

Reziduální riziko: nový cíl kardiovaskulární prevence

M. Vrablík

Souhrn

Reziduální riziko kardiovaskulárních onemocnění představuje míru rizika vzniku cévní příhody u osoby s léčenou dyslipidemií, arteriální hypertenzí, metabolickým syndromem a dalšími rizikovými faktory. Zvláště významné je u osob s inzulinovou rezistencí. Nejlépe je dokumentováno reziduální riziko dyslipidemie u osob léčených statiny, které lze vyjádřit přibližně 70 % příhod proběhlými při léčbě. K jeho snížení je nutné používat kombinace hypolipidemik založené na statinu (statin + fibrát, statin + ezetimib, statin + niacin, statin + omega-3 mastné kyseliny). Časnou, intenzivní a kombinační léčbou zaměřenou na ovlivnění jednotlivých komponent reziduálního rizika lze dosáhnout snížení počtu cévních příhod na polovinu. Na tento fakt upozorňuje mezinárodní iniciativa Residual Risk Reduction initiative (R3i), jejíž cíle bude v České republice sledovat nově ustavená národní koordinační skupina.

Klíčová slova

reziduální riziko – kardiovaskulární příhody – dyslipidemie – statiny – fibráty – kombinační léčba – prevence

Summary

Residual risk: the new target of cardiovascular prevention. Residual risk of a cardiovascular disease is a risk of vascular event development in a person with treated dyslipidemia, arterial hypertension, metabolic syndrome and other risk factors. It is particularly high in people with insulin resistance. Best documented is the residual risk of dyslipidemia in persons treated with statins; this relative risk implies that approximately 70% of events occur during the treatment. To decrease this risk, a combination of lipid lowering drugs including statins should be used (statin + fibrate, statin + ezetimib, statin + niacin, statin + omega-3 fatty acids). Early, intensive and combination therapy targeted at the individual components of residual risk might decrease the number of vascular events by half. This fact is being emphasised by the international Residual Risk Reduction initiative (R3i) the aims of which will be followed by the newly established national coordination group.

Keywords

residual risk – cardiovascular events – dyslipidemia – statins – fibrates – combination therapy prevention

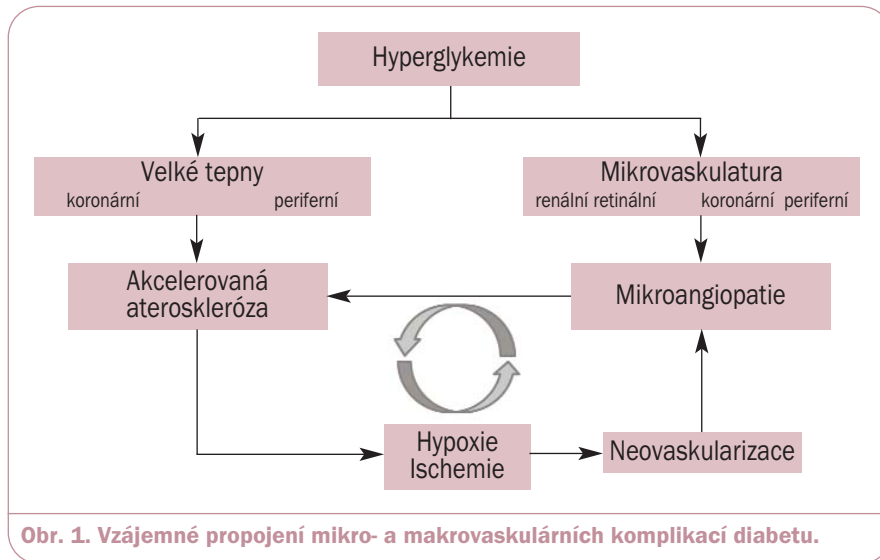
DEFINICE REZIDUÁLNÍHO KARDIOVASKULÁRNÍHO RIZIKA

Reziduální riziko kardiovaskulárních onemocnění představuje míru rizika vzniku cévní příhody u osoby s léčenými rizikovými faktory. Víme, že i u léčených osob s dyslipidemií, arteriální hypertenzí, metabolickým syndromem či diabetem probíhají akutní infarkty myokardu nebo cévní mozkové příhody. Je to nejspíše proto, že většinou nejsou jednotlivá rizika ovlivněna dostatečně. Důkazem mohou být například výsledky epidemiologického sledování EUROASPIRE III. Cílové hodnoty LDL-cholesterolu v této vysoce rizikové skupině nemocných s ischemickou chorobou srdeční dosáhlo necelých 50 % účastníků, ještě méně jich dosáhlo cílovou hodnotu krevního tlaku [1].

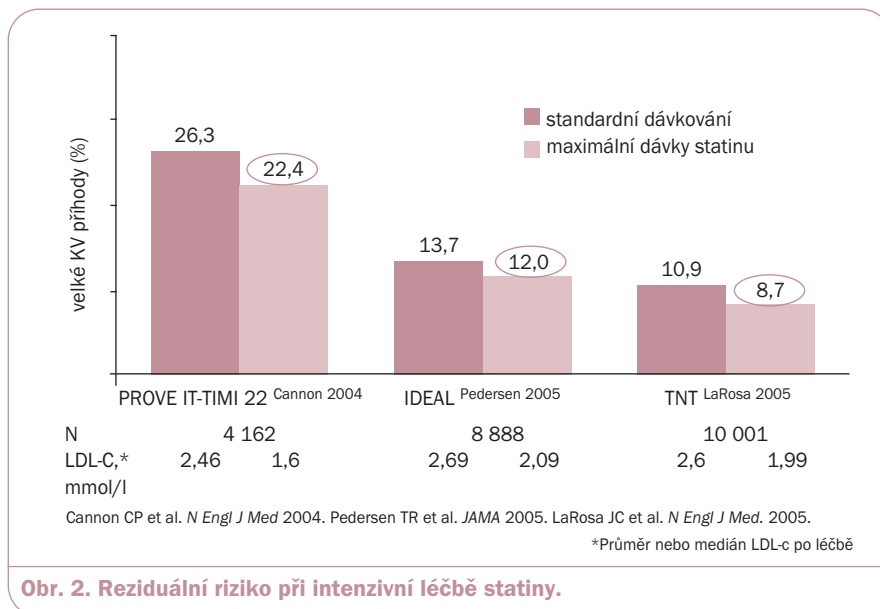
Hovoříme o reziduálním riziku arteriální hypertenze, dyslipidemie, diabetu atd. Celkové reziduální kardiovaskulární riziko je součtem rizika nedostatečně ovlivněných (nebo ovlivnitelných) rizikových faktorů. Pod pojem reziduálního rizika je někdy též zařazována oblast mikrovaskulárních komplikací diabetu (neuropatie, retinopatie, nefropatie), které mají sice odlišnou patogenezi než aterotrombotické makrovaskulární příhody, ale riziko jejich vzniku a rychlost progresu lze ovlivnit intervencí „klasických“ rizikových faktorů aterosklerózy. Navíc jsou to právě mikrovaskulární diabetické komplikace, které vedou k disabilitě a podstatně přispívají ke zkrácení života postižených diabetiků [2]. Je také zřejmé, že v organizmu diabetika probíhají mikro- a makrovasku-

lární změny souběžně a vzájemně se ovlivňují.

Velmi zajímavé jsou v této souvislosti výzkumy z poslední doby týkající se vasa vasorum. Vasa vasorum je síť cév nejmenšího průsvitu, které za normálních okolností nalezneme v adventicii velkých arterií. Je známo, že u diabetiků je akcelerována neoangiogeneze přímou stimulací inzulinem nebo zvýšenou produkcí vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Novotvorba vasa vasorum z adventiciálního i lumínálního povrchu cév je průvodním znakem aterosklerózy a predikuje dokonce rupturu aterosklerotického plátu. Růstové faktory produkované při cévní novotvorbě současně zvyšují cévní permeabilitu, chemotaxi makrofágů a produkci tkáňového faktoru [3].



Obr. 1. Vzájemné propojení mikro- a makrovaskulárních komplikací diabetu.



Obr. 2. Reziduální riziko při intenzivní léčbě statiny.

To má za následek další vystupňování (u diabetiků vždy zvýšené) zánětlivé reakce a zvýšení produkce růstových faktorů, čímž se uzavře začarovaný kruh na obr. 1.

Význam reziduálního rizika pomůže určit opět pohled do statistických údajů. S využitím všech možností léčby se v současné době podaří zabránit vzniku přibližně jedné čtvrtiny makrovaskulárních příhod a v oblasti cévních komplikací mikrovaskulárních je situace ještě horší. Hovoří se také o „zapomenuté většině“ – při hodnocení výsledků klinických studií (většinou stati-

nových) byla euforie nad poklesem rizika tak velká, až byly „zapomenuty“ příhody, jež proběhly u aktivně léčených účastníků klinických zkoušek [4]. Jak dokumentovaly četné klinické studie a jejich metaanalýzy [5], snížení LDL-cholesterolu jako hlavní účinek statinů může kardiovaskulární riziko podstatně omezit. Pohled na výsledky statinových studií z nové perspektivy (zaměřené na procento příhod při aktivní léčbě) dokumentuje jasně, že nesmíme propadnout uspokojení a smířit se s dosaženými úspěchy (obr. 2). Není tomu jinak ani při zhodnocení výstupů studií s fibráty,

v nichž bylo také pozorováno snížení počtu příhod, ale většina jich zůstala neovlivněna (obr. 3). Zdá se tedy, že riziko spojené zejména se smíšenou dyslipidemií nelze dostatečně snížit ani monoterapií statinem nebo fibrátem. Ke zlepšení perspektivy nemocných s inzulínovou rezistencí a kombinovanou dyslipidemií bude nutné používat kombinační hypolipidemickou léčbu.

SNÍŽENÍ REZIDUÁLNÍHO RIZIKA: JE V SOUČASNOSTI MOŽNÉ?

Je pravděpodobné, že v nejbližších letech se nepodaří odstranit aterosklerózu jako hlavní příčinu oběhových onemocnění a i léčení nemocní budou nadále umírat v důsledku přetrvávajícího reziduálního rizika. Je ale přinejmenším stejně pravděpodobné, že důsledným využíváním možností režimové a farmakologické intervence u rizikových osob je možné dosáhnout snížení počtu klinických komplikací aterosklerózy na méně než polovinu již teď.

Velmi dobrým dokladem této možnosti je dlouhodobá dánská studie STENO, která už téměř 15 let sleduje kohortu diabetiků 2. typu rozdělených do dvou skupin: první léčené intenzivně a druhé léčené konvenčně. Intenzivní léčbou se ve studii STENO podařilo snížit celkovou úmrtnost o 46 %, mortalitu z cévních příčin o 57 % a kardiovaskulární mortalitu dokonce o 59 % [6]. Ani investigátorům studie STENO se nedaří snížení počtu mikrovaskulárních komplikací a jejich progresu i přesto, že mezi intenzivně a konvenčně léčenou skupinou jsou významné rozdíly v úrovni kompenzace diabetu, dyslipidemie i arteriální hypertenze (obr. 4).

Kromě ovlivnění co největšího počtu rizikových faktorů je druhou podmínkou ovlivnění reziduálního rizika včasnost zahájení intervence. Máme dnes důkazy z dlouhodobých sledování vysoce rizikové populace diabetiků, že o prognóze rozhoduje nejen intenzita a multifaktoriálnost intervence, ale také její včasné zahájení. Srovnání skupiny diabetiků

zařazených do intenzivně léčené větve studie UKPDS s konvenčně léčenou skupinou po 20 letech od zahájení sledování ukázalo, že trvá pozitivní vliv včas zahájené intervence, ačkoli kompenzace nemocných se po ukončení aktivního sledování ve studii zcela vyrovnala [7]. Dokladem pro nezbytnost včasného zahájení léčby jsou i výsledky sledování populací nemocných s pokročilými stadii aterosklerotických komplikací: nemocných s chronickým renálním nebo srdečním selháním. Nedávno publikované výsledky klinických výzkumů ukázaly, že u těchto nemocných není léčba hypolipidemiky přínosná [8,9].

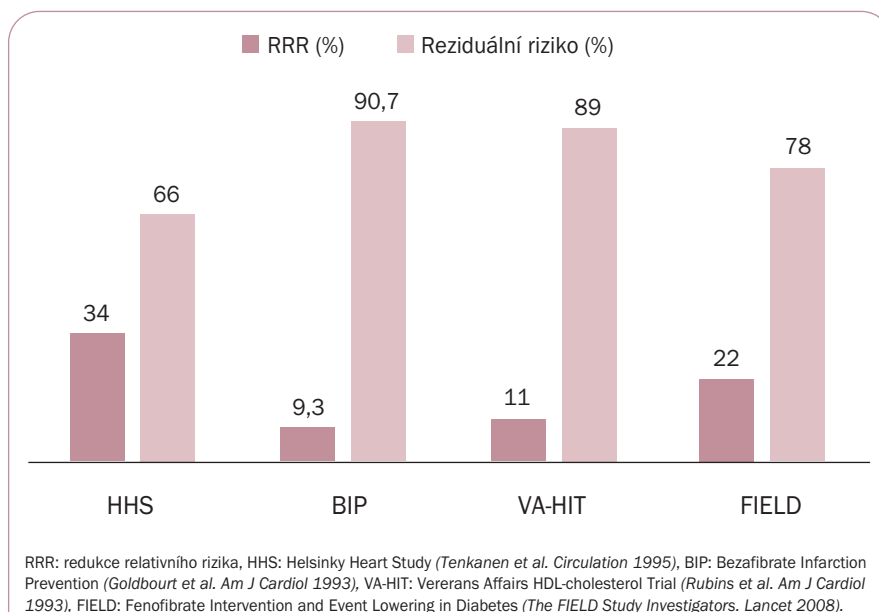
REZIDUÁLNÍ RIZIKO DYSLIPIDEMIE

Největší pozornost je v poslední době věnována reziduálnímu riziku dyslipidemie a především možnostem jejího ovlivnění. Byla ustavena mezinárodní skupina expertů, která vypracovala základní dokument shrnující současný stav poznání významu reziduálního rizika a formulovala cíle nové iniciativy s názvem Residual Risk Reduction initiative (R3i): iniciativa ke snížení reziduálního rizika [10]. Hlavními obecnými cíli jsou podpora výzkumu, vzdělávání a komunikace. V rámci nich již experti v čele R3i vyzvali k plnění programu ke snížení reziduálního kardiovaskulárního rizika (tab. 1).

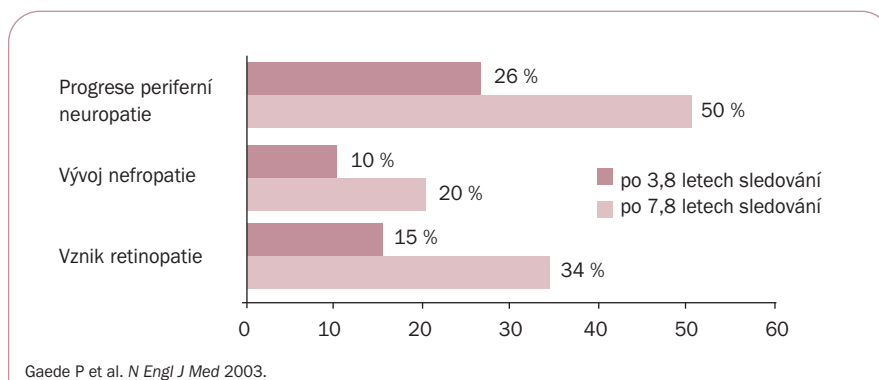
UKAZATELE ZVÝŠENÉHO REZIDUÁLNÍHO RIZIKA

Rozpoznání zvýšeného přetrvávajícího rizika je zásadní pro další vedení léčby. Výběr déle používaných i nových markerů ukazuje tab. 2.

Při hodnocení dyslipidemie nám využití uvedených ukazatelů poskytuje informaci nejen o kvantitě, ale také o kvalitě (velikost, biologické vlastnosti, aterogenicita) lipoproteinů. To platí zejména o koncentracích apolipoproteinu B, jež reflektují velikost LDL částic, a o aterogenním indexu plazmy (AIP) korelujícím negativně s velikostí částic LDL a HDL a pozitivně s velikostí VLDL



Obr. 3. Reziduální KV riziko v hlavních fibrátových studiích.



Obr. 4. Vývoj mikrovaskulárních komplikací ve studii STENO 2 v intenzivně léčené skupině nemocných.

partikulí. Změna vlastností lipoproteinů a jejich mírné zmnožení (unikající často pozornosti) jsou přitom zodpovědné za akceleraci aterosklerotických cévních změn v řadě běžných klinických situací.

KDY POMÝŠLET NA ZVÝŠENÉ REZIDUÁLNÍ RIZIKO DYSLIPIDEMIE?

Především u všech stavů sdružených s inzulínovou rezistencí. Vysoké reziduální riziko nacházíme u osob s abdominální obezitou, metabolickým syndromem a diabetes mellitus 2. typu. U zmíněných kategorií je výhodné sledovat v tab. 2 uvedené ukazatele nejen při stanovení míry rizika před zahájením

intervence, ale také při monitorování úspěchu léčby. Zvláště stanovení koncentrací apoproteinů nejlépe vystihuje přetrvávající riziko při hypolipidemické farmakoterapii.

Další velkou skupinu nemocných se zvýšeným reziduálním rizikem jsou ti, kteří při léčbě nedosahují cílových hodnot ani při maximální tolerované farmakoterapii a dodržování režimových opatření. V takovém případě je vhodné pokusit se o snížení reziduálního rizika intervencí ovlivnitelných rizik nad rámec v současnosti stanovených cílových hodnot. U nekompenzovaného diabetika se budeme maximálně snažit o dosažení nejpřísnější kontroly dyslipi-

Tab. 1. Doporučení R3i ke zlepšení managementu reziduálního kardiovaskulárního rizika.

- Prvním krokem je změna životního stylu.
- Větší důraz na dosahování cílových hodnot sérových lipidů. Přidání fibrátu, niacinu nebo omega-3 mastných kyselin k léčbě statinem může být v řadě případů prospěšné. Je třeba připomenout, že zatím pro kombinační hypolipidemické režimy nemáme důkazy ze studií sledujících nemocnost a úmrtnost ve srovnání s monoterapií statinem.
- Normalizace dalších rizikových faktorů (glykovaný hemoglobin, krevní tlak) je důležitá k ovlivnění celkového reziduálního rizika.
- Intervence musí být časná, zejména změna životního stylu. Na druhé straně zahájení farmakoterapie nesmí být odkládáno (nebo dokonce opomenuto).

Tab. 2. Ukazatele zvýšeného reziduálního rizika.

TG	> 1,7 mmol/l
HDL-c	< 1,0 mmol (muži) < 1,2 mmol (ženy)
apoB	> 0,9 mmol/l
apoB/apoAI	> 0,9
non-HDL cholesterol	> 3,3 mmol/l
AIP/aterogenní index plazmy/ (log TG/HDL)	> 0,1
Lp(a)	> 0,3 g/l
hsCRP	> 2 mg/l
abdominální obezita (obvod pasu)	> 94 cm (muži) > 80 cm (ženy)
glykemie	> 5,6 mmol/l

TG: triglyceridy, HDL-c: HDL-cholesterol, apoB: apolipoprotein B, apoB/apoAI: poměr koncentrace apolipoproteinu B a AI, Lp(a): lipoprotein a, hsCRP: C-reaktivní protein stanovený vysoce senzitivní metodou

demie a arteriální hypertenze k cílovým hodnotám pro kategorii nejvyššího kardiovaskulárního rizika podle platných doporučení [11].

SNÍŽENÍ REZIDUÁLNÍHO RIZIKA DYSGLIPIDEMIE

Jak jsme ukázali výše, při léčbě statiny včetně použití nejvyšších dávek snižujících koncentrace LDL-cholesterolu pod 2 mmol/l se počty aterosklerotických cévních komplikací podstatně sníží, ale přibližně 70 % případů proběhne i přes tuto léčbu. Totéž platí i pro dokumentaci

vlivů dalších hypolipidemik používaných v monoterapii (niacin, fibráty). V současnosti není k dispozici specifická léčba snižující reziduální riziko. Řešením je kombinace hypolipidemik. Využití kombinace je vhodné nejen ke snížení reziduálního rizika, ale i v dalších indikacích shrnutých v tab. 3.

Protože u všech rizikových osob platí, že hlavním požadavkem je dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu, je základem všech hypolipidemických kombinací statin. V některých případech budeme terapii zahajovat fibrátem (zejména osoby s významnou hypertriglyceridemií přesahující 5 mmol/l), ale ani tehdy se nebudeme rozpakovat přidat k terapii statin, nebude-li hladina LDL-c a apoB dostatečně snížena.

Ovlivnění RR snížením LDL-c

Nevede-li monoterapie statinem k cílové hodnotě LDL-c ani po dosažení maximální tolerované dávky, je základní kombinací současně podávání statinu a ezetimibu. Tato kombinace snižuje hladinu LDL-c o dalších 15–20 % nad možnosti monoterapie statinem [12]. Kombinace statinu a pryskyřice také zesílí účinek statinu, ale pro špatnou toleranci a nepříznivý vliv na hladiny triglyceridů se této kombinaci u inzulinorezistentních (a všech ostatních s hypertriglyceridemií) vyhneme. Další snížení hladin LDL-c lze očekávat i od kombinace statinu s niacinem. V klinické praxi je málo využíván příznivý vliv kombinace statinu s fenofibrátem na hladiny LDL-c. Přidání fenofibrátu ke

statinu ve studii SAFARI vedlo k prohloubení LDL snižujícího efektu o téměř 10 % [13]. Tento nepříliš zmiňovaný účinek je důležitou součástí příznivého ovlivnění pravděpodobnosti vzniku cévní příhody u nemocných léčených kombinací statin + fibrát. Nesmírně důležitým aspektem této kombinace je ovlivnění poměrného zastoupení subpopulací LDL částic s posunem směrem k méně aterogenním, velkým LDL. V již citované studii SAFARI se počet malých denzních LDL částic po přidání fenofibrátu k simvastatinu snížil o více než polovinu [13]. U žádné z uvedených kombinací se není třeba obávat nepřiměřeného zvýšení pravděpodobnosti nežádoucích účinků. I dříve „nepovolená“ kombinace statinu s fibrátem je prokazatelně bezpečná ve srovnání s monoterapií jednotlivými složkami této kombinace [14]. Máme s jejím použitím osobní zkušenosti dokumentované na několika stech nemocných. Jedině (dnes minimálně používaný) gemfibrozil je pro současnou terapii se statinem nevhodný, protože zpomaluje metabolizaci statinů, a tím zvyšuje jejich biologickou dostupnost a riziko myotoxicity.

Ovlivnění RR zvýšením HDL-c

Cestou k dosažení maximálního ovlivnění aterogenních a antiaterogenních lipoproteinových částic je kombinace statinu s niacinem, která má prokázanou účinnost nejen na hladiny sérových lipidů (zvýšení HDL-c pravidelně o 30–35 %), ale i na výskyt makrovaskulárních příhod [15]. Druhou možností komplexního ovlivnění lipidového spektra je zmíněná kombinace statinu s fibrátem. V závislosti na výchozí hladině HDL-c lze očekávat vzestup HDL-c až o 35–50 %, většinou však pozorujeme nárůst kolem 15–20 %.

Ovlivnění RR snížením TG

Hlavními hypolipidemiky užívanými ke korekci hypertriglyceridemie jsou niacin a fibráty. Účinek je velmi variabilní a často jej nelze odlišit od vlivů dosažených změnou dietních a reži-

Tab. 3. Důvody pro zahájení kombinační hypolipidemické léčby.

- **Nedostatečná kontrola DLP:**
 - není dosaženo cílových hodnot LDL-c a T-c:
 - příliš vysoké hladiny iniciálně
 - intolerance vyšších dávek monoterapie
- **Potřeba dalšího snížení celkového rizika:**
 - nekontrolovatelné další RF
- **Zvýšené reziduální riziko:**
 - monoterapie nestačí ovlivnit všechny složky
- **Využití pleiotropních účinků hypolipidemik:**
 - protizánětlivé, antioxidační, antiproliferativní, mikrovaskulární benefity...

Tab. 4. Kombinace hypolipidemik v léčbě reziduálního rizika dyslipidemie.

Hlavní cíl	Kombinace	Očekávaný efekt
• snížit LDL-c	statin + ezetimib	↓ LDL o 39–60 %
	statin + fenofibrát	↓ LDL o 24–50 %
	statin + niacin	↓ LDL o 29–45 %
• zvýšit HDL-c	statin + niacin	↑ HDL o 26–41 %
	statin + fibrát	↑ HDL o 14–34 %
	fibrát + omega-3MK	
• snížit TG	niacin + omega-3MK	individuální snížení
	fibrát + niacin + omega-3MK	o 20–70 %
	fibrát + omega-3M + metformin	

mových zvyklostí. U nemocného léčeného statinem v dostatečné dávce s trvajícím hypertriglyceridemií neváháme se zahájením kombinace s fibrátem, která kromě poklesu hladin triglyceridů bude spojena s dalšími příznivými vlivy. Hladiny triglyceridů snižují i omega-3 mastné kyseliny ve farmakologických dávkách (1–3 g denně). V klinických sledováních byly poklesy triglyceridemie v rozmezí 20–25 % provázeny mírnými vzestupy HDL-c [16]. Zásadní je, že potravinové doplňky s omega-3 mastnými kyselinami lze volně kombinovat s ostatními léčivy a jsou dobře tolerovány, proto jsou vhodné u širokého spektra nemocných (tab. 4).

Při léčbě nemocných v kategorii nejvyššího rizika používáme i trojkombinace hypolipidemik (statin + fibrát + ezetimib) v kombinaci s omega-3 mastnými kyselinami. Jinou alternativou je kombinace statinu, ezetimibu a pryskyřice, která představuje nejúčinnější terapii hypercholesterolemie. Troj-

a více kombinace hypolipidemik patří zcela jistě do rukou specialisty, ale neměly by být opominuty v individuálních případech závažných a na terapii ne reagujících poruch metabolismu lipidů.

SNÍŽENÍ REZIDUÁLNÍHO RIZIKA V KAŽDODENNÍ PRAXI

Zásadní je respektování pravidla včasné a intenzivní intervence s maximálním využitím všech dostupných možností k ovlivnění rizikových faktorů. Velký podíl na úspěchu má správně vedená režimová léčba, v níž se úrovní dosažované v kontrolovaných klinických studiích v podmínkách každodenní praxe můžeme přiblížit obtížně, ale musíme se o to dále pokoušet. V oblasti farmakoterapie lze příkladů studií relativně snadno následovat. Největší reziduální kardiovaskulární riziko pravidelně nalézáme u osob s inzulínovou rezistencí. U těchto pacientů můžeme zásady snížení reziduálního kardiovaskulárního rizika shrnout:

1. Nerezignovat na prosazení režimových opatření (nekuřáctví, trvalá postupná změna diety, zvýšení fyzické aktivity).
2. Farmakologickou léčbu zahajovat časně.
3. Snažit se o dosažení cílových hodnot rizikových faktorů.
4. Používat kombinace antihypertenziv založené na blokátorech systému RAAS.
5. Používat kombinace hypolipidemik založené na statinu.
6. Podávat antiagregační léčbu.
7. Používat dostatečné dávky léčiv k dosažení stanovených cílů.
8. Nepřerušovat léčbu po dosažení cílových hodnot.

Respektováním výše uvedených zásad lze významně snížit reziduální riziko aterosklerotických cévních příhod a současně i progresi mikrovaskulárních změn u nemocných s diabetes mellitus 2. typu.

Podpořeno výzkumným záměrem MSM 0021620807.

Literatura

1. Euroaspire III. Euro Heart Survey. Vienna 2007. Dostupné z: <www.escardio.org>.
2. Prázný M. Mikroangiopatie a diabetes mellitus. In: Perušičová J, Češka R (eds). Kardiabetes. Kardiovaskulární choroby a diabetes mellitus. Brno: FAMA 2009.
3. Hayden MR, Tyagi SC. Vasa vasorum in plaque angiogenesis, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis: a malignant transformation. *Cardiovasc Diabetol* 2004; 3: 1–16.
4. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(7): 1225–1228.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. CTT Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267–1278.
6. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 580–591.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577–1589.

8. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1395-1407.
9. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1343-1356.
10. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The residual risk initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; 5: 319-335.
11. Vavřková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Vnitř Lék* 2007; 53(2): 181-197.
12. Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004; 58(8): 746-755.
13. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI Trial). *Am J Cardiol* 2005; 95(4): 462-468.
14. Bláha V. Kombinovaná hypolipidemická léčba u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem. *Interní Med* 2009; 11(1): 7-12.
15. Kamanna VS, Vo A, Kashyap ML. Nicotinic acid: recent developments. *Curr Opin Cardiol*. 2008; 23(4): 393-398.
16. Vrablík M. Omega-3 mastné kyseliny a kardiovaskulární onemocnění. *Interní Med* 2007; 9(6): 262-264.

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie
III. interní klinika 1. LF UK
a VFN v Praze
michal.vrablik@lf1.cuni.cz