

Liečba dyslipidemií u pacientov s chronickou anginou pectoris

I. Tkáč

Súhrn

Dyslipidémia patrí medzi najdôležitejšie ovplyvniteľné rizikové faktory ICHS. Existuje dostatok dôkazov zo sekundárne preventívnych štúdií u pacientov s ICHS, medzi ktorými boli zastúpení aj mnohí pacienti s anginou pectoris, že liečba statínmi zameraná na zníženie hladiny LDL-cholesterolu viedla k zníženiu kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Podobne dve štúdie s fibrátmi u pacientov s ICHS ukázali, že ovplyvnenie dyslipidémie pri metabolickom syndróme fibrátmi (zvýšené triacylglyceroly, znížený HDL-cholesterol) viedlo k zníženiu kardiovaskulárnej morbidity. Primárnym cieľom liečby je dosiahnuť cieľové hladiny LDL-cholesterolu pod 2,5 mmol/l, ale je želané dosiahnuť aj nerizikové hodnoty triacylglycerolov a HDL-cholesterolu. Vychádzajúc z týchto cieľov, väčšina pacientov s anginou pectoris bude vyžadovať liečbu fibrátom alebo statínom, alebo kombináciu statín-fibrát.

Kľúčové slová:

Angina pectoris - dyslipidémia - LDL-cholesterol - metabolický syndróm - statíny - fibráty

Summary:

Dyslipidemia is one of the most important modifiable coronary heart disease (CHD) risk factors. There is a lot of evidence based on data from the studies of secondary prevention in patients with CHD, which also included a considerable number of patients with angina pectoris. Results of these studies showed that statin treatment aiming for LDL cholesterol decrease led to a decrease in cardiovascular morbidity and mortality. Likewise, studies with fibrates showed that affecting the dyslipidemia of metabolic syndrome (increased triglycerides, decreased HDL cholesterol) resulted in a decrease of cardiovascular morbidity. The primary goal of the lipid lowering treatment is to achieve LDL cholesterol level below 2.5 mmol/l. It is also rational to aim for non-risk levels of triglycerides and HDL cholesterol. To achieve these goals the majority of patients with angina will need fibrate or statin treatment or statin-fibrate combination therapy.

Key words:

Angina pectoris - dyslipidemia - LDL-cholesterol - metabolic syndrome - statins - fibrates

ÚVOD

Chronická stabilná angina pectoris (AP) je jednou z foriem ischemickej choroby srdca (ICHS). Spolu s fajčením a hypertenziou patria rozličné druhy dyslipidemií medzi najdôležitejšie modifikovateľné rizikové faktory aterosklerózy. I keď už bolo objasnené genetické pozadie viacerých druhov aterogénnych dyslipidemií (familiárna hypercholesterolemia, familiárna kombinovaná hyperlipidémia, familiárna dysbeta-lipoproteinémia, familiárna hypertriacylglycerolemia), ako aj vplyv faktorov prostredia, ako je výživa, na rozvoj dyslipidemií, z praktického hľadiska väčšinou nie je nutné klasifikovať dyslipidémiu etiopatogeneticky. Vo väčšine prípadov je možné vystáčiť s terapeutickou klasifikáciou dyslipidemií, ktorá ich delí na hypercholesterolemie (HCH), hypertriacylgly-

cerolemie (HTAG) a kombinované hyperlipidémie (KHL).

HYPERCHOLESTEROLÉMIA

Ide o súčasné zvýšenie celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu (LDL-Ch). Vo vzťahu k liečbe je vhodné používať hladiny LDL-Ch, keďže celkový cholesterol môže byť zvýšený aj na podklade zvýšenia hladiny protektívneho HDL-cholesterolu (HDL-Ch) alebo na podklade zvýšeného množstva cholesterolu obsiahnutého v lipoproteínoch bohatých na triacylglyceroly (VLDL a IDL), čo reflektuje prítomnosť HTAG. To vyplýva aj z nasledujúceho vzorca na výpočet LDL-Ch, ktorý je možné použiť, ak sú hladiny triacylglycerolov (TAG) nižšie ako 4,5 mmol/l:

$$\text{LDL-Ch} = \text{celkový cholesterol} - \text{HDL-Ch} - 0,45 \cdot \text{TAG}$$

Viaceré epidemiologické štúdie ukázali jednoznačnú súvislosť medzi hladinou LDL-Ch a kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou [1]. Prítom ani v prítomnosti nie je jednoznačný konsenzus, aké hladiny LDL-Ch, ale aj celkového cholesterolu, možno považovať za „normálne“ a ktoré hladiny sú už zvýšené. Súčasná odporúčania vychádzajú z konečných hladín LDL-Ch, ktoré sa dosiahli v kontrolovaných randomizovaných štúdiách a definujú tzv. cieľové hladiny. Tieto cieľové hladiny sú pomerne blízke hladinám, pri ktorých sa v štúdiách s intravaskulárnym ultrazvukom (IVUS) zistila čiastočná regresia koronárnej aterosklerózy [2]. Najnovšie Európske odporúčania na prevenciu kardiovaskulárnych ochorení definujú ako cieľové hladiny LDL-Ch < 2,5 mmol/l a celkový cholesterol < 4,5 mmol/l [3].

U väčšiny pacientov s AP je hladina LDL-Ch v rozmedzí 2,5 – 5,0 mmol/l. Pri hladinách vyšších ako 5 mmol/l je potrebné myslieť na prítomnosť familiárnej HCH, prípadne niektorej zo sekundárnych HCH, ktorých najčastejšími príčinami sú hypotyreóza a nefrotický syndróm.

HYPERTRIACYLGLYCEROLÉMIA

Tento typ dyslipidémie sa v klinickej praxi najčastejšie vyskytuje ako jeden z prejavov metabolického syndrómu a je charakterizovaný zvýšením hladiny TAG, znížením hladiny HDL-cholesterolu (HDL-Ch) a zvýšeným zastúpením malých, denzných častíc LDL (dLDL), ktoré sú viac aterogénne ako väčšie „bujónové“ častice LDL.

Epidemiologické štúdie ukázali, že zvýšenie kardiovaskulárneho rizika bolo zistené už pri hladine TAG > 1,7 mmol/l, ako aj pri hladinách HDL-Ch < 1,0 mmol/l u mužov a < 1,2 mmol/l u žien. Tieto hladiny súčasne definujú prítomnosť metabolického syndrómu, a preto je želateľné dosiahnuť hladiny TAG nižšie, resp. hladiny HDL-Ch vyššie, ako sú rizikové. Hodnoty cieľových a želateľných hladín jednotlivých lipidov sú uvedené v tab. 1.

Pri dyslipidémii pri MS sú zvyčajne hladiny TAG < 4,5 mmol/l. Pri vyšších hodnotách je potrebné myslieť na súčasnú prítomnosť familiárnej HTAG, alkoholovej hepatopatie, prípadne iných príčin sekundárnej HTAG. Na zvýšení hladín TAG sa u diabetikov môže podieľať aj nedostatočná kompenzácia diabetu, ale zlepšenie glykemickej kompenzácie vedie k normalizácii hladín TAG len u diabetikov 1. typu. Pri diabete 2. typu pri zlepšení glykemickej kompenzácie zvyčajne dochádza k zlepšeniu, ale nie k úplnej normalizácii hladín TAG.

KOMBINOVANÁ HYPERLIPIDÉMIA

Z terapeutického hľadiska je možné definovať kombinovanú hyperlipidémiu ako súčasné zvýšenie hladiny LDL-Ch > 2,5 mmol/l

a TAG > 1,7 mmol/l. Takýto lipidový profil má významný počet pacientov s AP. Často býva prítomné aj súčasné zníženie hladiny HDL-Ch. Typickým prejavom kombinovanej hyperlipidémie je aj zvýšenie hladiny apolipoproteínu B (apoB). ApoB odráža zvýšenie počtu častíc VLDL, IDL a LDL [4]. V dôsledku zvýšenia počtu týchto častíc sú zvýšené aj hladiny celkového cholesterolu a non-HDL-cholesterolu.

KLINICKÉ RANDOMIZOVANÉ ŠTÚDIE U PACIENTOV S ICHS

Doteraz ukončené klinické randomizované štúdie sekundárnej prevencie ICHS so statínmi a fibrátmi zahŕňovali aj pacientov s anginou pectoris, i keď v žiadnej z nasledovných štúdií títo pacienti nepredstavovali väčšinu chorých.

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) zahŕňovala spolu 4 444 s ICHS, z ktorých 1 659 pacientov malo AP. Išlo o chorých s výrazne zvýšenými hladinami LDL-Ch, keď priemerné hodnoty LDL-Ch na začiatku štúdie boli 4,9 mmol/l. V štúdiu 4S došlo v skupine liečenej simvastatínom k zníženiu incidencie primárneho sledovaného ukazovateľa (celková mortalita) o 30 %. To bolo spojené so znížením kardiovaskulárnej mortality o 35 % a znížením koronárnej mortality o 42 % [5].

Cholesterol and Recurrent Events (CARE). Do tejto sekundárne preventívnej štúdie s pravastatínom bolo zaradených 4 159 pacientov po prekonaní infarktu myokardu, ktorí lepšie reprezentovali typickú populáciu chorých s ICHS, keďže priemerné hodnoty LDL-Ch boli 3,6 mmol/l. Liečba pravastatínom viedla k významnému zníženiu incidencie primárneho kombinovaného ukazovateľa (úmrtie na ICHS alebo nefatálny infarkt myokardu) o 24 % [6].

Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID). Do štúdie bolo zaradených 9 014 pacientov s ICHS, ktorí prekonali infarkt myokardu alebo boli v minulosti hospitalizovaní pre nestabilnú AP. Priemerná hodnota LDL-cholesterolu na začiatku štúdie bola 3,9 mmol/l. V aktívne liečenej skupine došlo k významnému zníženiu incidencie primárneho ukazovateľa (mortalita na ICHS) o 24 %. Signifikantne bola ovplyvnená aj celková a kardiovaskulárna mortalita, ako aj incidencia infarktu myokardu a cievných mozgových príhod [7].

Atorvastatin Versus Revascularization Treatment (AVERT). Do štúdie bolo zaradených 341 pacientov so stabilnou AP alebo asymptomatickou ICHS, ktorí boli na základe angiografie indikovaní na perkutánnu koronárnu intervenciu (PCI). Atorvastatín vo vysokej dávke (80 mg) bol porovnávaný s efektom samotnej angioplastiky bez agresívnej hypolipidemickej liečby. V skupine liečenej atorvastatínom sa v priebehu 18 mesiacov pozorovalo zníženie incidencie ischemických príhod o 36 %, čo bolo na hranici štatistickej významnosti. V každom prípade agresívna hypolipidická liečba bola minimálne rovnocenná s PCI [8].

Lescol Intervention Prevention Study (LIPS). Štúdia zahŕňala 1 677 pacientov, ktorí mali v anamnéze stabilnú alebo nestabilnú AP, ako aj tichú ischémiu, a u ktorých bola vykonaná PCI. U pacientov liečených aktívne fluvastatínom bolo pozorované významné zníženie incidencie primárneho ukazovateľa (kardiálna mortalita, nefatálny IM alebo potreba reintervencie) o 22% [9].

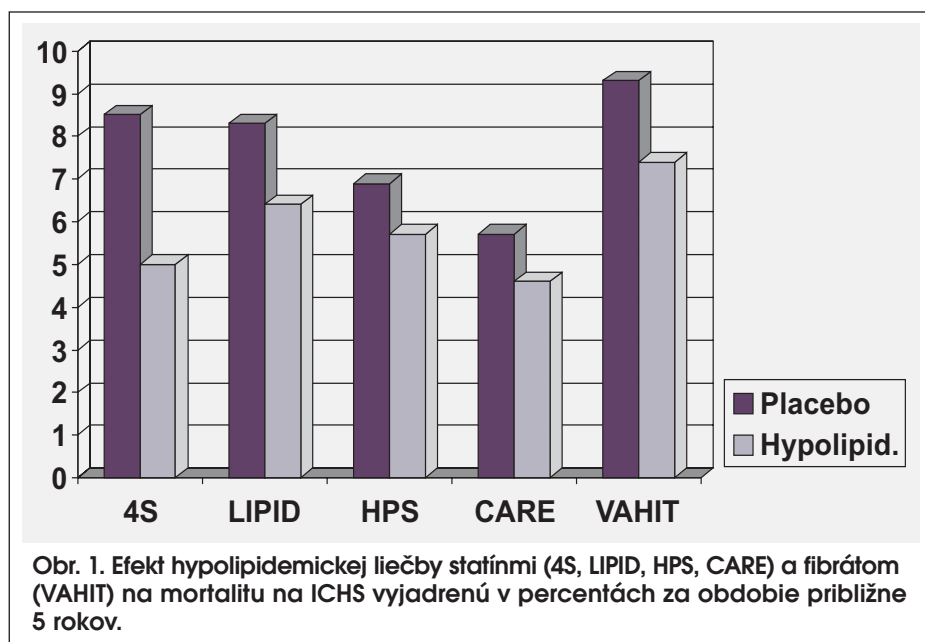
Heart Protection Study (HPS) bola štúdiou, do ktorej bol zaradený najvyšší počet pacientov - spolu 20 536. V štúdiu bol podávaný simvastatín v dávke 40 mg a porovnávaný s placebom alebo bazálnou dávkou statínu. Do štúdie boli zaradení pacienti s diagnózou ICHS vrátane pacientov s AP, s diagnózou iného vaskulárneho postihnutia, t.j. cerebrálnych alebo periférnych tepien, ako aj pacienti s diabetom aj bez prejavov aterosklerózy. Priemerné hladiny LDL-cholesterolu boli na začiatku štúdie < 3,4 mmol/l [10].

Incidencia závažných vaskulárnych príhod (kardiovaskulárna mortalita, nefatálny infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda alebo revaskularizácia) bola v celej skupine pacientov liečených simvastatínom nižšia o 24 %. V aktívne liečenej skupine bolo tiež pozorované významné zníženie celkovej a vaskulárnej mortality. Prínos liečby bol významný aj u pacientov s počiatočnými hladinami LDL-Ch 3,0 mmol/l [10].

Kým horeuvedené štúdie so statínmi boli zamerané na zníženie kardiovaskulárnej a cerebrovaskulárnej morbidita prostredníctvom zníženia hladiny LDL-Ch, doteraz boli publikované výsledky dvoch väčších štúdií, ktoré si dali za cieľ dosiahnuť zníženie vaskulárnej morbidita prostredníctvom zvýšenia hladiny HDL-Ch a zníženia hladiny TAG.

Tab. 1. Cieľové a želateľné hodnoty lipidov.

LDL-cholesterol	< 2,5 mmol/l
Celkový cholesterol	< 4,5 mmol/l
HDL-cholesterol (muži)	< 1,0 mmol/l
HDL-cholesterol (ženy)	< 1,2 mmol/l
Triacylglyceroly	< 1,7 mmol/l
Non-HDL-cholesterol	< 3,5 mmol/l



Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). Do štúdie bolo zaradených 2 531 mužov, ktorí mali diagnostikovanú ICHS (prekonaný IM, AP, koronárna intervencia alebo angiografická diagnóza) a súčasne mali nízke hladiny HDL-Ch. Priemerné hladiny LDL-Ch boli začiatku štúdie 2,9 mmol/l a počas štúdie sa nezmenili. Liečba gemfibrozilom viedla k zníženiu hladiny TAG o 31 % a k zvýšeniu priemernej hladiny HDL-Ch o 6 %. V skupine liečenej gemfibrozilom došlo k významnému zníženiu incidencie vaskulárnych príhod (kardiovaskulárna mortalita alebo nefatálny infarkt myokardu) o 22 % [11].

Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP). Zaradených bolo 3 090 pacientov s prekonaným IM alebo stabilnou AP. V skupine liečenej bezafibrátom bolo zistené nesignifikantné zníženie incidencie primárneho ukazovateľa (fatálny a nefatálny IM alebo náhla smrť) o 9 %. V podskupine chorých, ktorí mali znížený HDL-Ch < 0,9 mmol/l a súčasne zvýšené TAG > 2,3 mmol/l, však bolo pozorované významné zníženie incidencie koronárnych príhod o 42 % [12].

Ako je z uvedeného zjavné, horeuvedené štúdie sa líšili v primárnom sledovanom ukazovateli, teda ich porovnanie na základe tohto ukazovateľa je ťažké. Na obr. 1 je uvedené porovnanie niektorých uvedených štúdií na základe efektu hypolipidemickej liečby na koronárnu mortalitu.

STRATÉGIA LIEČBY DYSLIPIDÉMIÍ PRI STABILNEJ ANGINE PECTORIS

Dôkazy z randomizovaných štúdií naznačujú, že liečebná stratégia u pacientov s anginou pectoris by sa mala zamerať jednak na dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-Ch, jednak na ovplyvnenie aterogénnej dyslipidémie charakterizovanej zvýšenou hladinou TAG, často v kombinácii so zníženou hladinou HDL-Ch a dominanciou zastúpenia malých dLDL.

Liečbu dyslipidémie je potrebné začať režimovými opatreniami. Diéta má spočívať hlavne v redukcii kalorického príjmu a relatívneho množstva lipidov v strave pod 30 % denného príjmu a preferovaním tukov so zvýšeným zastúpením nenasýtených mastných kyselín. Zníženie príjmu cholesterolu v potrave pod 300 mg na deň je potrebné iba pri izolovaných hypercholesterolemiiach s normálnymi hladinami HDL-Ch, inak môže viesť drastická redukcia príjmu cholesterolu aj k znižovaniu hladiny HDL-Ch. Diétne opatrenia vedú spravidla k zníženiu LDL-Ch v rozmedzí 0,4 – 0,65 mmol/l. Redukcia hmotnosti a abstinencia fajčenia vedú k miernemu zníženiu hladín TAG a k zvýšeniu hladiny HDL-Ch, ale zriedka k ich úplnej normalizácii. Keďže pacient s AP je cieľom sekundárnej prevencie, je vhodné začať súčasne aj farmakologickú liečbu, ak sú hladiny LDL-Ch vyššie než 3,0 mmol/l.

Cieľom liečby dyslipidémie u chorých s AP by mala byť normalizácia celého lipidového spektra, čiže dosiahnutie optimálnych hladín LDL-Ch, TAG a HDL-Ch. Pri

stanovení diagnózy AP je teda vhodné vyšetriť celkový cholesterol, TAG, HDL-Ch a vypočítať LDL-Ch podľa horeuvedeného vzorca. Vyšetrenie celého lipidového profilu je potrebné aj pri sledovaní efektu režimových intervencií a farmakologickej liečby.

U farmakologicky liečených pacientov sú potrebné kontroly lipidového spektra a bezpečnostných parametrov (hepatálne testy, CK, kreatinín) spočiatku každé 3 mesiace a po dosiahnutí cieľových hladín každých 6 mesiacov. Častejšie kontroly sú potrebné aj pri akejkolvek zmene hypolipidemickej liečby, hlavne pri zvyšovaní dávok statínov alebo pri začatí kombinovanej liečby statín-fibrátom za účelom minimalizovania rizika hepatálneho postihnutia a rabdomyolýzy.

PRAKTICKÝ MANAŽMENT DYSLIPIDÉMIÍ

Primárnym cieľom liečby je dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-Ch < 2,5 mmol/l, keďže dosiahnutie týchto hodnôt viedlo vo viacerých klinických randomizovaných štúdiách (4S, CARE, LIPID a HPS) k poklesu kardiovaskulárnej morbidita a mortality. Sekundárnym cieľom liečby je dosiahnuť želané hladiny TAG a HDL-cholesterolu. Ovplyvnenie hladín HDL-Ch a TAG viedlo v štúdiu VA-HIT a v podskupine pacientov s týmto typom dyslipidémie v štúdiu BIP k zníženiu kardiovaskulárnej morbidita.

S farmakologickou liečbou je potrebné u pacientov s AP začať okamžite, **ak je zvýšená hladina LDL-Ch > 3,0 mmol/l**. Ako liek prvej voľby sú vhodné statíny (simvastatín, pravastatín, atorvastatín, fluvastatín, lovastatín), pričom liečba by mala začať bazálnou dávkou, na ktorú mnohí pacienti reagujú dostatočným poklesom hladiny LDL-Ch. Statíny znižujú výrazne hladinu LDL-Ch v rozmedzí 20 – 60 % a mierne znižujú hladinu TAG v rozmedzí 10 – 20 %. Pri závažnejších HTAG môžu znižovať hladinu TAG až o 30 % [13]. Statíny znižujú aj počet malých, denzných častíc LDL a hladinu CRP [14]. Ak sa nepodarí dosiahnuť cieľovú hladinu LDL-Ch za 3 mesiace, dávku je potrebné zvýšiť alebo pridať druhý preparát do kombinácie. Pri izolovanej HCH je možné pridať preparát zo skupiny živíc (colestipol) alebo inhibítora rezorbcie cholesterolu (ezetimib). Pri kombinovanej hyperlipidémii prichádza do úvahy

Tab. 2. Algoritmus liečby dyslipidémií u pacientov s anginou pectoris.

Bazálne hodnoty (mmol/l)	Liek prvej voľby	Hladiny lipidov po liečbe (mmol/l)	Liek do kombinácie
LDL-Ch > 3,0 TAG < 4,5	statín	LDL-Ch > 2,5 a TAG < 2,5 LDL-Ch > 2,5 a TAG > 2,5	živica, ezetimib fibrát zvýšenie dávky statínu
TAG > 4,5 LDL-Ch - nedá sa vypočítať	fibrát	TAG < 4,5 a LDL-Ch > 3,0	statín
LDL-Ch < 2,5 TAG > 2,5	fibrát		

pridanie fibrátu alebo niacínu (v SR momentálne nedostupný).

Priame stanovenie hladiny LDL-Ch je k dispozícii len na malom počte pracovísk, a tak je väčšinou potrebné urobiť výpočet hladiny LDL-Ch, ktorý je však veľmi nepresný **pri hladinách TAG > 4,5 mmol/l**. Keďže tieto hladiny predstavujú riziko aj z hľadiska rizika rozvoja pankreatitídy a nealkoholovej steatózy pečene, v takýchto prípadoch je vhodné najprv znížiť hladinu TAG podaním fibrátu (fenofibrát, gemfibrozil, ciprofibrát, bezafibrát). Ak sa podarí dosiahnuť zníženie TAG na < 4,5 mmol/l a zistí sa zvýšená hladina LDL-Ch, v ďalšom kroku sa k liečbe pridá statín.

Ak sú primárne alebo po liečbe statínom hladiny **LDL-Ch < 2,5 mmol/l a TAG > 2,5 mmol/l**, je indikovaná liečba fibrátom na dosiahnutie hladín TAG < 1,7 mmol/l. Pri terapeutických rozpakoch pri hranične zvýšených hodnotách TAG 1,7 – 2,5 mmol/l podporuje rozhodnutie začať liečbu fibrátom prítomnosť znížených hladín HDL-Ch (< 1,0 mmol/l u mužov a < 1,2 mmol/l u žien). Liečba fibrátmi vedie k poklesu hladiny TAG o 20 – 50 % a k zvýšeniu HDL-Ch o 5 – 15 %. Jej efekt na hladinu LDL-Ch je minimálny pri hladinách LDL-Ch < 3,0 mmol/l, ale pri hodnotách LDL-Ch > 4,0 mmol/l vedú fibráty k poklesu LDL-Ch o 10 – 20 % [13]. Súčasne dochádza k zníženiu počtu malých dLDL,

zníženiu hladiny fibrinogénu a pravdepodobne aj k poklesu hladiny CRP [15].

Z uvedenej schémy vyplýva, že väčšina pacientov s AP bude vyžadovať liečbu statíni alebo fibrátmi a časť pacientov bude potrebovať liečbu kombináciou statínu s fibrátom. To je obdobná situácia ako pri liečbe cukrovky orálnymi antidiabetikami, keď sa zvyknú kombinovať inzulínové sekretagógá typu sulfonylureí s inzulínovými senzitivizérmi typu metformínu. Algoritmus liečby dyslipidémií pri AP je uvedený v tab. 2. Vo vzťahu ku kombináčnej liečbe statínu s fibrátom však treba poznamenať, že doteraz nebola ukončená žiadna randomizovaná štúdia, ktorá sledovala efekt tejto kombinácie na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Ak by bol efekt aditívny, bolo by možné očakávať zníženie týchto ukazovateľov o 50 – 65 %. Vzhľadom na to, že sa efekt statínov a fibrátov na lipidové spektrum a iné parametre ako CRP čiastočne prekrýva, účinok tejto kombinácie bude pravdepodobne o niečo menší. Autor tohto prehľadu odhaduje, že by sa mohol pohybovať v rozmedzí 40 – 50 % zníženia incidence kardiovaskulárnych príhod. Často diskutované riziko rabdomyolýzy je pri používaní nízkych dávok statínov v kombinácii s fibrátmi nízke. Definitívnu odpoveď na horeuvedené pochybnosti však prinesú výsledky klinických randomizovaných štúdií.

Literatúra

1. Assmann G, Cullen P, Schulte H The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. Eur Heart J 1998;19(Suppl A): A2-11.
2. von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS et al. Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (12 months) follow-up intravascular ultrasound. Circulation 2003; 108: 2757-2762.
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601-1610.
4. Tkáč I, Kimball BP, Lewis G et al. The severity of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus is related to the number of circulating triglyceride-rich lipoproteins. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 2633-2638.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-1389.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. For the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 355: 1001-1009.
7. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-1357.
8. Pitt B, Waters D, Brown WV et al. Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease (AVERT). N Engl J Med 1999; 341: 70-76.
9. Serruys PWJC, de Feyter P, Macaya C et al. For the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2002; 287: 3215-3222.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
11. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. For the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med 1999; 341: 410-418.
12. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. Circulation 2000; 102: 21-27.
13. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou V et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. Diabetes Care 2002; 25: 1237-1239.
14. Balk EM, Lau J, Goudas LC et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease. Ann Intern Med 2003; 139: 670-682.
15. Melenovsky V, Malik J, Wichterle D et al. Comparison of the effects of atorvastatin or fenofibrate on nonlipid biochemical risk factors and the LDL particle size in subjects with combined hyperlipidemia. Am Heart J 2002; 144: E6.

prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.

IV. interná klinika FN L. Pasteura
a LF UPJŠ, Košice