

# Léčba (rezistentních) dyslipidemií

MUDr. Jan Piřha, CSc.

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Úspěšná léčba poruch metabolismu lipidů je základním kamenem prevence kardiovaskulárních onemocnění. U vysoce rizikových pacientů, především u diabetiků s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním, je agresivní režimová i farmakologická intervence zcela zásadní pro jejich další osud. Dosažení cílových hodnot krevních lipidů je tedy stále náročnější z hlediska režimových opatření i farmakologické léčby, kdy jsou podávány vyšší dávky hypolipemických léků a častěji užívána jejich kombinace, především statinů a fibrátů. Proto se i přes stále relativně malou četnost a závažnost budeme častěji setkávat s nežádoucími účinky hypolipemické léčby. S tím bude spojen i větší počet pacientů, u kterých bude obtížnější dosáhnout cílových hodnot krevních lipidů. Důležité je se zaměřit i na možné sekundární příčiny dyslipidemie a lékové interakce. Cílem tohoto sdělení je poukázat na některá řešení léčby dyslipidemií, u kterých se nám nedaří dosáhnout cílových hodnot lipidových parametrů. Protože jedním z důvodů může být i intolerance hypolipemické léčby, především statinů, je pozornost věnována i této problematice.

**Klíčová slova:** dyslipidemie, rezistence na léčbu, intolerance statinů, myopatie.

## Management of (resistant) dyslipidaemia

Successful treatment of dyslipidemias is a cornerstone in prevention of cardiovascular diseases. In high risk patients, especially diabetics with history of cardiovascular disease, aggressive lowering of all atherogenic lipid components is definitely crucial for their destiny. The achievement of desired blood lipids is therefore more challenging and demands intensive life style counselling together with judicious use of higher doses and combinations of lipid lowering drugs, especially statins and fibrates. On the other hand, with increasing number of patients treated with hypolipemic drugs, increasing doses of mainly statins and in addition the combination of hypolipemics drugs, more adverse effects are to be expected, together with increased number of patients in whom the achievement of recommended lipid values will be more challenging. Secondary dyslipidemias and drug interactions should be also taken into consideration. The aim of this article is to discuss some problems in resistant dyslipidemias with focus on solution of adverse effects of hypolipemic therapy.

**Key words:** dyslipidaemia, resistance to treatment, statin intolerance, myopathy.

Interní Med. 2010; 12(1): 22–25

## Úvod

Málokteré problematice je věnována taková pozornost jako poruchám látkové výměny lipidů, které obecně nazýváme dyslipidemiemi. Jedná se o zvýšené hladiny celkového či LDL cholesterolu, triglyceridů a/nebo snížené hladiny ochranného HDL cholesterolu v žilní krvi. Z těchto hodnot pak usuzujeme na druh poruchy metabolismu krevních lipidů a na její závažnost. Na základě těchto čísel se také rozhodujeme, jak razantně léčit daného pacienta: zda se spokojíme s dietou a dalšími režimovými opatřeními, či zda zahájíme farmakologickou terapii. Pro toto rozhodnutí je zásadní i věk pacientů, jejich pohlaví, přítomnost kardiovaskulárního onemocnění (i mezi blízkými pokrevními příbuznými), kouření, diabetes mellitus (především 2. typu), hypertenze. Doporučení odborných společností v této oblasti vycházejí převážně z výsledků kontrolovaných randomizovaných a zaslepených klinických studií. Poslední doporučení České společnosti pro aterosklerózu se touto problematikou podrobně zabývají (1).

Současná doporučení zdůrazňují především dosažení co nejnižších hodnot LDL

cholesterolu u vysoce rizikových pacientů (především pacientů s již přítomnými projevy ischemické choroby srdeční a/nebo diabetes mellitus). Dalším směrem v léčbě dyslipidemií je odstranění takzvaného reziduálního rizika v podobě vyšších triglyceridů a nižšího HDL cholesterolu (2).

V naší populaci a v našich ambulancích tedy přibývá pacientů léčených účinnými hypolipemiky, především inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A reduktázy (statiny); přibývají pacienti léčení vysokými dávkami statinů; přibývají i pacienti léčení kombinací hypolipemickou terapií, především statinů s fibráty. Narůstá i farmakologická léčba ostatních onemocnění. I když naši hlavní oporou v rozhodování o agresivitě terapie dyslipidemií jsou stále výsledky zmíněných rozsáhlých klinických studií, jejich nedostatkem je, že do nich nejsou zařazováni starší, polymorbidní pacienti, užívající další početnou medikaci. Proto je možné, že výskyt nežádoucích účinků je v těchto studiích podhodnocen; v běžné praxi se například výskyt myopatií spojených s užíváním statinů odhaduje na 10% (3). Proto se i přes stále relativně malou četnost a závažnost budeme

častěji setkávat s nežádoucími účinky hypolipemické léčby. S tím bude spojen i větší počet pacientů, u kterých bude obtížnější dosáhnout cílových hodnot lipidů.

V tomto sdělení bychom se zaměřili na léčbu dyslipidemií, u kterých se nám nedaří dosáhnout cílových hodnot lipidových parametrů. Protože jedním z důvodů může být i intolerance hypolipemické léčby, někdy ani pacientem nepříznaně a řešené neužíváním předepsané medikace, věnovali bychom se v tomto rámci podrobněji i intoleranci hypolipemické terapie, především statinů.

Dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu pod 2,5 mmol/l (u vysoce rizikových pacientů spíše pod 2,0–1,8 mmol/l) je imperativem u pacientů s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním (ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, ischemické cévní mozkové příhody, diabetes mellitus 2. typu). Lékař, který léčbou dosáhne u pacienta s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním těchto hodnot, jednoznačně pozitivně ovlivní jeho osud. Je však nutné ovlivnit i ostatní rizikové faktory.

## Cílové hodnoty hlavních rizikových faktorů u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním

1. Nekouřit.
2. Obvod pasu u žen do 80 cm, u mužů do 94 cm.
3. Body mass index do 25 kg/m<sup>2</sup>.
4. Pohybová aktivita – cvičení 30 minut denně (ekvivalent chůze rychlostí 6 km/hod.).
5. Krevní tlak pod 130/80 mm Hg.
6. LDL cholesterol pod 2,5 mmol/l, v přítomnosti diabetes mellitus pod 1,8 mmol/l; druhotným cílem jsou triglyceridy pod 1,7 mmol/l a HDL-cholesterol nad 1,0 mmol/l u mužů, nad 1,2 mmol/l u žen.
7. Co nejlepší kompenzace glykemie.

## Rezistentní dyslipidemie

### Jak postupovat u pacientů, u nichž nelze dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu

- Je důležité vyloučit, zda se částečně nejedná o „laboratorní“ rezistenci. Při léčbě kombinovaných dyslipidemií je totiž pokles triglyceridů provázen zdánlivým vzestupem LDL cholesterolu, který je vypočítáván Friedwaldovou rovnicí ( $\text{LDL cholesterol} = \text{celkový cholesterol} - \text{HDL cholesterol} - \frac{\text{triglyceridy}}{2.2}$ ). Proto se může i při zdánlivě neúspěšné léčbě a vzestupu LDL cholesterolu jednat o faktické snížení rizika daného pacienta snížením triglyceridů a zřejmě i výskytu malých aterogenních LDL částic. Dobrým ukazatelem úspěšnosti naší léčby je v tomto případě apolipoprotein B. Jeho hladina by měla být pod 0,9 g/l; u pacientů s velmi vysokým rizikem je doporučováno dosažení hladiny pod 0,8 g/l. Řada laboratorí je také schopna změřit LDL cholesterol přímo.
- Je dobré s pacientem zopakovat všechny možnosti režimových opatření. Nejlepší data z hlediska redukce kardiovaskulárních příhod máme v případě takzvané středomořské diety (4). Tato dietní opatření mohou snížit riziko kardiovaskulárních příhod i částečně nezávisle na spektru krevních lipidů. Kromě razantního ovlivnění příjmu živočišných tuků (2–3 bezmasé dny v týdnu) máme dobrá data i z hlediska užití rostlinných sterolů, rozpustné vlákniny, sojového proteinu a ořechů (5); účinek této diety na lipidové spektrum byl srovnatelný s menší dávkou statinů (20 mg lovastatinu), včetně poklesu C-reaktivního proteinu. U většiny pacientů je přínosné probrat dietu i ve spolupráci s nutričním terapeutem, případně přizvat

i osobu zodpovědnou v domácnosti za přípravu pokrmů.

- Je nutné vyloučit případnou sekundární příčinu našeho neúspěchu. Je tedy vhodné (i opakovaně) doplnit vyšetření glykemie, tyreoidu stimulujícího hormonu, kreatininu, jaterních testů, včetně vyhodnocení diskrepantně vyšší hladiny gama-glutamyl transferázy, karbohydrát–deficitního transferinu, velikosti červených krvinek, počtu trombocytů a chemického rozboru moči. Těmito vyšetřeními bychom měli vyloučit nejčastější sekundární příčiny dyslipidemií – nedostatečně kompenzovaný diabetes mellitus, sníženou funkci štítné žlázy, snížení renálních funkcí a nadměrný chronický příjem alkoholu a s ním případně spojenou hepatopatii (6). Také je důležité si uvědomit, že v průběhu infekčních onemocnění mohou být hodnoty lipidů v krvi výrazně a ne zcela předvídatelně ovlivněny. Doporučuje se tedy provádět odběry na analýzu lipidů s několika-týdenním odstupem od infekčních onemocnění, především pokud jsou spojeny s febriliemi. Také při současné léčbě sekvstranty žlučových kyselin – reziny – by mohlo dojít k interakci ve střevě a následnému snížení absorpce ostatních léků. Proto je nutné reziny podávat s několikahodinovým odstupem od ostatních léků, včetně hypolipemik.
- Užívá pacient dostatečnou dávku dostatečně účinného statinu a využili jsme dostatečně možností kombinované léčby? V současnosti nejúčinnějšími statiny jsou atorvastatin a rosuvastatin. Maximální dávka atorvastatinu je 80 mg denně, rosuvastatinu 40 mg denně, v některých případech 60–80 mg denně. K dalším poměrně účinným statinům patří simvastatin s maximální dávkou 40–60 mg. Důležité je zkusit pracovat i s dobou podávání – především u simvastatinu s kratším poločasem vylučování byl popsán jeho výraznější účinek při podání ve večerních hodinách (7); naproti tomu u atorvastatinu s poločasem vylučování delším nehrála doba podání významnou roli (8). Při zdvojnásobení dávky statinů (u těch nejúčinnějších od dávky 10–20 mg denně) dochází k dalšímu poklesu LDL cholesterolu přibližně o 6 %. U některých pacientů dochází k takzvanému „statin escape“ fenoménu. To znamená, že i po delší době úspěšné terapie dochází k vzestupu LDL cholesterolu. Toto lze do určité míry obejít výměnou statinu za jiný, či ještě lépe doplněním kombinační terapie. Z tohoto hlediska jsou vhodné právě zmíně-

né reziny, či novější lék ezetimib. Podávání ezetimibu je jednodušší i z hlediska možných lékových interakcí, ale zatím nemáme spolehlivá data o jeho účinnosti přímo na aterosklerotický proces. U vysoce rizikových pacientů je však jeho podávání velice vhodné. Starším a ověřeným preparátem jsou reziny, jejich nevýhodou je nižší tolerance (nadýmání) a již zmíněná interakce s ostatními léky ve střevě.

- Nemá pacient svalové obtíže, pro které lék (pravidelně) neužívá, aniž se nám s tím svěřil? Velice často tato situace nastává u starších pacientů a pacientů užívajících větší množství léků. Důležité je se pacienta opakovaně dotazovat, zda stále užívá medikaci a zda skutečně nemá obtíže. V případě podezření na myopatii není vždy rozhodující hladina kreatinfosfokinázy, řídíme se hlavně údaji od pacienta (3). Je důležité pátrat i po jiných příčinách myopatie. Jednou z nejčastějších příčin bývá snížená funkce štítné žlázy (9). Je důležité se dotázat i na veškerou další medikaci, kterou pacient užívá, a zjistit, zda se nezměnila. Nejčastější rizikové faktory vzniku myopatie při užívání statinů jsou následující: již přítomná anamnéza myopatií při podávání hypolipemik, vyšší věk, ženské pohlaví, drobná postava, aktivní sportování, onemocnění ledvin, jater, hypofunkce štítné žlázy, alkoholismus, větší příjem grapefruitového džusu (nad 200–300 ml denně), vysoká dávka statinu, současné podávání fibrátů, imunosupresiv (cyklosporinu), antimykotik, makrolidových antibiotik (především u simvastatinu), amiodaronu, verapamilu. Již před začátkem léčby je třeba na uvedená rizika myopatií myslet a pacienty na ně upozornit. V případě vzniku myopatií, které vysoce rizikový pacient není schopen tolerovat, je dobré zkusit méně účinné statiny, které však mají menší pravděpodobnost nežádoucích účinků: fluvastatin, lovastatin. V případě intolerance podávání všech statinů lze ještě zkusit jejich podávání v delších intervalech. Nejvhodnější z tohoto hlediska je atorvastatin a rosuvastatin vzhledem k jejich poměrně dlouhému poločasu eliminace, kdy je možné je podávat ob den, či dokonce 1x týdně. V případě rosuvastatinu toto bylo již sledováno i u pacientů s intolerancí statinů, a to s poměrně příznivým výsledkem (10). Podávání koenzymu Q k prevenci statinových myopatií není ověřeno a práce týkající se jeho účinku nejsou jednotné. Některými autory je doporučován i pro placebo efekt

(3). V případě intolerance všech statinů, jakoliv podávaných, lze zkusit i méně obvyklé kombinace hypolipemik – fibrátů 2. generace (fenofibrát, ciprofibrát, bezafibrát), které mohou snížit hladinu LDL cholesterolu, zejména v kombinaci s ezetimibem či reziny. Fibrát 1. generace – gemfibrozil – není do kombinace doporučován pro interakce se statiny na úrovni jaterní buňky. Tento lék však již není u nás k dispozici.

- Pokud ani po všech uvedených opatřeních nejsme schopni dosáhnout cílových hodnot, je nutné se ještě důsledněji zaměřit na druhotné cíle – především zvýšit ochranný HDL cholesterol a snížit triglyceridy. Jinými slovy: pokoušíme se dosáhnout co nejlepšího/nejnižšího poměru LDL k HDL cholesterolu. U některých pacientů není možné cílových hodnot dosáhnout v žádném případě. Jedná se většinou o pacienty s těžkými vrozenými poruchami metabolismu lipidů – především familiární hypercholesterolemii. U těchto pacientů s původní celkovou hladinou cholesterolu 10–15 mmol/l (LDL cholesterol 8–13 mmol/l), či v případě homozygotní formy familiární hypercholesterolemie s hladinou celkového cholesterolu dokonce 20–25 mmol/l, ani při nejlepší vůli a spolupráci pacienta a maximální tolerované farmakologické terapii hladiny LDL cholesterolu pod 2,5 mmol/l nedosáhneme nikdy. Pokud je u těchto pacientů současně přítomna například nestabilní forma ischemické choroby srdeční (opakované koronární příhody, progredující a pacienta limitující angina pectoris) s koronarografickým nálezem neschůdným k revascularizačním výkonům, lze se po vyčerpání farmakologických možností uchýlit k LDL aferenze či v extrémních případech zvažovat transplantaci jater. Obecně se u takto „vzdorujících“ dyslipidemií doporučuje dosáhnout alespoň 50% poklesu LDL cholesterolu.

#### **Jak postupovat u pacientů, u nichž nelze dosáhnout cílových hodnot triglyceridů a HDL cholesterolu**

- Je skutečně vyšší hladina triglyceridů (nízká hladina HDL cholesterolu) aterogenní? Zde může napomoci již zmíněný apolipoprotein B (hlavní protein v aterogenních LDL částicích), případně apolipoprotein A1 (hlavní protein v protektivních HDL částicích) a stanovení jejich poměru. Poměr apoB/apoA1 by měl být menší než 0,9, u vysoce rizikových pacientů menší než 0,6 (1).
- Vyčerpali jsme všechny možnosti režimových opatření? Právě u pacientů s vysokými triglyceridy a nižším HDL cholesterolem hrají režimová opatření zásadní roli a jejich účinek, jsou-li skutečně dodržována, často předčí i složitou/kombinovanou farmakologickou léčbu (tabulka). Na rozdíl od vyššího LDL cholesterolu je zde důraz více kladen na omezení jednoduchých sacharidů. Také aktivní kuřáci mají kromě vyšší koncentrace celkového/LDL cholesterolu především zvýšené hladiny triglyceridů, zatímco hladiny ochranného HDL cholesterolu jsou výrazně nižší. Velikost těchto negativních změn je přímo závislá na délce kouření a množství vykouřených cigaret. Jedním z mechanismů, jak kouření zvyšuje triglyceridy a snižuje HDL cholesterol, je zřejmě indukce inzulinové rezistence (11). Kuřákům, kteří mají se zanecháním tohoto návyku problémy, lze pomoci i farmakologicky (nikotinové náhražky, anti-depresiva, vareniklin). Doporučený týdenní jídelníček u pacientů s převažujícími vyššími triglyceridy a nižším HDL cholesterolem má zásadně zahrnovat nejméně dvě porce převážně tučných mořských ryb. Důležité je také zdůraznit vyšší příjem zeleniny a nižší příjem ovoce. Spíše mírný účinek na vyšší hladiny triglyceridů mají i doplňky obsahující omega-3-mastné kyseliny. U těchto pacientů nejde již více zdůraznit zásadní přínos pohybové aktivity vedoucí k redukci centrální obezity.
- Není přítomna sekundární příčina? Je přítomný diabetes mellitus a je skutečně pod kontrolou? Stále častější příčinou sekundárních dyslipidemií se stává terapie inhibitory proteáz u pacientů s infekcí virem HIV; byl prokázán nepříznivý vliv na lipidové spektrum, projevující se především vzestupem triglyceridů a sklonem k pankreatitidě, ale i k aterogennímu postižení. V současné době byly také publikovány práce, kde byl zjištěn drastický pokles ochranného HDL cholesterolu při kombinaci fibrátu a rosiglitazon (12), proto je třeba projít s pacientem i jeho ostatní medikaci. Je nutné vyloučit i ostatní sekundární příčiny, jak byly probrány v podkapitole o LDL cholesterolu.
- U kombinovaných dyslipidemií při použití kombinace statinu a fibrátu je opět vyšší výskyt myopatií, které mohou vést k neužívání doporučené medikace. U pacientů s těmito obtížemi je dobré zkusit kombinaci s fluvastatinem, která se z hlediska vedlejších účinků osvědčila i v naší populaci (13).

Obdenní podávání fibrátů je také teoreticky možné, zde by měly být použity výhradně mikronizované formy pro jejich vhodnější farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, například delší poločas. Tento způsob léčby je také používán při snížení renálních či jaterních funkcí.

- Využili jsme kombinační léčby? Ačkoliv jednoznačně v hypolipemické monoterapii u většiny pacientů vedou statiny, ani ty nejúčinnější nejsou schopny čelit triglyceridům nad 4–5 mmol/l. Nad tyto hodnoty je nutné zvážit doplnění léčby fibrátem, doplněním omega 3-mastnými kyselinami a bude-li dostupný na našem trhu – niacinem. U extrémních hodnot triglyceridů je dokonce doporučována kombinace fibrátu s niacinem. U pacientů s poruchou glukózové tolerance či s poruchou lačné glykemie lze někdy s výhodou zkusit i léčbu metforminem, který upravuje inzulinovou rezistenci. Tyto neobvyklé kombinace jsou poměrně účinné a nejsou provázeny závažnými nežádoucími projevy. Vzhledem k relativně malému počtu těchto pacientů však data z velkých kontrolovaných klinických studií asi nikdy mít nebudeme a budeme se řídit patofyziologickými úvahami a intuicí – co nejpříznivěji ovlivnit lipidové spektrum.

#### **Závěr**

Dosažení cílových hodnot lipidů, především LDL cholesterolu, je naprosto zásadní u pacientů s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním. Tito pacienti jsou skutečně bezprostředně a výrazně ohroženi. V jejich případě jsou tedy váhy rozhodování nakloněny i ve prospěch určitého diskomfortu při polykání tablet a snášení případných mírnějších nežádoucích účinků, v extrémním případě i LDL aferézy či transplantace jater. Pacient s přítomným kardiovaskulárním onemocněním, který nedosáhl cílových hodnot lipidů, aniž se vyzkoušely veškeré možnosti razantní režimové a farmakologické terapie, skutečně není léčen lege artis.

U pacientů bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění, navíc například bez jakýchkoli známek preklinické aterosklerózy, je kladen větší důraz na režimová opatření a při razantní farmakologické terapii je nutné brát více v úvahu i ovlivnění kvality života pacienta. Například výrazně aktivní sportovci jsou více limitováni statinovými myopatiemi nežli běžná populace, navíc tyto myopatie u nich mohou být častější (3). Výjimkou jsou pacienti s diabetes mellitus 2. typu a pacienti s výrazně zvýšenými

Tabulka 1. Účinek režimových opatření na krevní lipidy

|                                                      | Pravidelný pohyb 3–4× týdně<br>30 minut, nepoužívat výtah,<br>chodit 1 stanicí pěšky | Vyhýbat se živočišným tukům,<br>2–3 bezmasé dny týdně | Omezení sladkostí, bílého pečiva,<br>5 porcí zeleniny, ovoce denně<br>zelenina : ovoce – 3:2<br>2× porce mořské ryby týdně |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Snížení celkového (LDL) cholesterolu                 | +                                                                                    | +++                                                   | +                                                                                                                          |
| Snížení triglyceridů                                 | +++                                                                                  | +                                                     | +++                                                                                                                        |
| Zvýšení HDL cholesterolu                             | +++                                                                                  | +                                                     | ++                                                                                                                         |
| + mírně účinná, ++ středně účinná, +++ vysoce účinná |                                                                                      |                                                       |                                                                                                                            |

hodnotami cholesterolu (nad 8–10 mmol/l), případně triglyceridů (nad 11 mmol/l, kdy jsou bezprostředně ohroženi pankreatitidou), u nichž opět doporučujeme razantnější přístup, včetně farmakologických opatření.

Pacienti s vyššími hladinami triglyceridů a často s tím spojenými nízkými hladinami ochranného HDL cholesterolu jsou asi nejvíce frustrující, neboť se většinou jedná o nespolupracující pacienty s výraznou nadváhou, centrální obezitou, nestřídmostí v příjmu alkoholu, často kuřáků a velice často nedostatečně kompenzovaných diabetiků. Zde je místo patofyziologických úvah a (marném) hledání klinických studií vhodný opakovaný pohovor s pacientem o dodržování režimových opatření.

U pacientů s přítomným kardiovaskulárním onemocněním je vhodná kombinovaná terapie statinu s fibrátem, případně ještě niacinem a dalšími dostupnými hypolipemiky, která je stále bezpečná. Nesmírně důležité je poučení pacienta o nežádoucích účincích a kontroly

účinnosti a nežádoucích účinků i laboratorními metodami. Také je důležité zaměřit se na možné sekundární příčiny či lékové interakce.

**Literatura**

1. Vaverková 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.

2. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. Am J Cardiol. 2008, 17; 102 (10 Suppl): 1K–34K.

3. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. Ann Intern Med. 2009; 150(12): 858–868.

4. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med. 2009;169 (7): 659–669.

5. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. JAMA 2003, 23; 290(4): 502–510.

6. Soška V. Sekundární dyslipidemie a jejich léčba. Vnitř Lék 2007; 53(4): 396–400.

7. Wallace A, Chinn D, Rubin G. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial. BMJ. 2003; 327(7418): 788.

8. Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. J Clin Pharmacol. 1996; 36(7): 604–609.

9. Krieger EV, Knopp RH. Hypothyroidism misdiagnosed as statin intolerance. Ann Intern Med. 2009; 151(1): 72.

10. Backes JM, Moriarty PM, Ruisinger JF, Gibson CA. Effects of once weekly rosuvastatin among patients with a prior statin intolerance. Am J Cardiol. 2007; 100(3): 554–555.

11. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1044–1047.

12. Shetty C, Balasubramani M, Capps N, et al. Paradoxical HDL-C reduction during rosiglitazone and fibrates treatment. Diabet Med. 2007; 24(1): 94–97.

13. Widimský J, Hulínský V, Balažovjeh I, Lánská V. Dlouhodobá léčba kombinované hyperlipidémie kombinací fluvastatinu s fenofibrátem. Vnitř Lék 1999; 45: 2120–2126.

**MUDr. Jan Piřha, CSc.**  
Laboratoř pro výzkum aterosklerózy  
Institut klinické a experimentální medicíny  
Václavská 1958/9, 140 21, Praha 4  
japi@ikem.cz