšení sérových aminotransferáz překračujících trojnásobek horního limitu normálních hodnot (ULN), u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), u pacientů s myopatií, u pacientů, kteří souběžně užívají kombinaci sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, u pacientů dostávajících současně cyklosporin, během těhotenství a laktace a u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají příslušná antikoncepční opatření. Přípravek Sorvasta Plus 40 mg/10 mg je kontraindikován u pacientů s predispozicí k myopatii/rabdomyolýze. **Zvláštní upozornění:** Účinky na ledviny – během rutinního sledování je vhodné u pacientů léčených dávkou rosuvastatinu 40 mg zvážit vyšetření renálních funkcí. Účinky rosuvastatinu na kosterní svalstvo, například myalgie, myopatie a vzácně rabdomyolýza, byly hlášeny u pacientů léčených rosuvastatinem při všech dávkách a zejména při dávkách > 20 mg. Po uvedení ezetimibu na trh byly popsány případy myopatie a rabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rabdomyolýzy, užívala spolu s ezetimibem i statin. Nicméně velmi vzácně u pacientů na základě svalových příznaků nebo je diagnóza myopatie potvrzena zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) > 10násobek horní hranice normálu (ULN), je nutno ezetimib, všechny statiny a veškeré tyto jiné léky, které pacient souběžně užívá, okamžitě vysadit. Přípravek se nesmí podávat pacientům s akutním závažným onemocněním s podezřením na myopatii a pacientům v akutním závažném stavu, který může predisponovat ke vzniku renální nedostatečnosti v důsledku rabdomyolýzy (například seps, hypotenze, velký chirurgický zákrok, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy; nebo nekontrolované záchvaty). Přípravek se nesmí podávat souběžně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. Podobně, jako je tomu při použití jiných inhibitorů HMG-CoA reduktasy, je třeba přípravek Sorvasta Plus používat s opatrností u pacientů, kteří konzumují nadměrná množství alkoholických nápojů a/nebo kteří mají v anamnéze onemocnění jater. Zvýšená systémová expozice rosuvastatinu byla pozorována u subjektů užívajících rosuvastatin souběžně s různými inhibitory proteázy v kombinaci s ritonavirem. V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny. Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyly stanoveny. Pokud se přípravek přidá k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fludionu, je nutno odpočívající způsobem sledovat INR. **Interakce:** Cyklosporin, inhibitory proteázy, inhibitory transportních proteinů, fibráty, kyselina fusidová, antacida, antikoagulantia, erythromycin, enzymy cytochromu P450, kolestiramin, digoxin, perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba (HRT). Pokud je nutné souběžně podávat rosuvastatin s jinými léčivými přípravky známými tím, že zvyšují expozici rosuvastatinu, dávkování rosuvastatinu musí být upraveno. Pokud léčivý přípravek zvyšuje AUC rosuvastatinu méně než 2násobně, není nutné upravovat úvodní dávku, avšak je třeba opatrnosti při zvýšení dávky rosuvastatinu nad 20 mg. **Těhotenství a laktace:** Přípravek je kontraindikován v těhotenství a při kojení. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí účinky pozorované při užívání rosuvastatinu jsou obecně mírné a přechodné. Mezi časté nežádoucí účinky rosuvastatinu patří: diabetes mellitus, bolest hlavy, závrať, zácpa, nauzea, bolest břicha, myalgie, astenie, únava, příjem, flatulence, zvýšené ALT nebo AST. **Balení:** 30 nebo 90 potahovaných tablet (40 mg/10 mg) vysoce 30 tbl. flm.) **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplným zněním SPC přípravku.

Datum poslední revize textu SPC: 21. 6. 2021.
Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko.
Reg. č.: Sorvasta Plus 10 mg/10 mg potahované tablety: 31/548/17-C, Sorvasta Plus 20 mg/10 mg potahované tablety: 31/550/17-C, Sorvasta Plus 40 mg/10 mg potahované tablety: 31/551/17-C.
Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.
Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.
Nepřetržitá veřejná informační služba: tel. +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/cz/leciva-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o.
Sokolovská 192/79
180 00 Praha 8 – Karlín
Tel. +420 221 115 115
www.krka.cz

Sil. Med. 10/2021, Czech Republic, 2021 | S-188x268-1

Abstract

In previous issues of this journal the results of the LipitenCliDec study phase 1 and 2. Phase 1 (LipitenCliDec 1) performed in general practitioners practices were published, the study aim of was to map the characteristics of patients with decompensated arterial hypertension (AH) and/or dyslipidemia (DLP), identify possible explanatory causes of poor compensation of these risk factors (RF), evaluate changes in their control 3–6 months after the initial intervention and last but not least also selection of patients with suspected familial hypercholesterolemia (FH). Due to the importance of previously obtained data from primary care, essentially the same project was launched at the workplaces of outpatient specialists, i.e. cardiologists and internists, named LipitenCliDec 2. The aim of this paper is to compare patient populations of both LipitenCliDec studies, especially pharmacotherapy. Unfortunately, the comparison of the results of both studies was complicated by the update of the recommendations for the diagnosis and treatment of DLP in August 2019, when the target values of LDL-cholesterol (LDL-C) were tightened. LipitenCliDec 2 study yields even more positive results, although it was a riskier population compared to the previous study. The assumption was fulfilled that outpatient specialists generally receive more polymorbid patients, who are, however, relatively more intensively treated compared to primary care. From the results of the follow-up study LipitenCliDec 2 we can see again that even in a relatively short time (3–6 months) it is possible to achieve better compensation of both AH and DLP. Both RFs were controlled in almost four times more patients after the initial intervention. Similar to the previous study, the EUROASPIRE or LipiCONTROL study series, we observe better control of AH, when combination therapy (ACEi + BKK + diuretic) is correctly indicated, while DLP is correctly treated with modern statins (atorvastatin or rosuvastatin), but unfortunately in relatively small doses (on average around 20 mg) and the use of combination therapy to affect LDL-C levels is not so common, so the percentage of patients with uncontrolled DLP is much higher than with AH. The LipitenCliDec 2 study, ie a study mapping specialized care in the Czech Republic, points to a satisfactory penetration of current guidelines into routine clinical practice, where adequate cardioprotective treatment is correctly chosen, but this is again often titrated with too caution and slowly or neglected appropriate combination therapy.

Key words: arterial hypertension – cardiovascular prevention – cardiovascular risk – dyslipidemia – familial hypercholesterolemia

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) představují navzdory všem dosavadním intervencím nejčastější příčinu předčasné morbidity a mortality jak v Evropě, tak stále častěji i v rozvojových zemích. V České republice se podílejí na standardizované úmrtnosti více než 45 % populace [1,2]. Příčiny KVO jsou multifaktoriální, jakkoli se nejčastěji setkáváme s KVO souvisejícími s aterosklerózou (ASKVO). Je popisována řada rizikových faktorů (RF) ASKVO, přičemž mezi ovlivnitelné faktory patří kouření, nedostatek tělesné aktivity nebo rizikové dietní návyky, dále ale také AH, diabetes mellitus 2. typu (DM2T) nebo dyslipidemie (DLP). Mezi neovlivnitelné RF pak náleží věk, pohlaví pozitivní rodinná anamnéza (RA) nebo genetické pozadí jedince [3].

Vzhledem k vysoké míře morbidity a mortality je problematice prevence KVO věnována mimořádná pozornost. K dispozici máme řadu doporučených postupů odborných společností a množství dostupných léčebných prostředků k ovlivnění dílčích RF KVO.

V České republice jsou aktuálně platná Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze vydané Českou společností pro hypertenzi v roce 2017 a Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu DLP z roku 2019 [4,5].

Nutno však podotknout, že studie LipitenCliDec 1 probíhala ještě v době platnosti předchozích doporučení pro diagnostiku a léčbu DLP z roku 2016 [6]. Dosažení cílových hodnot diskutovaných RF je v klinické praxi velmi často ob-

tížné z mnoha důvodů. Může se jednat např. o omezenou platnost výsledků klinických studií pro každodenní praxi, osobní preference a zkušenosti lékařů, nedostatek času, ekonomické faktory nebo postoje pacientů, nedostatečný screening, nepřesné stanovení kardiovaskulárního (KV) rizika a váhavost v prosazování cílových hodnot daných doporučenými postupy.

V předchozích vydáních tohoto časopisu [7,13] byly publikovány výsledky 1. a 2. fáze studie LipitenCliDec. Fáze 1 (LipitenCliDec 1) byla uskutečněna na pracovištích praktických lékařů, tedy v primární péči a jejím cílem zmapovat charakteristiky pacientů s dekompenzovanou arteriální hypertenzí (AH) a/nebo dyslipidemií (DLP), identifikovat možné vysvětlující příčiny nedobré kompenzace těchto rizikových faktorů (RF), vyhodnotit změny jejich kontroly s odstupem 3–6 měsíců od vstupní intervence a v neposlední řadě také selekce pacientů se suspektní familiární hypercholesterolemií (FH) [7,8].

Vzhledem k významu získaných dat z primární péče ve fázi 1 byla zahájena obdobně designovaná studie fáze 2 na pracovištích ambulantních specialistů, tj. kardiologů a internistů, (LipitenCliDec 2).

Cílem tohoto sdělení je srovnání populací pacientů studie LipitenCliDec 1 a 2, a to zejména s fokusem na preskribovanou farmakoterapii.

Pacienti a metody

Hlavním cílem observační, prospektivní, multicentrické studie LipitenCliDec 2 i LipitenCliDec 1 byla charakteristika pacientů s nekontrolovanou AH (krevní tlak > 140/90 mm Hg)

a/nebo nekontrolovanou DLP (nedosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu (LDL-C) pro danou kategorii KV-rizika dle doporučení ČSAT 2019 pro LipitenCliDec 2 a doporučení ČSAT 2017 pro LipitenCliDec 1), identifikace možných vysvětlujících příčin nedobré kompenzace těchto RF, vyhodnocení změny jejich kontroly s odstupem 3–6 měsíců od vstupní intervence a v neposlední řadě také selekce pacientů se suspektní familiární hypercholesterolemií (FH).

Studie LipitenCliDec 2 probíhala ve specializovaných ambulancích kardiologů a internistů, a to na území celé České republiky a účast byla nabídnuta všem konsekutivním pacientům, kteří splnili kritéria.

V obou studiích byla známá diagnóza FH vyřazujícím kritériem. Data byla sbírána ze zdravotnické dokumentace během 2 návštěv (Visit – V1 a V2) v rozmezí 3–6 měsíců a zpracována metodami popisné statistiky. Výsledky laboratorních vyšetření nesměly být starší 3 měsíců od zařazení a rozestup mezi laboratorním vyšetřením při V1 a V2 musel být alespoň 8 týdnů. Studie byla schválena etickou komisí a pacienti podepisovali s účastí ve studii informovaný souhlas.

Výsledky

Základní charakteristika

Do studie LipitenCliDec 2 bylo celkem zařazeno 1 862 pacientů ze 190 pracovišť. Populace zahrnovala 60,9 % mužů s mediánem věku 64 let a 39,1 % žen s mediánem věku 67 let; 21,1 % pacientů bylo aktivních kuřáků a 22,0 % kuřáků bývalých. Studie LipitenCliDec 2 probíhala od 29. října 2019 do 9. června 2021.

Do studie LipitenCliDec 1 bylo celkem zařazeno 3 769 pacientů z 382 pracovišť. Populace zahrnovala 55,4 % mužů s mediánem věku 61 let a 44,6 % žen s mediánem věku 64 let; 28,3 % pacientů bylo aktivních kuřáků a 17,0 % kuřáků býva-

lých. Studie LipitenCliDec 1 probíhala od 7. března 2019 do 29. listopadu 2019 [7,8].

Další základní charakteristiky populace uvádí tab. 1.

Kategorie KV-rizika při zařazení

Tab. 2 shrnuje distribuci pacientů v jednotlivých kategoriích KV-rizika v obou studiích. Podle očekávání je ve studii LipitenCliDec 2 početnější populace pacientů v nejvyšších kategoriích KV-rizika (38 % pacientů v extrémním a velmi vysokém riziku v LipitenCliDec 2 oproti 22,9 % pacientů ve velmi vysokém riziku – kategorie extrémního rizika nebyla v té době definována – v LipitenCliDec 1). Naopak v kategoriích se středním a nižším KV-rizikem je vyšší zastoupení pacientů ve studii LipitenCliDec 1 (25 % a 7 % pacientů se středním a nízkým rizikem v LipitenCliDec 2 oproti 35 % a 13 % pacientů v odpovídajících skupinách v LipitenCliDec 1) [7,8].

Změny sledovaných parametrů

Tab. 1 uvádí přehled hodnot lipidového panelu, krevního tlaku, obvodu pasu a BMI v populaci pacientů z obou návštěv a jejich procentuální změny. Souhrnně lze říci, že změna kontroly AH se mezi studii výrazně nelišila, avšak změny hodnot krevních lipidů (vyjma HDL-C) vykazují lehce nižší koncentrace u pacientů ve studii LipitenCliDec 2. Mezi návštěvami došlo ve studii LipitenCliDec 2 oproti LipitenCliDec 1 k výrazně většímu poklesu LDL-C (-15,58 % oproti -9,59 %) a non-HDL-C (-15,02 % oproti -11,45 %) za současného nárůstu HDL-C (3,14 % oproti 0,45 %).

Vyšší četnost pacientů v kategoriích s vyšším rizikem a nižší četnost pacientů v kategoriích s nižším rizikem v péči odborných lékařů oproti praktickým potvrzuje i tab. 3 porovnávací riziko fatální KV-příhody během 10 let podle tabulek SCORE v obou studiích.

Tab. 1 | Přehled klinických a laboratorních parametrů z obou návštěv a procentuální změna mezi návštěvami. Upraveno podle [7,8]

parametr	LipitenCliDec 2			LipitenCliDec 1		
	V1 [průměr (SD)]	V2 [průměr (SD)]	% změna V1 vs V2 (průměr)	V1 [průměr (SD)]	V2 [průměr (SD)]	% změna V1 vs V2 (průměr)
T-C [mmol/l]	5,19 (1,26)	4,48 (1,08)	-11,01	5,82 (1,34)	5,03 (1,08)	-11,17 %
LDL-C [mmol/l]	3,22 (1,11)	2,58 (0,93)	-15,58	3,52 (1,12)	2,89 (0,93)	-9,59 %
HDL-C [mmol/l]	1,31 (0,36)	1,34 (0,37)	3,14	1,44 (0,59)	1,45 (0,57)	0,45 %
non-HDL-C [mmol/l]	3,85 (1,24)	3,12 (1,06)	-15,02	4,38 (1,32)	3,59 (1,09)	-11,45 %
TG [mmol/l]	1,94 (0,93)	1,73 (0,72)	-3,21	2,11 (1,37)	1,81 (1,01)	-4,43 %
STK [mm Hg]	141 (17)	134 (12)	-4,10	143,91 (16,29)	134,37 (11,96)	-5,93 %
DTK [mm Hg]	84 (11)	80 (9)	-4,07	85,37 (10,45)	80,24 (8,10)	-5,13 %
obvod pasu [cm]	102 (15)	102 (14)	-0,48	101,62 (15,36)	101,21 (15,20)	-0,63 %
BMI [kg/m ²]	30,3 (5,1)	30,4 (5,2)	-0,25	29,92 (5,30)	29,89 (5,30)	-0,63 %

BMI – Body Mass Index/index tělesné hmotnosti DTK – diastolický krevní tlak, STK – systolický krevní tlak T-C – Total Cholesterol/celkový cholesterol TG – triglyceridy V1/V2 – Visit/návštěva 1./2.

Dosažení kontroly

Tab. 4 uvádí přehled zastoupení pacientů s uspokojivě kontrolovanou AH a/nebo DLP při V1 a V2 v obou studiích. Již při zařazení je patrný rozdíl v četnosti jednotlivých skupin, kdy v LipitenCliDec 2 převažují pacienti s kontrolovanou AH a nekontrolovanou DLP (64,4 % v LipitenCliDec 2 oproti 26,8 % v LipitenCliDec 1). Dále se lišilo zastoupení pacientů s nekontrolovanou AH i DLP (26,8 % v LipitenCliDec 2 oproti 56,9 % v LipitenCliDec 1) a ve skupině pacientů s nekontrolovanou AH a kontrolovanou DLP (2,4 % v LipitenCliDec 2 oproti 10,5 % v LipitenCliDec 1). Podíl pacientů s krevním tlakem i hladinami plazmatických lipidů v cílových hodnotách (tito nemocní však byli do studie zařazení nesprávně, protože nespĺňovali vstupní kritéria) byl podobný (6,4 % v LipitenCliDec 2 oproti 5,8 % v LipitenCliDec 1) [7,8].

Po vstupní intervenci byl nárůst počtu pacientů ve skupině plně kompenzovaných, a to i přes zpřísnění cílových hladin

v roce 2019, přibližně srovnatelný (nárůst z 6,4 % na 23,8 v LipitenCliDec 2 a z 5,8 % na 24,8 % v LipitenCliDec 1). Mezi návštěvami byl pozorován podstatný úbytek počtu pacientů bez kontroly obou sledovaných RF – v LipitenCliDec 2 (z 26,8 % na 9,3 %) i v LipitenCliDec 1 (z 56,92 % na 27,93 %). V této skupině bez kontroly AH i DLP došlo k poklesu počtu pacientů v LipitenCliDec 2 z 465 pacientů při V1 na 169 pacientů při V2, což představuje úbytek o 65,9 %. Ve studii LipitenCliDec 1 pak byl ve stejné skupině pozorován pokles o 52,3 % [7,8].

Charakteristika léčby

Během studie LipitenCliDec 1 i 2 se u každého pacienta při obou návštěvách (V1 i V2) zaznamenávala aktuální léčba, tj. užívaná hypolipidemika a antihypertenziva. Data z první návštěvy dokumentují terapii podávanou v době zařazení pacienta, tj. před případnou změnou léčby, o které lékař rozhodl při V1.

Tab. 2 | Kategorie KV-rizika při zařazení. Upraveno podle [7,8]

kategorie KV-rizika	LipitenCliDec 2		LipitenCliDec 1	
	n	%	n	%
extrémní	75	4,1 %	–	–
velmi vysoké	627	33,9 %	861	22,9 %
vysoké	559	30,2 %	1110	29,5 %
střední	465	25,1 %	1324	35,1 %
nízké	125	6,8 %	473	12,6 %
CELKEM	1 851	100 %	3769	100 %

Tab. 3 | Vypočtené 10leté KV-riziko dle SCORE. Upraveno podle [7,8]

vypočtené 10leté KV-riziko dle SCORE	LipitenCliDec 2			LipitenCliDec 1		
	n	%*	%**	n	%*	%**
≥ 10 %	460	24,9 %	34,8 %	117	3,1 %	4,5 %
≥ 5 % a < 10 %	485	26,2 %	36,7 %	733	19,4 %	27,9 %
≥ 1 % a < 5 %	344	18,6 %	26,0 %	1097	29,1 %	41,8 %
< 1 %	33	1,8 %	2,5 %	680	18,0 %	25,9 %
CELKEM	1 322	71,4 %	100,0 %	2 627	69,7 %	100 %

n – počet pacientů %* – z celé populace %** – z populace pacientů hodnotitelných modelem SCORE

Tab. 4 | Četnost pacientů podle dosažení kontroly krevního tlaku a/nebo lipidů při V1 a V2. Upraveno podle [7,8]

dosažená kontrola	V1 n (%)	V2 n (%)	V1 n (%)	V2 n (%)
kontrolovaná AH i DLP	118 (6,4 %)	430 (23,8 %)	219 (5,8 %)	910 (24,8 %)
kontrolovaná AH a nekontrolovaná DLP	1 192 (64,4 %)	1 179 (65,2 %)	1 008 (26,8 %)	1 304 (35,6 %)
nekontrolovaná AH a kontrolovaná DLP	44 (2,4 %)	30 (1,7 %)	396 (10,5 %)	426 (11,6 %)
nekontrolovaná AH ani DLP	496 (26,8 %)	169 (9,3 %)	2 144 (56,9 %)	1 023 (27,9 %)
CELKEM	1 850 (100 %)	1 808 (100 %)	3 767 (100 %)	3 663 (100 %)

AH – arteriální hypertenze DLP – dyslipidemie V1/V2- Visit/návštěva 1./2.

Nutnost upravit životní styl byla doporučena 96,5 % pacientů ve studii LipitenCliDec 2 a 74,5 % pacientů ve studii LipitenCliDec 1 [7].

Tab. 5 shrnuje četnosti pacientů podle počtu podávaných účinných látek ke kontrole AH a DLP. U hypolipidemik i antihypertenziv je zřejmé, že ve studii LipitenCliDec 2 lékaři častěji předepisovali kombinální léčbu.

Tab. 6 a tab. 7 uvádějí přehled všech podávaných účinných látek s uvedením počtu a průměru podávaných dávek u jednotlivých terapeutických skupin (tab. 6 u hypolipidemik a tab. 7 u antihypertenziv). Pro přehlednost jsou v následujících tabulkách uvedena jen nejčastěji zastoupená léčiva.

Podle tab. 6 je nejzásadnějším rozdílem podíl pacientů léčených ezetimibem (18,4 % pacientů v LipitenCliDec 2 oproti 1,3 % pacientů ve studii LipitenCliDec 1). Ve studii LipitenCliDec 2 pacienti také užívali relativně vyšší dávky statinů.

Podle tab. 7 je zřejmé, že spektrum předepisovaných antihypertenziv je velmi podobné kromě častějšího využití beta-blokátorů, telmisartanu a spironolaktonu v LipitenCliDec 2 oproti populaci v LipitenCliDec 1.

Provedené změny terapie

V obou studiích se zaznamenávaly také změny terapie. V LipitenCliDec 2 byla při první návštěvě (V1) změněna hypolipidemická léčba u 961 (56,0 %) pacientů (z celkem 1 717 zařazených) a léčba AH u 613 (35,7 %) pacientů (z celkem 1 717 pacientů ve studii). Vzhledem k tomu, že u 1 pacienta bylo možné provést více než 1 změnu, není překvapující, že při V1 bylo zaznamenáno celkem 1 071 změn hypolipidemik a 936 změn antihypertenziv.

Zatímco ve studii LipitenCliDec 1 byla při první návštěvě (V1) změněna hypolipidemická léčba u 1 326 (43,4 %) pacientů (z celkem 3 058 zařazených) a léčby AH u 1 165 (39,6 %) pacientů (z celkem 2 940 pacientů ve studii). Z hlediska počtu jednotlivých změn bylo při V1 zaznamenáno celkem 4 169 změn hypolipidemik a 3 298 změn antihypertenziv [7,8].

Změny ve farmakoterapii pacientů s ohledem na dosažení kontroly AH/DLP, resp. na rizikovost sledovaných subjektů shrnuje tab. 8 a tab. 9.

Tab. 5 | Počet pacientů (%) podle počtu podávaných účinných látek v jednotlivých skupinách farmakoterapie při V1. Upraveno podle [7,8]

	LipitenCliDec 2 n (%)	LipitenCliDec 1 n (%)
HYPOLIPIDEMIKA		
monoterapie	1 152 (80,1 %)	1 862 (95,0 %)
2kombinace	265 (18,4 %)	95 (4,8 %)
3kombinace	19 (1,3 %)	4 (0,2 %)
více kombinací	3 (0,3 %)	-
CELKEM léčených pacientů	1 439 (100 %)	1 961 (100 %)
ANTIHYPERTENZIVA		
monoterapie	375 (26,7 %)	874 (35,8 %)
2kombinace	455 (32,5 %)	864 (35,4 %)
3kombinace	343 (24,5 %)	501 (20,5 %)
4kombinace	169 (12,1 %)	166 (6,6 %)
5kombinace	49 (3,5 %)	34 (1,4 %)
6kombinace	11 (0,8 %)	4 (0,2 %)
CELKEM léčených pacientů	1 402 (100 %)	2 438 (100 %)

Tab. 6 | Seznam podávaných hypolipidemik při V1 s uvedením počtu a průměrné dávky podávané denně v populaci pacientů. Doplněno podle [7,8]

		LipitenCliDec 2		LipitenCliDec 1	
		n (%)	průměrná dávka (mg)	n (%)	průměrná dávka (mg)
statiny	atorvastatin	694 (48,2 %)	26,8	1 134 (57,8 %)	19,7
	rosuvastatin	628 (43,6 %)	20,9	647 (33,0 %)	16,4
fibráty	fenofibrát	89 (6,2 %)	214,8	162 (8,3 %)	212,3
ezetimib	ezetimib	265 (18,4 %)	10,0	25 (1,3 %)	10,0
CELKEM léčených pacientů		1 439 (100 %)		1 961 (100 %)	

Diskuse

Co vyplývá z charakteristiky souboru?

Studie LipitenClicDec 1 a 2 hodnotily vliv vstupní intervence (farmakologické, respektive nefarmakologické) na změnu kontroly nejzávažnějších RF KVO, AH a DLP, a to v takřka rovnocenné populaci mužů a žen s mediánem věku kolem 65 let. Necelá třetina probandů obou populací byla aktivními kuřáky. Jednalo se tedy o převážně KV-rizikové nemocné, u kterých sehraávají zásadní roli primárně preventivní léčebná opatření.

V souladu s dříve prezentovanými daty (např. studie EURO-ASPIRE, LipiCONTROL, postMONICA) opět vidíme, že diagnóza AH je stanovena o několik let dříve než DLP, jakkoli se tyto RF často vyskytují současně [9–11]. Proto je u všech pacientů s nově diagnostikovanou AH nutností souběžné vyšetření lipidogramu, na což je také apelováno v aktuálních doporučeních pro léčbu AH [4].

Pokud vyhodnotíme dopady vstupních intervencí, tj. změnu kontroly AH a DLP, je zřejmé, že nárůst počtu pacientů s oběma kontrolovanými RF byl přibližně 4násobný (5,81 % oproti 24,84 % v LipitenClicDec 1 a 6,4 % oproti 23,8 % v LipidenClicDec 2). Jak se tedy promítá v dílčích hodnotách sledovaných parametrů a jak si tento fakt vysvětlujeme?

Budeme-li se zabývat hlavním (a jediným kauzálním) RF ASKVO – LDL-cholesterolem, došlo během doby sledování k poklesu jeho hladiny o necelých 10 %, resp. 15 % (v porov-

nání obou studií), avšak procento pacientů s kontrolou DLP ve srovnání mezi V1 a V2 bylo 2násobné (v LipitenClicDec 1 konkrétně 16,32 % oproti 36,57 %), resp. 3násobné (LipitenClicDec 2 konkrétně 8,8 % oproti 33,1 %) [7,8].

Jedná se jistě o pozitivní výsledek, avšak numericky jsou průměrné hodnoty LDL-C velmi pravděpodobně daleko od cílových hodnot pro dílčí kategorie KV-rizika (přesná analýza však nebyla provedena). V této souvislosti je důležité si uvědomit, že studie LipitenClicDec 1 byla navržena v době platnosti doporučení pro léčbu DLP z roku 2016, přičemž, jak dobře známo, v aktualizovaném vydání z roku 2019 byly cílové hodnoty pro jednotlivé parametry lipidového spektra daleko přísnější a lze očekávat, že procento kontrolovaných pacientů by bylo daleko nižší.

Kontrola krevního tlaku byla zlepšena o přibližně 5 % v obou sledovaných populacích. Procento pacientů s kontrolovanou AH však jak vstupně, tak po intervenci, bylo výrazně vyšší u pacientů sledovaných ambulantními specialisty. Ve studii LipidenClicDec 1 bylo intervencí docíleno obdobně jako u DLP přibližně zdvojnásobení kompenzovaných subjektů (32,57 % oproti 60,44 %), v LipitenClicDec 2 byl pak dokumentován přibližně 20% nárůst četnosti pacientů s kontrolovanou AH (70,8 % oproti 89,0 %) [7,8].

Opět dokumentujeme, že se obecně v české populaci daří daleko úspěšněji dosahovat cílových hodnot AH, což jistě souvisí i s pomaleji se měnícími parametry lipidogramu. Sa-

Tab. 7 | Přehled podávaných antihypertenziv při V1 s uvedením počtu a procentuálního zastoupení pacientů a průměrné dávky podávané denně ve zkoumané populaci pacientů. Upraveno podle [7,8]

		LipitenClicDec 2		LipitenClicDec 1	
		n (%)	průměrná dávka (mg)	n (%)	průměrná dávka (mg)
ACEi	perindopril	663 (47,3 %)	6,2	1 308 (53,7 %)	5,5
	ramipril	177 (12,6 %)	4,9	336 (13,8 %)	10,8
AT ₁ -blokátory	telmisartan	171 (12,2 %)	72,5	102 (4,2 %)	75,8
	valsartan	79 (5,6 %)	144,8	95 (3,9 %)	132,6
	losartan	60 (4,3 %)	54,6	77 (3,2 %)	56,8
	kandesartan	40 (2,9 %)	15,4	188 (7,7 %)	63,4
BKK	amlodipin	488 (34,8 %)	6,9	950 (39,0 %)	6,4
	indapamid	310 (22,1 %)	2,0	631 (25,9 %)	2,2
	hydrochlorothiazid	205 (14,6 %)	14,5	189 (7,8 %)	14,9
	spironolakton	73 (5,2 %)	25,34	41 (1,7 %)	26,3
diuretika	furosemid	71 (5,1 %)	41,8	57 (2,3 %)	48,9
	bisoprolol	305 (21,8 %)	4,9	244 (10,0 %)	7,8
	metoprolol	180 (12,8 %)	82,9	155 (6,4 %)	99,0
	nebivolol	81 (5,8 %)	5,0	75 (3,1 %)	4,2
BB	betaxolol	44 (3,1 %)	20,0	100 (4,1 %)	22,3
	centrálně působící antihypertenziva	rilmenidin	54 (3,9 %)	1,0	64 (2,6 %)
CELKEM pacientů s léčbou		1 402 (100 %)		2 438 (100 %)	

ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu AT₁-blokátory – antagonisté receptorů AT₁ pro angiotenzin II (sartany) BB – betablokátory
BKK – blokátory kalciových kanálů

možřejmě často také není vyžadována rychlá kompenzace DLP, jakkoli by dle doporučení i léčba DLP měla rychle a razantně směřovat k cílovým hodnotám.

Glykovaný hemoglobin, zbylé parametry lipidového spektra, obvod pasu a BMI se měnily výrazně méně (do 6 %), což může být vysvětlitelné krátkou dobou sledování, jež činila v průměru pouze 3–6 měsíců.

Jak byli pacienti léčeni?

Rozebereme-li si léčbu DLP, je evidentní, že většina pacientů v primární péči (LipidenCliDec 1) byla v úvodu léčena monoterapií, a to nejčastěji statinem – atorvastatinem nebo rosuvastatinem – spíše v nižších dávkách (10–20 mg) [7,8]. U specialistů (LipitenCliDec 2) se pak daleko častěji objevovala léčba kombinační (častější přibližně o 15 %), tj. kombinace statinu s ezetimibem, avšak dávky statinu (preferenčně také atorvastatinu a rosuvastatinu) byly v průměru jen o přibližně 5 mg vyšší než v primární péči. Jistě se nejedná o překvapující zjištění, jelikož u specialistů jsou sledováni rizikovější nemocní, u kterých je k dobré kontrole DLP nutno využít více hypolipidemik. V souladu s daty z jiných obdobných prací vidíme relativně nedostatečné využití ezetimibu, přestože víme, že největší benefit z kombinační léčby mají právě nejrizikovější nemocní, u kterých je nutná co možná největší redukce hladin LDL-C. V této souvislosti je třeba připomenout, že zdvojnásobení dávky statinu vede k další redukci hladiny LDL-C přibližně o 6 %, zatímco kombinační terapie s ezetimibem může vést až 2násobnému poklesu výchozích hodnot LDL-C [12].

Vysvětlení, proč je se ezetimib v běžné klinické praxi tak málo využívá, jak naznačily studie (LipidenCliDec) může být celá řada. Jednak se patrně často nejprve čeká na efekt režimových opatření, jednak může být důvodem dosud ne-

zažité „uvolnění“ preskripce i dosud nedostatečná osvěta této lékové skupiny u praktických lékařů. Jistě důležitou roli při sledování ve studiích LipidenCliDec sehrála také krátká doba sledování, protože v souladu s doporučenými postupy byla častěji navýšena dávka statinů (či zahájeno jejich podávání) před iniciací léčby kombinační. Závěrem k této problematice ještě jedna poznámka: vždy bychom měli usilovat o současné podávání ezetimibu s jakoukoliv (byť malou) tolerovanou dávkou statinu nebo jeho podáváním alternativním (podávání ob den nebo ob dva), docílíme tak větší redukce LDL-C než při monoterapii ezetimibem [12].

V léčbě AH byl zaznamenán trend dnes již očekávaný a souhlasný s medicínou založenou na důkazech – v obou studiích byla správně volena vesměs kombinační antihypertenzní léčba inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi), nejčastěji perindopilem, blokátory kalciového kanálu (BKK), zejména amlodipinem, a diuretiky (preferenčně indapamidem). Jedná se o lékové skupiny s robustními daty jak z primární, tak sekundární prevence KVO, a proto lze konstatovat velmi dobrou integraci doporučených postupů do běžné klinické praxe. Další lékové skupiny byly využity spíše okrajově, v kontextu lékových intolerancí nebo nedostatečné kompenzace AH zvyklou kombinační léčbou. Význam podávání léčiv ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) spočívá mimo kompenzace krevního tlaku také ve zlepšení endotelální dysfunkce, kompliance cév nebo zpomalení progresu aterosklerotického cévního postižení [13].

Změny medikace byly dle očekávání nejčastěji (ale pouze v přibližně polovině případů) provedeny u pacientů s nedostatečnou kontrolou jednoho či obou sledovaných RF, a současně u těch v nejvyšších kategoriích KV-rizika. Vysoké procento nekompenzovaných bez změny terapie může odkazovat na skutečnost, že se mohlo jednat o pacienty, u nichž byla

Tab. 8 | Přehled procentuální četnosti pacientů, u nichž byla změněna hypolipidemika/antihypertenziva při V1 v závislosti na kontrole AH/DLP, vztážené na celkový počet pacientů v dané skupině. Upraveno podle [7,8]

kontrola RF	LipitenCliDec 2		LipitenCliDec 1	
	změna hypolipidemik	změna antihypertenziv	změna hypolipidemik	změna antihypertenziv
kontrolovaná AH i DLP	33,1 %	39,8 %	8,7 %	5,9 %
kontrolovaná AH a nekontrolovaná DLP	58,1 %	23,8 %	39,7 %	5,5 %
nekontrolovaná AH a kontrolovaná DLP	25,0 %	61,4 %	8,8 %	44,9 %
nekontrolovaná AH i DLP	44,0 %	51,4 %	40,7 %	32,3 %

Tab. 9 | Změny farmakoterapie v závislosti na kategorii KV-rizika. Upraveno podle [7,8]

změna farmakoterapie	kategorie KV-rizika					
	extrémně vysoká	velmi vysoká	vysoká	střední	nízká	
LipitenCliDec 1	změna hypolipidemik	56 (74,7 %)	451 (71,9 %)	315 (56,4 %)	215 (46,2 %)	34 (27,2 %)
	změna antihypertenziv	41 (54,7 %)	320 (51,0 %)	284 (50,8 %)	239 (51,4 %)	52 (41,6 %)
LipitenCliDec 2	změna hypolipidemik		377 (53,8 %)	432 (48,1 %)	423 (39,6 %)	94 (24,0 %)
	změna antihypertenziv		239 (35,3 %)	261 (30,1 %)	274 (26,5 %)	138 (38,1 %)

upřednostněna nefarmakologická (režimová) opatření (tj. jednalo se např. o primozáchyt DLP), případně byl nárůst hodnot AH/DLP dokumentován po delším období kompenzace a vyčkávalo se na výsledky kontrolního vyšetření.

Závěr

Z výsledků studií z běžné klinické praxe, tj. z ambulancí praktických lékařů, kardiologů a internistů, je evidentní, že i s krátkým odstupem od vstupní intervence (po 3–6 měsících) lze docílit lepší kompenzace AH/DLP, neboť výsledky potvrzují, že bylo docíleno zdvojnásobení, resp. ztrojnásobení počtu pacientů s kontrolovanou AH/DLP. Obdobně jako v sérii studií EUROASPIRE nebo LipiCONTROL je patrný trend lepší kontroly AH, protože je správně volena kombinační léčba (ACEi + BKK + diuretikum). DLP je sice správně léčena moderními statiny (atorvastatin nebo rosuvastatin), bohužel však v relativně nízkých dávkách (obligátních 20 mg nezávisle na účinné molekule) a využití kombinační léčby k ovlivnění hladin LDL-C stále není běžné, a to především v rámci primární péče.

Studie LipitenCliDec 1 i 2 dokládají uspokojivou míru využití aktuálních doporučených postupů v běžné klinické praxi – správně je využívána adekvátní kardioprotektivní léčba při kompenzaci AH, avšak při kompenzaci DLP je často léčba statiny titrována až s přílišnou opatrností a pomalu a stále je do značné míry opomíjena vhodná léčba kombinací statinu s ezetimibem.

Děkujeme všem kolegyním a kolegům, kteří se na sběru dat v projektu LipitenCliDec podíleli.

Projekt LipitenCliDec probíhá pod záštitou České společnosti pro aterosklerózu. Podporu projektu poskytuje společnost KRKA ČR, s.r.o. Sběr dat a statistické zpracování zajišťovala společnost Neox Clinical Research s.r.o.

Literatura

1. Townsend N, Wilson L, Prachi Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37(42): 3232–3245. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>>.
2. Vrablík M, Piňha J, Bláha V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 2019; 4(3): 126–137.
3. Widimský J jr, Filipovský J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze KV Prevence* 2018; 7(Suppl): 2–22.
4. Vrablík M, Piňha J, Blaha V et al. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016. *AtheroRev* 2017; 2(3): 185–193.
5. Widimský J. Léčba hypertenze v každodenní praxi. *Interní Med* 2010; 12(5): 236–246.
6. Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373(9667): 929–940. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60330-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60330-5)>.
7. Šatný M, Mašková J, Tůmová E et al. Profil pacientů s nekontrolovanou arteriální hypertenzí a/nebo dyslipidemií v primární péči v Česku – studie LipitenCliDec: výsledky 1. fáze. *Atherorev* 2020, 5(1): 47–52.
8. Šatný M, Tůmová E, Vrablík M. LIPIcontrol: daří se zlepšovat úroveň kontroly hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v každodenní praxi?. *Hypertenze KV Prevence* 2018; 7(1): 15–21.
9. Šatný M, Vrablík M. Moderní kombinační léčba ke snížení kardiovaskulárního rizika. *Practicus* 2018; 17(3): 19–23.
10. 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>>.
11. Vrablík M, Laštůvka J, Tůmová E et al. Šest otázek použití ezetimibu v roce 2018. *Farmakoterapie* 2018;14(1):88–93.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>>.
13. Šatný M, Tůmová E, Vrablík M et al. Profil pacientů s nekontrolovanou arteriální hypertenzí a/nebo dyslipidemií v primární péči v Česku – studie LipitenCliDec: výsledky 2. fáze. *AtheroRev* 2020, 5(2): 117–123.