Metabolický syndrom a postavení polypilu v prevenci jeho komplikací

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň

Souhrn

První zmínka o současném výskytu kardiometabolických rizikových faktorů se objevila před 100 lety. Metabolický syndrom nese 5krát vyšší riziko vzniku diabetu 2. typu a 2–3krát vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Zdravé životní návyky a racionální farmakologická léčba hypertenze, dyslipidemie a hyperglykemie je účinnou cestou ke snížení vysokého kardiometabolického rizika. Problém je ve špatné adherenci a perzistenci pacientů k doporučením i k farmakologické léčbě. V současné době se řeší polypil (fixní kombinace antihypertenziv a hypolipidemik) v prevenci KVO. Zatímco v sekundární prevenci existuje dostatek důkazů o jeho prospěšnosti, v primární prevenci KVO zůstává mnoho otázek. Dobře kombinované složení polypilu by mohlo být vhodným řešením prevence KVO a diabetu i pro nemocné s metabolickým syndromem.

Klíčová slova: kardiometabolické riziko – metabolický syndrom – polypil – prevence kardiovaskulárních onemocnění

Metabolic syndrome and the role of the polypill in the prevention of its complications

Summary

The first mention concerning occurrence of cardiometabolic risk factors together appeared 100 years ago. Metabolic syndrome brings 5times higher risk for type 2 diabetes development and 2–3times higher cardiovascular (CV) risk in comparison to the subjects without that syndrome. Healthy life habits and rational pharmacotherapy of hypertension, dyslipidemia and hyperglycemia represent an effective way for high cardiometabolic risk reduction. The problem are patient's low adherence and persistence to the recommendation and pharmacotherapy. Right now polypill (fixed combination of antihypertensives and lipid modifying drugs) are solving in the CV disease prevention. However sufficient evidence exist in the secondary CV prevention, some gap of knowledge is persisting in the primary CV prevention. Right combination of drugs in the polypill might be a suitable solving of CV disease and diabetes prevention for the patients with metabolic syndrome.

Key words: cardiometabolic risk – cardiovascular disease prevention – metabolic syndrome – polypill

Úvod

Metabolický syndrom (MS) prodělal svůj dlouhodobý vývoj v terminologii, definici i patofyziologii. Jedná se o častý společný výskyt metabolických a hemodynamických poruch, které vedou k předčasnému rozvoji aterosklerózy, ale i k mikrovaskulárnímu poškození a velmi často k rozvoji diabetu mellitus 2. typu (DM2T). První zmínky o častém výskytu hyperglykemie a hypertenze lze pokládat za prvnopočátek tohoto problému, který byl poprvé diskutován na Vídeňském lékařském kongresu před 1. světovou válkou. V současnosti po 100 letech lékařského bádání je potvrzeno, že MS je charakterizován vyšší sympatickou nervovou aktivitou a inzulínovou rezistencí, které se vzájemně stimulují a vedou k rozvoji mnoha rizikových faktorů a chorob, které nesou vysoké

kardiometabolické riziko, tj. v průměru 2–3krát vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění (KVO) na podkladě aterosklerózy a 5krát vyšší riziko vzniku DM2T [1]. U pacientů s MS je častější výskyt dalších nemocí, např. obstrukční spánkové apnoe, depresivního syndromu, některých karcinomů aj.

Harmonizující definice pro MS (tab) nám umožňuje rozpoznat MS v klinické praxi, a to by nám mělo pomoci v odhalení pacientů s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem, ať již to jsou pacienti s DM2T nebo ještě v prediabetu [2]. I když definice MS udává přítomnost alespoň 3 rizikových faktorů z 5, daleko přesnější definice MS je přítomnost všech 5 rizikových faktorů, které jsou ve významné asociaci s inzulínovou rezistencí, jak prokázal G. M. Reaven [3]. Pacientům s MS by měla být věnována

velká preventivní péče, především praktickými lékaři, kteří mají největší šanci MS rozpoznat. Ale i ostatní odborní lékaři, kteří již léčí některou součást MS, např. hypertenzi, dyslipidemii, obezitu nebo poruchy metabolismu glukózy, by měli pátrat po dalších charakteristikách MS a při jeho přítomnosti zintenzivnit nefarmakologickou i farmakologickou léčbu svého pacienta s MS.

Výsledky řady intervenčních studií ukázaly, že nefarmakologická léčba je velmi účinná, resp. nejúčinnější v prevenci a léčbě MS i v prevenci rozvoje KVO a DM2T [4]. Zdravý životní styl (nekouření, pravidelný pohyb, racionální strava a kompenzace stresu) přináší komplexní ovlivnění zmíněných nejdůležitějších patofyziologických mechanismů a následně všech rizikových faktorů charakterizujících MS. Adherence k intervenci do životního stylu je však velmi nedostatečná. Dle americké studie bylo zjištěno, že v primární a sekundární prevenci je pouze 6 %, resp. 7 % pacientů schopno změnit návyky představující 3 rizikové faktory: stravovací návyky, kouření a zvýšení pohybové aktivity. Celkem 16 %, resp. 17 % pacientů nezměnilo ani jeden životní návyk a ostatní změnili 2 rizikové návyky [5]. Podobné zkušenosti máme i s našimi pacienty s mírnou arteriální hypertenzí: 5týdenní dobře vedená lázeňská léčba naučila pacienty žít zdravě; došlo k redukci hmotnosti v průměru o 5 kg, snížení TK a tepové frekvence a zlepšení fyzické zdatnosti (maximálně tolerovaná zátěž během bicyklové ergometrie se zvýšila v průměru o 6 W). Po propuštění z lázeňské léčby pouze 5 % pacientů dodržovalo naučený zdravý životní styl ve svém každodenním životě. Ostatní se vrátili více nebo méně ke svým špatným návykům. Přesto zlepšené sledované parametry přerušovaly v průměru 14 měsíců po návratu z lázní [6].

Máme-li pacienta s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem, k nimž většina pacientů s MS patří, měli bychom dle doporučených postupů pro prevenci a léčbu KVO přistoupit také k farmakologické léčbě rizikových faktorů. Pokud je pacient s MS hypertonik (má opakovaně zjištěn krevní tlak v hodnotách 140/90 mm Hg nebo vyšších), má být léčen antihypertenzivem. Nejlépe inhibitorem renin-angiotenzinového systému, často je nutná

dvojkombinace až trojkombinace antihypertenziv podle tíže hypertenze. Nemá-li pacient koncentraci LDL-cholesterolu $< 2,5$ (resp. $< 1,8$) mmol/l, má být léčen statinem. Má-li hladinu TG $\geq 1,7$ mmol/l, měl by být sledován sekundární cíl v léčbě dyslipidemií (tj. non-HDL-cholesterol, který by měl být $< 3,3$, resp. $< 2,6$ mmol/l), čehož lze dosáhnout nejlépe kombinací hypolipidemik (statin + fibrát nebo statin + ezetimib). Má-li pacient s MS zvýšenou glykemii ($> 5,6$ mmol/l), měl by podle některých diabetologů již užívat metformin, v každém případě je metformin indikován u prokázaného diabetu, u kterého často musíme použít také kombinace antidiabetik. Pokud sečteme všechny uvedené léky, dostáváme se na počet 5–7 tablet pro farmakologickou léčbu MS charakterizovaného všemi 5 rizikovými faktory.

Polypragmázie a léková inercie

Polypragmázie je v současné době největším problémem farmakologické léčby pacientů. Přináší nebezpečí lékových interakcí a projevů závažných nežádoucích účinků, odrazuje pacienty „polykat všechny ty léky“ (obecně platí, že čím více tablet, tím horší adherence a perzistence k léčbě). Zvláště asymptomatictí pacienti, mezi které se řadí i pacienti s MS, odmítají užívat léky dlouhodobě, protože často nemají vůbec žádné zdravotní problémy a ani jim nebylo dostatečně vysvětleno, proč je důležité užívat předepsané léky pro jejich budoucí život a prognózu. A tak se začíná v současné době objevovat nový fenomén tzv. lékové inercie, a to jak ze strany pacientů, tak bohužel i ze strany některých lékařů. Lékovou inercií podporují i různé nevhodné mediální kampaně, které dezinformují veřejnost, někdy i odbornou veřejnost, o nevhodnosti různých farmak apod. Jak řešit tyto problémy polypragmázie a lékové inercie? Účinným řešením je vzdělanost lékařů, využívání racionální, prokázané léčby a správná edukace pacientů. V současné době rozvinutého farmakologického průmyslu a kontrolních orgánů (etické komise, SÚKL aj) máme k dispozici fixní kombinace kvalitních antihypertenziv, hypolipidemik nebo antidiabetik, které mohou redukovat počet užívaných tablet. Velká rezerva je také v komunikaci lékaře s pacientem, což je specifická a stále ještě podceňovaná kapitola lékařské praxe, která však hraje nejdůležitější roli v ovlivnění adherence pacienta k léčbě a všem doporučením lékaře.

Polypil

Určitou renesancí začíná hrát fixní kombinace léků v prevenci KVO, která se nazývá polypil.

Myšlenka polypilu, tj. fixní kombinace léků k prevenci vzniku KVO, je již velmi stará. Vznikla v preventivní kardiologii na základě epidemiologického pohledu na KVO (tedy z kvantitativního pohledu). Vycházela z poznání, že malé snížení průměrné hodnoty rizikového faktoru v populaci vede k relativně významnému poklesu výskytu nemoci, která je v kauzální asociaci s tímto faktorem. Pozornost polypilu se soustředila na 2 nejdůležitější rizikové faktory pro aterosklerotická KVO: krevní tlak

Tab. Harmonizující definice metabolického syndromu. Upraveno podle [2]

rizikové faktor		mezni/rizikové hodnoty
obvod pasu	muži	> 94 cm
	ženy	> 80 cm
triglyceridy		$\geq 1,7$ mmol/l nebo léčba hypolipidemiky
HDL-cholesterol	muži	$< 1,0$ mmol/l
	ženy	$< 1,3$ mmol/l nebo léčba hypolipidemiky
krevní tlak		$\geq 130/85$ mm Hg nebo léčba antihypertenzivy
glykemie nalačno		$\geq 5,6$ mmol/l nebo léčba antidiabetiky

(TK) a LDL-cholesterol (LDL-C). Nejcitovanější prací v zahraniční literatuře související s polypilem je práce autorů Walda a Lawa z londýnského institutu Wolfson Institute of Preventive Medicine z roku 2003. Ti odhadovali, že při snížení TK a LDL-C spolu s antiagregační léčbou se sníží riziko KVO v populaci o více než 80 % [7]. Z pohledu lékaře (kvalitativní přístup) není zcela vhodné podávat preventivně léky jedincům, kteří nemají diagnostikovanou hypertenzi nebo dyslipidemii. Lékař se rozhoduje u konkrétního pacienta podle jeho absolutního kardiovaskulárního rizika a podle jeho konkrétních hodnot rizikových faktorů. To je jistě důvod, proč se o polypilu v primární prevenci KVO hodně diskutovalo a diskutuje.

V současné době se za polypil označují fixní kombinace různých léků v jedné tabletě, která obsahuje minimálně jedno (nebo i více) antihypertenziv, hypolipidikum (statin) a eventuálně antiagregans (jen u sekundární prevence KVO). Jelikož se objevují na trhu tyto preparáty (u nás např. Lipertance, v Evropě Trinomia, Polycap aj), je užití těchto fixních kombinací nazýváno polypilem.

Strategie polypilu má stále více zastánců v preventivní kardiologii, protože se ukázalo, že adherence k indikované léčbě je nedostatečná a čím více jednotlivých tablet je předepisováno, tím horší je adherence i perzistence k léčbě. Užití polypilu by mělo být indikováno především u pacientů s vysokým a velmi vysokým KV rizikem (tj. v sekundární prevenci KVO a u vysokorizikových pacientů v primární prevenci KVO). Adherence k polypilu byla u pacientů po IM v projektu FOCUS (Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention) o 25 % vyšší ve srovnání se standardním užíváním jednotlivých tablet [8].

Polypil v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění

Dosud však není dostatek důkazů pro široké použití polypilu v primární prevenci KVO pro jedince s mírným nebo nízkým celkovým KV rizikem. Byla provedena metaanalýza 13 studií (u více než 9 000 jedinců) ze 32 zemí světa, ve které byla srovnávána léčba polypilem s léčbou placebem, standardní léčbou nebo komparátorem. Většina studií uváděla větší redukci systolického krevního tlaku (TK) v průměru o 6,3 mm Hg a větší redukci koncentrace celkového cholesterolu (v průměru o 0,6 mmol/l) u pacientů léčených polypilem; tyto výsledky je třeba brát s rezervou, neboť studie jsou heterogenní a doba sledování není příliš dlouhá (v průměru 15 měsíců). Několik studií sledovalo výskyt fatálních a nefatálních příhod a celkovou mortalitu, které se však nelišily ve sledovaných skupinách, avšak za dobu sledování byl jejich výskyt velmi nízký (1–5 %). Polypil zlepšil adherenci o 40 %, způsobil však více nežádoucích účinků ve srovnání se standardní léčbou (relativní riziko vyšší o 16 %), což si lze vysvětlit horší adherencí pacientů ke standardní léčbě i srovnáním polypilu s placebem v některých studiích [9]. Polypil je naopak koncipován tak, že by měl mít menší výskyt nežádoucích účinků; např. vhodnou kombinací léků, které si vzájemně snižují nežádoucí účinky (kombinace

amlodipinu s inhibitorem ACE snižuje výskyt otoků způsobených amlodipinem u citlivých jedinců) nebo nižší dávkou jednotlivých léků, jejichž účinky se potencují, ve srovnání se standardní léčbou.

Strategii polypilu pro jedince s mírným rizikem podporují výsledky studie HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3). Do studie HOPE-3 bylo zařazeno 12 705 pacientů bez manifestního KVO z 21 zemí a 6 kontinentů z různých etnických skupin. Kromě individuální intervence životních návyků byli všichni randomizováni do 4 skupin s různou léčbou:

1. kandesartan s hydrochlorotiazidem (HCT) + placebo
2. rosuvastatin + placebo
3. rosuvastatin + kandesartan s HCT
4. dvě placeba

Primárním sledovaným cílem byly nefatální infarkt myokardu (IM), nefatální cévní mozková příhoda (CMP) a KV úmrtnost nebo všechny tyto cíle a zároveň nutnost resuscitace, srdeční selhání, revaskularizace nebo angina pectoris s prokázanou ischemií. Léčba antihypertenziv snížila TK v průměru o 6/3 mm Hg, ale neovlivnila sledované primární cíle studie. Pokud se pacienti rozdělili podle výše TK do tercilů, antihypertenzní léčba se vyplatila pouze u pacientů v nejvyšším tercilu (systolický TK > 140 mm Hg). Tato studie tedy ukázala, že léčit nemocné v prehypertenzi není kardioprotektivní! Naopak léčba statinem měla ve srovnání s placebem významný účinek na snížení primárního kombinovaného cíle – jejich relativní riziko bylo sníženo o 25 %, přičemž riziko IM bylo redukováno o 35 % a riziko CMP o 30 %. Koncentrace LDL-C byla snížena v průměru o 22 %. Kardioprotektivní účinek statinu byl nezávislý na věku, pohlaví ani etnické skupině. Kombinovaná léčba antihypertenziv a statinem (polypilu) významně snížila primární KV cíle relativně o 29 %! Bylo nutno takto léčit 72 pacientů po dobu 5,6 let, aby se zabránilo jedné KV příhodě [10]. Výsledky studie HOPE-3 tedy podporují užití polypilu pro jedince s mírným celkovým KV rizikem, ale lépe u jedinců, kteří mají TK v rozmezí hypertenze.

V současné době je diskutováno nejvhodnější složení polypilu: kardioprotektivní polypil obsahuje větší inhibitor ACE, avšak výskyt vedlejších účinků (kašel, angioedém zvláště u negroidní populace) vede k myšlence, zda by neměly být nahrazeny lépe snášenými inhibitory AT₁-receptorů pro angiotenzin II (sartany). Pro nedostatek důkazů ze studií přetrvávají obavy o bez-

Schéma. Účinek léků v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Upraveno podle [11]

	RRR		HR (CI 95%)
ASA	-34 %	■	0,66 (0,66–0,72)
ACEI	-20 %	■	0,80 (0,70–0,90)
statiny	-29 %	■	0,71 (0,72–0,82)
betablokátory	-27 %	■	0,73 (0,75–0,87)

0,5 1

pečnosti, účinnosti i adherenci k polypilu. Široké použití polypilu v prevenci KVO naráží i na ekonomickou bariéru, tj. zda polypil bude pro společnost „cost-effective“, i na etickou bariéru týkající se rozsáhlé „medikalizace“ velké části populace. Řada studií s polypilem ještě probíhá (např. HOPE-4, PolyIran, INTEGRATE TIPS-3 aj) a jejich výsledky jistě přispějí k názoru na polypil v primární prevenci KVO u jedinců s mírným a nízkým KV rizikem.

Polypil v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění

V sekundární prevenci KVO je více poznatků o účinku některých lékových skupin na snížení KV rizika (schéma) [11]. Je dostatek důkazů ze studií, jak má být léčen pacient s prodělanou KV příhodou, problémem je však implementace těchto doporučených postupů do klinické praxe. V registru APTOR (AntiPlatelet Therapy Observational Registry) bylo zjištěno ze 14 evropských zemí, že nemocní po akutním koronárním syndromu a provedené angioplastice koronárních tepen měli antiagregační terapii a nejméně 3 další doporučení: statiny, betablokátory, inhibitory ACE, racionální dieta, cvičení, pouze ve 43 % (v ČR jen 25 %, v Německu 63 %) [12]. Ze studií EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) je známo, že základní rizikové faktory nedosahují doporučených hodnot u většiny pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční. V ČR stále 20 % pacientů kouří, jen 40 % dosahuje TK < 140/90 mm Hg a jen 24 % má LDL-C < 1,8 mmol/l [13]. Velkou roli zde hraje poddávkování léků ze strany lékařů a špatná adherence ze strany pacientů aj.

Metaanalýza 3 studií sledujících polypil v sekundární prevenci KVO (SPACE Collaboration Metaanalysis) ukázala, že adherence k léčbě polypilem se zlepšila o 58 %, systolický TK se snížil o 2,5 mm Hg a LDL-C o 0,09 mmol/l ve srovnání s běžně indikovanou léčbou [14]. Evropská doporučení pro prevenci KVO z roku 2016 poprvé uvádějí, že na zlepšení adherence k léčbě v sekundární prevenci KVO je možné doporučit polypil. Mezinárodní projekt AURA (Polypill, A new therapeutic tool to improve Adherence in secondary prevention) zahrnuje řadu studií s polypilem (aspirin, ramipril, atorvastatin) v sekundární prevenci KVO a prokazuje, že 80% adherence k polypilu snižuje významně výskyt dalších KV příhod relativně o 27 %. Čím vyšší je adherence, tím větší je redukce KV příhod [15].

Závěr

Pro pacienty s MS by byl velice vhodný polypil, který by obsahoval nejen kardioprotektivní léky, ale také léky redukcující rozvoj DM2T. Takový polypil by měl obsahovat kromě antihypertenziva (inhibitor ACE, který významně snižuje kardiovaskulární riziko i rozvoj DM2T), hypolipidemika (statin nebo statin v kombinaci s fenofibrátem pro pacienty s aterogenní dyslipidemií nebo statin s ezetimibem) a lék na zlepšení inzulinové rezis-

tence, např. metformin. Zda by takový polypil mohl být vhodný pro všechny pacienty s MS v primární prevenci KVO a DM2T, by měla prokázat dlouhodobá prospektivní studie.

Koncepce polypilu v preventivní kardiologii, ale i v prevenci vzniku DM2T, který představuje v současné době velkou neinfekční epidemii, se zdá být velmi užitečná. Polypil by mohl zlepšit adherenci a perzistenci k preventivní léčbě u většinou asymptomatických pacientů. Na druhé straně je si třeba připustit, že ještě existuje mnoho otázníků a hlavně nedostatek důkazů ze studií, zda užívání polypilu bude vhodné pro všechny nemocné s MS a především pro nemocné v primární prevenci u jedinců s mírným KV rizikem. Kardiovaskulární nemoci a DM2T jsou velmi rozšířené a náklady na jejich léčbu a léčbu jejich komplikací jsou obrovské, a proto by bylo třeba provést ekonomickou analýzu, zda prevence těchto nemocí polypilem a současnou dobře vedenou intervencí životního stylu by byla levnější než léčba rozvinutých chorob a jejich komplikací.

Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZČR – FNPI, 00669806.

Literatura

1. Churilla JR, Fitzhugh EC, Thompson DL. The metabolic syndrome: how definition impacts the prevalence and risk in US adults: 1999–2004 NHANES. *Metab Syndr Relat Disord*. 2007; 5(4): 331–342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/met.2007.0010>>
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640–1645. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>>
3. Reaven GM. The metabolic syndrome or insulin resistance syndrome? Different names, different concepts and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(2): 283–303.
4. Lindstrom J, Louheranta A, Manninen M et al. [Finnish Diabetes Prevention Study Group]. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3230–3236.
5. Miller RR, Sales AE, Kopjar B et al. Adherence to heart-healthy behaviors in a sample of the U.S. population. *Prev Chronic Dis*. 2005; 2(2): A18.
6. Rosolová H, Chrástek J, Zikmund M et al. Non-pharmacological control of blood pressure and physical fitness in subjects with arterial hypertension. *Cor Vasa* 1991; 33(2): 123–131.
7. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326(7404): 1419. Erratum in *BMJ*. 2006; 60(9): 823. *BMJ* 2003 Sep; 327(7415): 586.
8. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(20): 2071–2082. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.021>>
9. Huffman MD, Xavier D, Perel P. Use of polypills for cardiovascular disease and evidence to date. *Lancet* 2017; 389(10073): 1055–1065. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30553-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30553-6)>
10. Yusuf S, Phil D, Lonn E et al. Blood pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *NEJM* 2016; 374(21): 2032–2043. <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600177>>

11. Lim SS, Gaziano TA, Gakidou E et al. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs. *Lancet* 2007; 370(9604): 2054–2062.
12. Zeymer U, James S, Berkenboom G et al. Differences in the use of guideline-recommended therapies among 14 European countries in patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20(2): 218–228. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2047487312437060>>.
13. Mayer O Jr, Bruthans J, Timoracká K. [Czech EUROASPIRE I-IV investigators]. The changes in cardiovascular prevention practice between 1995 and 2012 in the Czech Republic. A comparison of EUROASPIRE I, II, III and IV study. *Cor Vasa* 2014; 56(2): e91–e97. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2014.01.008>>.
14. Webster R, Patel A, Selak V et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ("polypills") compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries.

Int J Cardiol 2016; 205: 147–156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.12.015>>.

15. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(8): 789–801. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.005>>.

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FECS

✉ rosolova@fnplzen.cz

Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň

www.fnplzen.cz

Doručeno do redakce 19. 9. 2017

Přijato po recenzi 27. 9. 2017