

# Proč nebrzdit volný pád LDL-cholesterolu a nepomlouvat statiny

Jan Piňha<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Laboratoř pro výzkum aterosklerózy Centra experimentální medicíny IKEM, Praha

## Souhrn

V současnosti je díky novým lékům a léčebným postupům možné, a tudíž i vhodné docílit velice nízkých koncentrací LDL-cholesterolu. Jedná se především o inhibitory proproteinkonvertázy subtilisin kexin 9 a o LDL aferézy. I přes tyto nové postupy zůstávají hlavním protivníkem aterosklerózy a atherogenních dyslipidemií statiny. Statiny jsou tedy základem léčby vždy. Pokud nestačí nebo pokud skutečně působí nezvladatelné obtíže, je možné je doplnit nebo nahradit dalšími léky či léčebnými postupy, které snižují hodnoty LDL-cholesterolu. Často však není zcela využít jejich plný potenciál a stále se objevují zcela neoprávněné obavy o jejich častých a nebezpečných nežádoucích účincích. Zmíněnou problematiku jsme se pokusili v tomto článku podrobněji diskutovat.

**Klíčová slova:** agresivní snižování – LDL-cholesterol – statiny

## Why not to interfere with LDL-cholesterol freefall and why not to talk badly about statins

### Summary

Thanks to new drugs and treatments it is now possible, and therefore also advisable, to achieve very low LDL-cholesterol levels. This is primarily the inhibition of the proproteainconvertase subtilisin kexin 9 and LDL apheresis. Despite these new procedures, they remain the main antagonist of atherosclerosis and atherogenic dyslipidemia of statins. Statins are the basis of treatment always. If they are not enough or if they actually cause uncontrollable difficulties, they can be supplemented or replaced by other medications or treatments that reduce values of LDL-cholesterol. Often, however, their full potential is not fully exploited, and there are still completely unjustified concerns about their frequent and dangerous undesirable effects. We did our best to discuss this topic in more detail in this article.

**Key words:** aggressive treatment – LDL-cholesterol – statins

### Úvod

Každá choroba má svůj přirozený vývoj, který vždy nekončí smrtí nebo trvalým utrpením. Příroda občas ukáže milosrdnou tvář a uzdraví bez přičinění lékařů. Z hlediska medicíny nám však paradoxně tímto milosrdenstvím někdy komplikuje úspěšnou léčbu. Pokud se totiž spontánní pomoc přírody dostaví náhodně během naší objektivně zcela neúčinné, či dokonce škodlivé léčby, můžeme mylně předpokládat, že tento neúčinný postup je možné použít u všech postižených. Naopak, příroda dokáže být i velice krutá; přes objektivně účinnou léčbu a příznivý vývoj všech dostupných ukazatelů pacienta ztratíme. Nikdy asi nebudeme vědět vše – může se jednat o pro nás neznámé vysazení léků, choroba je již ve stadiu, ve kterém ji nedokážeme ovlivnit, např. aterosklerotické pláty jsou již v tak pokro-

čilém stadiu, že jsou prakticky autonomní a sebezpriznivější složení cirkulující krve je neovlivnit. Zde nastává hlavní rozpor mezi léčitelstvím a vědeckou medicínou. Léčitelství, které někdy zahrnuje i méně informované lékaře, se spokojí s několika úspěšnými případy a usoudí, že někdy až zázračné zlepšení při dané léčbě nebo dietě platí pro všechny podobné obtíže. Naopak jednotlivý neúspěch léčebného postupu u konkrétního pacienta bere jako definitivní potvrzení neúčinnosti této léčby. Přístup medicíny založený na důkazech je pracnější, těžkopádnější, chybí mu určitá elegance; je až nudný a nepřitahuje příliš pozornosti. Často také přináší zklamání, nadějná a oblíbená léčebná metoda ve skutečnosti nefunguje. Nicméně je tím nejlepším krokem, jak posunout znalosti o našem zdraví vpřed a příznivě ovlivnit osudy našich pacientů.

Vědecké metody mají jednu zásadní nevýhodu, totiž nejsou to dogmata, a tudíž mohou být ve své podstatě vyvratitelné, zpochybnitelné. Pokud se tedy najde jediný spolehlivý důkaz, který hypotéze odporuje, musí být zamítnuta a přepracována. Z tohoto pohledu nebyla hypotéza o negativní úloze LDL-cholesterolu, potažmo LDL částic vyvrácena již po řadu desetiletí a všechny dosavadní důkazy ji podporují. Lze tedy říci, že se již nejedná o hypotézu, ale o potvrzený fakt. Pozitivní úloha léků a léčebných metod, které LDL-cholesterol (LDL-C) snižují, především inhibitorů 3-metyl-3-glutaryl CoA reduktázy (statinů), také byla a je opakovaně potvrzována v řadě kontrolovaných, randomizovaných studií, postmarketingových studií i metaanalýz.

Nicméně jak negativní role LDL částic/cholesterolu, tak pozitivní role statinů jsou opakovaně zpochybňovány, a to na základě zcela nevědeckých úvah. Proto je vhodné řadu fakt připomenout i proto a přesto, že na poli prevence a léčby kardiovaskulárních onemocnění došlo k dalšímu významnému posunu v podobě nových hypolipidemických léčiv. Základem léčby zůstává redukce LDL-C a prvními zásadními kroky zůstávají stále režimová opatření a statiny.

### Volný pád LDL-cholesterolu

LDL částice byly považovány za nezbytnou součást látkové výměny lipidů dodávající cholesterol do periferních tkání. Jejich škodlivost byla spojována s jejich nadměrným množstvím v cirkulaci a následným přebytkem v cévní stěně, v níž jsou modifikovány a mohou spustit proces aterosklerózy přes aktivaci imunitního systému. Nicméně byly stále považovány za nezbytnou součást dobře fungující látkové výměny. To podporovaly i klinické nálezy u onemocnění zvaného hypobetalipoproteinemie nebo abetalipoproteinemie, při kterém velmi nízká koncentrace až absence apoB/potažmo LDL částic je provázena sníženým vstřebáváním vitaminů rozpustných v tucích, úpornými průjmy a neurologickými poruchami [1]. Nicméně v tomto případě se jedná o poměrně rozsáhlou poruchu látkové výměny lipidů včetně defektů jejich tvorby. Příroda nám současně poskytla i druhou a mnohem lepší/příznivější nápoředu: nositelé defektu v látce proproteinkonvertáze subtilizin kexin 9 (reguluje počet LDL receptorů) mají díky této mutaci od narození velmi nízkou hladinu LDL-C, pohybující se i v desetinách milimolů na litr a nemají žádné zdravotní problémy; naopak jsou výrazně chráněni před aterosklerotickými kardiovaskulárními příhodami, a to i v přítomnosti dalších rizikových faktorů [2]. V zásadě tedy platí, že pokud je důvodem snížené hladiny LDL-C zvýšený katabolismus LDL částic, jedná se o příznivý stav. Pokud je však nízká hladina LDL-C způsobena sníženou tvorbou a obecně sníženou produkcí všech lipoproteinových částic, nastává problém. Tomuto přírodnímu/biologickému pravidlu v zásadě odpovídají i zkušenosti při léčbě dyslipidemií. Pokud jsme schopni převážně ovlivnit katabolismus cholesterolu, jedná se o účinnou a bezpečnou léčbu. Opatrnější bychom měli být, pokud ovlivňujeme tvorbu

lipoproteinů; u velice nadějných a účinných léků docházelo ke steatóze jater a jejich možnému poškození [3].

První potvrzení o prospěšnosti snižování/zbavení se LDL-C jakýmkoli způsobem přišlo ještě v éře před statiny, a to ze skalpelů břišních chirurgů. Ve studii POSCH (Program On Surgical Control of Hyperlipidemias) došlo k významnému poklesu LDL-C a následně i závažných klinických příhod po ileální bypassu [4]. Příznivý efekt tohoto výkonu trvá doposud, i když jsou již obě skupiny, především však kontrolní dávno silně „promóveny“ statiny [5]. V tomto případě se jedná jistě i o účinek načasování, tedy dosažení dlouhodobě snížené koncentrace LDL-C u intervenované skupiny ještě před érou statinů. Následně „fibrátové“ studie dosáhly podstatně horších výsledků, i když jejich zaměření na skupiny pacientů s vyšším LDL-C nebylo příliš šťastné a stále zřejmě existují skupiny pacientů, kterým tyto léky mohou výrazně pomoci příznivým ovlivněním jiných lipoproteinů [6]. Nicméně na základě těchto studií převládala do poloviny 90. let minulého století k léčbě vysokých hodnot lipidů spíše skepse. Zásadní zlom nastal po uveřejnění studie 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), podle jejíž závěrů simvastatin snížil úmrtnost na aterosklerotická onemocnění o 40 % [7]. Následovaly další „statinové“ studie, které v drtivé většině přinesly pozitivní výsledky – vedly k výraznému a dlouhodobému poklesu klinických příhod [8]. Také se ukázalo, že je nutné podávat co nejúčinnější statiny v co nejvyšších dávkách, především u vysoce rizikových pacientů s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním aterosklerotického původu [9]. Další studie zaměřené převážně na úpravu hladin triglyceridů případně HDL-cholesterolu výrazné úspěchy nepřinesly.

Dalším zlomovým okamžikem je v současnosti zavedení další skupiny léků do klinické praxe: inhibitorů zmíněné proproteinkonvertázy subtilizin kexin 9 (PCSK9i) alirokumabu a evolokumabu, které vedly k významnému poklesu klinických příhod u vysoce rizikových osob a pacientů [10]. Dalším střípem do pozitivní mozaiky snižování LDL-C k velice nízkým hodnotám byly a jsou aferetické metody [11], velice účinné při snižování lipidů i dalších aterogenních částic včetně jejich kombinace s PCSK9i [12]. Jakékoli snížení LDL-C, potažmo LDL částic zvýšením jejich katabolismu/odbourávání má tedy výrazně pozitivní klinický efekt, zvláště je-li zahájeno včas. Navíc se ukazuje, např. ve studii FOURIER s PCSK9i, evolokumabem, že je vhodné a v současnosti i možné docílit minimálních koncentrací LDL-C, řádově desetin milimolu [13]. S mírnou nadšázkou se na různých konferencích mluví o „nulové toleranci“ LDL-C a následně „kardiovaskulární nesmrtelnosti“. Nejčastější léčebné postupy při snižování LDL-C jsou ukázány ve schématu. Nicméně, přes všechnu nadšázku i současné revoluční postupy v léčbě dyslipidemií a především LDL-C, zůstávají stále hlavním protivníkem aterosklerózy a dyslipidemií statiny.

### Statiny stále hlavní pilíř léčby

Přes všechny poslední výdobytky vědy a farmaceutického průmyslu zůstávají statiny i více než 30 let po svém

zavedení do praxe hlavním pilířem léčby aterogenních dyslipidemií [14]. Statiny v průměru snižují hladinu aterogenního LDL-cholesterolu o 30–40 %, u jednotlivých pacientů až o 60–70 %. Při zdvojnásobení základní dávky statinu lze očekávat přibližně 6% pokles LDL-C. Aby tedy bylo dosaženo skutečně maximálního efektu, je nutné je podávat v co nejvyšších doporučených dávkách a používat především „silné“ statiny – atorvastatin (80 mg), rosuvastatin (40 mg), případně o něco slabší, ale stále poměrně účinný simvastatin (40 mg). U pacientů s horší tolerancí je jistě možné použít i slabší statiny – fluvastatin (80 mg) a pravastatin (40 mg); posledně jmenovaný je nyní dokonce testován u těhotných žen k prevenci preeklampsie [15]. U většiny pacientů, kteří i přes vyšší dávky silných statinů nedosahují doporučených hodnot, nebo nemohou užívat nejvyšší dávky silných statinů, je vhodné a výhodné doplnit léčbu ezetimibem [16].

K nedostatečné léčbě statiny často přispívají zprávy o jejich nežádoucích vedlejších účincích, které často odradí od léčby jak pacienti, tak některé lékaře. Většinou jsou tyto zprávy zcela neověřené a šíří se spíše stylem tiché mediální pošty. Tento styl je občas nazýván „kyberchondrii“. I když nežádoucí účinky statinů samozřejmě existují, jsou velice vzácné. Hlavním rizikem je, když pacienti přestanou zcela bezdůvodně statiny užívat. Dánští autoři ve velice dobře dokumentované studii poukázali na doslova tragické následky negativních mediálních zpráv (i když byly v naprosté menšině ve srovnání s neutrálními, či dokonce pozitivními zprávami), které vedly k neopodstatněnému vysazování statinů a následnému vzestupu fatálních srdečních infarktů [17]. Častou čistou psychologickou podstatu nežádoucích účinků statinů prokázala nápaditá část studie ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) [18]. V této studii sledovali autoři pacienti i po odslepení léčby a zjistili, že se začaly objevovat svalové obtíže u pacientů, kteří se dozvěděli, že statiny užívají, ačkoli předtím byli při jejich užívání zcela bez obtíží. Zajímavý byl

i fakt, že v zaslepené fázi této studie pacienti po statinech lépe spali, což také skončilo po odslepení. Naopak se po odslepení u řady pacientů užívajících statiny začaly zlepšovat subjektivně vnímané kognitivní schopnosti. Psychologie tedy hraje při nežádoucích účincích jistě významnou roli i, či zejména u statinů.

I když jsou vedlejší účinky statinů poměrně vzácné a často pouze subjektivně vnímané, je třeba na ty skutečné myslet. Nejčastějšími jsou svalové obtíže typu myalgií, myopatií a velmi vzácných rabdomyolýz [19]. Podávání statinů zřejmě souvisí i s vyšším výskytem onemocnění diabetes mellitus [20], jedná se však o mírný vzestup hodnot glykemie u osob, které jsou již ve stadiu prediabetu a statiny pouze urychlí jejich vstup do biochemického pásma diabetu. Vzestup jaterních testů většinou s léčbou statiny není spojován, a ve studii GREACE (GREEK Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation) dokonce pacienti s mírně vyššími hodnotami jaterních testů při léčbě statiny prospívali více [21]. Statiny není vhodné vysazovat před operačním zákrokem [22] a statiny s delším poločasem (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin) mohou pacienti užívat kteroukoli denní dobu, a není tedy třeba striktně lpět na večerním podávání [23] (tab.).

**Tab. Druhy a dávkování běžně používaných statinů**

| statin       | nejvyšší doporučené denní dávkování | preferencí doby podávání |
|--------------|-------------------------------------|--------------------------|
| atorvastatin | 80 mg                               | ráno nebo večer          |
| fluvastatin  | 80 mg                               | večer                    |
| lovastatin*  | 40 mg                               | večer                    |
| pravastatin* | 40 mg                               | večer                    |
| rosuvastatin | 40 mg                               | ráno nebo večer          |
| simvastatin  | 40 mg                               | ráno nebo večer          |

\*V současnosti nedostupné v ČR

**Schéma. Nejčastější postupy ke snížení hodnot LDL-cholesterolu**

| režimová opatření  | 10–15 % |                            | snížení LDL-cholesterolu       | snížení klinických příhod         | další účinky  |
|--------------------|---------|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|---|
| statiny + ezetimib | 30–40 % | dietní opatření            | 5–30 %                         | +                                 | protizánětlivý účinek, ovlivňují i další složky lipidogramu       |
|                    |         | statiny statiny + ezetimib | 30–60 %                        | +++<br>+                          | protizánětlivý, antiapoptotický účinek                            |
| inhibitory PCSK9** | 40–60 % | LDL/Lp(a)* aferéza         | 60–80 %<br>i při léčbě statiny | nerandomizované studie            | snížení Lp(a)* o 60 %, triglyceridů o 30 %, fibrinogenu           |
| LDL/ Lp(a) aferéza | 60–80 % | inhibitory PCSK9**         | 60 %<br>i při léčbě statiny    | ++                                | snížení Lp(a) o 25–30 %, triglyceridů o 10 %                      |
|                    |         | fibráty, niacin            | 10–20 %                        | studie neprokázaly klinický efekt | zlepšení lipidového spektra v poměru HDL-cholesterol/triglyceridy |

\*Lp(a) – lipoprotein(a) \*\*PCSK9 – proproteinkonvertáza subtilizin kexin 9

Na druhou stranu je třeba občas i mírně brzdit statinové nadšence, kteří mohou paradoxně povést statinů uškodit ještě více než jejich kritici. Z tohoto pohledu velkou pozornost svého času (rok 2010) vzbudil článek autorů z Velké Británie [24]. Autoři se v něm zabývali otázkou, zda by v řetězcích s rychlým občerstvením (fast foodech) neměl být ke každému nezdravému jídlu přidán kromě hořčice, majonézy, kečupu a podobných pochutin i statin. Článek se opíral o seriózní matematický výpočet, který dokázal, že statiny mohou eliminovat účinek nezdravé diety ve zmíněných podnicích (konkrétně vysoký obsah nasycených mastných a transmastných kyselin). Na základě uvedené analýzy autoři nabídli řešení spočívající v doplnění nezdravého pokrmu sáčkem označeným „MacStatin“, který by obsahoval práškovou formu statinu. Ten by si mohl hřešící zákazník nasypat na nezdravou stravu či do nezdravého nápoje. I když autoři v článku podporují zdravou výživu a v žádném případě nepodporují nezdravé stravování, lze jejich úvahy považovat spíše za provokativní než inspiřující. Navíc se zřejmě již i v těchto stravovacích zařízeních složení stravy zlepšilo.

## Závěr

Statiny jsou stále základem a pilířem léčby aterogenních dyslipidemií. Pokud nestačí nebo pokud skutečně působí nezvladatelné obtíže, je možné je doplnit nebo nahradit dalšími léky nebo léčebnými postupy, které snižují LDL-cholesterol. Dle většiny dostupných dat není stále využit jejich plný potenciál; jsou poddávkovány a panují zcela neoprávněné obavy o jejich nežádoucích účincích. Jednoznačná pravidla podávání nových léků PCSK9i, která vyžadují maximální tolerované dávky statinů, nyní odhalují, že i u pacientů ve velmi vysokém riziku kardiovaskulárních příhod jsme stále příliš spokojeni s menšími dávkami statinů, než by bylo vhodné. Někdy se jedná i o podvědomou neochotu něco zavedeného měnit (lékařskou inercií). Je tedy třeba neustále zdůrazňovat, že ohromné množství dat potvrzuje pozitivní a protektivní kardiovaskulární účinky statinů a vyvrací nepodložené zprávy o hojnějším výskytu jejich nežádoucích účinků. Jsou tedy jednoznačné důvody pro to, abychom se snažili pacienty léčit statiny co nejvíce, případně i v méně typických režimech (ob den) nebo se snažili o snížení hodnot LDL-C jinými prostředky. Nejlepším doplňkem k léčbě statiny je pak spolupracující a informovaný pacient, při nedostatku času třeba i formou krátkého informačního materiálu v tištěné nebo elektronické podobě [25].

*Podpořeno MZ ČR – RVO Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001 a projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 FN Motol Praha.*

## Literatura

1. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25(3): 161–168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000072>>.

- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1264–1272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054013>>.
- Pítha J. Novinky v léčbě hyperlipidemií. *Med Promoci* 2016; 17(2): 134–139. Dostupné z WWW: <<https://www.tribune.cz/clanek/39383-novinky-v-lecbe-hyperlipidemi>>.
- Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990; 323(14): 946–955. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199010043231404>>.
- Buchwald H, Rudser KD, Williams SE et al. Overall mortality, incremental life expectancy, and cause of death at 25 years in the program on the surgical control of the hyperlipidemias. *Ann Surg* 2010; 251(6): 1034–1040. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181deb4d0>>.
- Elam M, Lovato LC, Ginsberg H. Role of fibrates in cardiovascular disease prevention, the ACCORD-Lipid perspective. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22(1): 55–61. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0b013e328341a5a8>>.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934): 1383–1389.
- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282(24): 2340–2346.
- Kang S, Liu Y, Liu XB. Effects of aggressive statin therapy on patients with coronary saphenous vein bypass grafts: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Ther* 2013; 35(8): 1125–1136. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.06.006>>.
- Soška V, Vrablík M, Bláha V et al. PCSK9 inhibitors – new possibilities in the treatment of hypercholesterolemia: For which patients will be indicated? Czech atherosclerosis society statement. *Vnitř Lék* 2016; 62(4): 329–333.
- Bláha V, Bláha M, Lánská M et al. Position of lipoprotein apheresis in present. *Vnitř Lék* 2015; 61(11): 958–964.
- Bláha V, Bláha M, Lánská M et al. The role of PCSK9-inhibitors and of lipoprotein apheresis in the treatment of homozygous and severe heterozygous familial hypercholesterolemia: A rivalry, or are things quite different? *Vnitř Lék* 2018; 64(1): 43–50.
- Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390(10106): 1962–1971. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)>.
- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282(24): 2340–2346.
- Costantine MM, Cleary K, Hebert MF et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Obstetric-Fetal Pharmacology Research Units Network. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(6): 720. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.038>>.
- Vavlukis M, Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context* 2018; 7: 212534. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7573/dic.212534>>.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J* 2016; 37(11): 908–916. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv641>>.
- Gupta A, Thompson D, Whitehouse A et al. [ASCOT Investigators]. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-

-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. Lancet 2017; 389(10088): 2473–2481. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31075-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31075-9)>.

19. Pella D, Gvozdjková A, Lietava A et al. Myopatie asociovan se statiny: klinick doporuen Slovenskej asocicie aterosklerózy a esk společnosti pro aterosklerzu. AtheroRev 2016; 1(1): 7–13.

20. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010; 375(9716): 735–742. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6)>.

21. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. [GREACE Study Collaborative Group]. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. Lancet 2010; 376(9756): 1916–1922. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61272-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61272-X)>.

22. Dunkelgrun M, Schouten O, Feringa HH et al. Beneficial effects of statins on perioperative cardiovascular outcome. Curr Opin Anaesthesiol 2006; 19(4): 418–422. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.aco.0000236142.53969.7e>>.

23. Awad K, Serban MC, Penson P et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of morning vs evening statin administration on lipid profile: A systematic review and meta-analysis. J Clin Lipidol 2017; 11(4): 972–985. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.06.001>>.

24. Ferenczi EA, Asaria P, Hughes AD et al. Can a statin neutralize the cardiovascular risk of unhealthy dietary choices? Am J Cardiol 2010; 106(4): 587–592. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.03.077>>.

25. Piřha J. How to create cooperative patient for antihypertensive and hypolipidemic therapy. Vnitř Lék 2017; 63(4): 272–276.

doc. MUDr. Jan Piřha, CSc.

✉ [japi@ikem.cz](mailto:japi@ikem.cz)

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

[www.ikem.cz](http://www.ikem.cz)

Doručeno do redakce 3. 11. 2018

Přijato po recenzi 15. 11. 2018

**XXVI. KONGRES  
ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI  
ČLS J. E. PURKYNĚ**

**17. – 20. 11. 2019**  
Kongresové centrum Praha  
5. kvetna 1640/65, Praha 4

ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi  
a s Interní sekci esk asociace sester

**[www.kongrescis.cz](http://www.kongrescis.cz)**

ČESK INTERNISTICK SPOLEČNOST  
NADAČNÍ FOND ČESK INTERNY  
ČLS  
ČAS