

Riziko vzniku vaskulární příhody při léčbě fluvastatinem a fenofibrátem

The Risk of Ischaemic Stroke during the Fluvastatine and Fenofibrate Treatment

Souhrn

Úvod: Neurologická ultrazvuková studie je otevřená, randomizovaná, multicentrická studie, probíhající ve 4 neurosonologických centrech v České republice. Sekundárním cílem studie bylo zjistit, zda existuje rozdíl v počtu vaskulárních příhod při léčbě fluvastatinem a fenofibrátem. **Metodika:** Celkem 376 pacientů s neurologickými symptomy, aterosklerotickým plátem v karotické bifurkaci nad 2,0 mm (průměr 3,05 mm) a hladinou celkového cholesterolu nad 5,0 mmol . l⁻¹ (průměr 6,54 mmol . l⁻¹) bylo randomizováno do dvou terapeutických větví – fluvastatin 40 mg a fenofibrát 200 mg. Pacienti byli sledováni ultrasonograficky a klinicky každé 3 měsíce po dobu 2 let. **Výsledky:** Počet vaskulárních příhod byl statisticky nesignifikantně menší ve skupině fenofibrátu – 29 příhod u 24 pacientů vs 36 příhod u 31 pacientů ve skupině fluvastatinu. Riziko vaskulární příhody bylo významně vyšší u pacientů po tranzitorní ischemické atace či cévní mozkové příhodě, u pacientů s větší vstupní šíří aterosklerotického plátu, nižší hladinou HDL-cholesterolu či jeho menším nárůstem během sledování, vyšší hladinou triglyceridů či menším snížením jejich hladiny během sledování a vyšším poměrem LDL/HDL-cholesterolu. **Závěr:** Ačkoli výsledky studie NUS potvrdily lepší efekt fluvastatinu než fenofibrátu na zpomalení progresse aterosklerotického plátu v karotické bifurkaci, nebyl prokázán rozdíl v celkovém počtu vaskulárních příhod po dobu prvních dvou let léčby.

Summary

Introduction: A neurological ultrasound study is an open, randomized multicentric trial realized in 4 neurosonological centres in the Czech Republic. A secondary aim of the study was to find out differences in the number of vascular accidents occurring in the course of therapy with fluvastatine and phenofibrate. **Methods:** Totally 376 patients with neurological symptoms, atherosclerotic plate in the carotid bifurcation over 2.0 mm (mean 3.05 mm) and the total level of cholesterol over 5.0 mmol . l⁻¹ (mean 6.54 mmol . l⁻¹) were randomized into two therapeutical branches – fluvastatine 40 mg and phenofibrate 200 mg. The patients were followed up ultrasonographically and clinically every 3 months for 2 years. **Results:** The number of vascular accidents was statistically insignificantly lower in a group of phenofibrate – 29 accidents in 24 patients vs 36 accidents in 31 patients in a fluvastatine group. The risk of vascular accidents was significantly higher in patients after a transitory ischemic attack or cerebrovascular accident, in patients with an initially wider atherosclerotic plate, lower level of HDL-cholesterol or its smaller increase in the course of studying, higher level of triglycerides or smaller reduction of their levels during follow-up, and higher ratio of LDL/HDL cholesterol. **Conclusion:** Although the results of NUS study have confirmed better effects of fluvastatine if compared with phenofibrate on slowing down the progression of an atherosclerotic plate in the carotid bifurcation, there was demonstrated no difference in the total number of vascular accidents during the first two years of treatment.

Prezentováno formou přednášky na XXXII. česko-slovenském neurovaskulárním sympoziu, Zlín 2004 a formou posteru na 5th World Stroke Congress, Vancouver, Kanada, 2004

D. Školoudík¹, M. Bar¹,
D. Václavík², O. Škoda³, J. Korsa⁴,
P. Hradílek¹, K. Šimíčková¹,
V. Kosek⁵, V. Ploticová⁶,
K. Urbancová⁷, R. Herzig⁸,
P. Kaňovský⁸

¹Neurologická klinika, ⁵Oddělení informatiky, ⁶Lipologická ambulance, FN sP Ostrava-Poruba, Ostrava

²Neurologické oddělení, ⁷Lipologická ambulance, Vítkovická nemocnice, Ostrava

³Neurologické oddělení, nemocnice Pelhřimov

⁴Neurologická klinika, FN Královské Vinohrady, Praha

⁸Neurologická klinika, FN a LF, Olomouc



MUDr. David Školoudík
Neurologická klinika FN sP
Ostrava-Poruba
Tř. 17. listopadu 1790
708 52 Ostrava-Poruba
e-mail: skoloudik@atlas.cz

Přijato k recenzi: 3. 1. 2006
Přijato do tisku: 4. 7. 2006

Klíčová slova

fluvastatin – fenofibrát – vaskulární příhoda – cholesterol

Key words

fluvastatine – phenofibrate – vascular accident – cholesterol

Úvod

Multicentrické studie se statiny (4S, CARE, AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS a další) prokázaly snížení kardiovaskulární i cerebrovaskulární morbidity a snížení kardiovaskulární mortality u pacientů s hypercholesterolemií, a to jak v primární, tak sekundární prevenci. Kardiovaskulární morbidita byla snížena o 13–43 %, počet cévních mozkových příhod (CMP) poklesl o 10–31 %, relativní snížení mortality se pohybovalo v rozmezí 8 až 23 % [1–8].

Při léčbě fibráty bylo také prokázáno ve velkých multicentrických studiích u pacientů s hyperlipidemií (VA-HIT, BIP, BECAIT, WHO Clofibrátová studie) snížení kardiovaskulární a dle výsledků studie VA-HIT i cerebrovaskulární morbidity, a to o 19–31 %, avšak bez ovlivnění celkové mortality [9–15].

U pacientů s izolovanou či smíšenou hypercholesterolemií, tedy při zvýšení LDL-cholesterolu nad 3 mmol . l⁻¹, je v současnosti lékem první volby statin. Ovšem porucha lipidového metabolismu není spojena vždy s elevací hladiny LDL-cholesterolu, ale je mnohdy komplexní [6,7,16].

Fibráty jsou indikovány jako lék první volby u pacientů s izolovanou triglyceridemií a jsou výhodnější také u pacientů s nízkým HDL-cholesterolem [6,7]. Také u pacientů s diabetem mellitus (DM) nebo metabolickým

syndromem může být výhodnější fibrát než statin [16].

Ke srovnání efektu statinu a fibrátu na rozvinuté aterosklerotické (AS) postižení karotické bifurkace byla v roce 1999 zahájena otevřená, prospektivní, multicentrická, randomizovaná studie, srovnávající účinek fluvastatinu a fenofibrátu na progresi AS plátu v karotické bifurkaci s hypercholesterolemií a neurologickou symptomatikou. Design studie a první výsledky byly již publikovány dříve [17,18].

Dalším cílem naší práce bylo zhodnotit riziko vzniku vaskulární příhody u těchto pacientů během 24 měsíců léčby v závislosti na zvolené léčbě a sledovaných rizikových faktorech.

Materiál a metodika

Neurologická ultrazvukové studie (NUS) je otevřená, prospektivní, randomizovaná, multicentrická studie, srovnávající vliv statinu a fibrátu u pacientů s cévními neurologickými příznaky a hypercholesterolemií. Studie probíhala ve 4 neurosonologických centrech v České republice v letech 1999–2003. Studie byla sválena lokálními etickými komisemi jednotlivých center.

Do studie byli vybráni pacienti, u nichž bylo provedeno ultrazvukové (UZ) vyšetření krčních tepen pro cévní neurologickou symptomatiku, při tomto vyšetření byla na-

měřena šíře AS plátu (IMT_{max} – maximální intimomediální šíře) v distálních 10 mm a. carotis communis nebo proximálních 10 mm a. carotis interna 2,0 mm a více a hladina celkového cholesterolu byla nad 5,0 mmol . l⁻¹. Pacienti vybraní do studie museli být ve věku 30–80 let, a museli podepsat informovaný souhlas dle Helsinské deklarace.

Vylučujícími kritérii byly terapie statinem, fibrátem či pryskyřicí 30 dní před randomizací, nesoběstačnost pro výrazný neurologický deficit, proběhlý infarkt myokardu v anamnéze, fibrilace síní, hladina triglyceridů vyšší než 5,0 mmol . l⁻¹, hladina celkového cholesterolu nižší než 5,0 mmol . l⁻¹ nebo vyšší než 8,0 mmol . l⁻¹, hladina kreatininázy 10krát vyšší než norma, hladina ALT či AST 3krát vyšší než norma, závažné onemocnění nedovolující pacientovi přežít 2 roky, terapie léky zvyšující riziko rabdomyolýzy nebo známá hypersenzitivita na statin či fibrát.

Pacienti splňující uvedená kritéria byli randomizováni do dvou terapeutických skupin (fluvastatinové a fenofibrátové). Po dvouměsíční léčbě byla provedena první UZ a klinická kontrola. Pacienti byli následně kontrolováni pomocí UZ a klinicky každé 3 měsíce po dobu 24 měsíců (celkem 9 ultrazvukových a klinických vyšetření).

Při každé klinické kontrole bylo provedeno fyzikální a neurologické vyšetření a byly

Tab. 1. Sledované faktory v obou terapeutických skupinách.

Faktor	fluvastatinová skupina	fenofibrátová skupina	statistické zhodnocení rozdílů
šíře AS plátu (IMT _{max}) v příčném řezu (mm)	3,0 ± 0,8	3,12 ± 0,9	p > 0,05
věk (let)	62,9 ± 7,7	63,9 ± 9,2	p > 0,05
pohlaví (% mužů)	60	66	p > 0,05
diabetes mellitus (%)	23,2	23,5	p > 0,05
arteriální hypertenze (%)	59,6	64,7	p > 0,05
ICHS (%)	24,9	28,9	p > 0,05
CMP (%)	30,2	34,8	p > 0,05
TIA (%)	20,6	18,7	p > 0,05
BMI	27,6 ± 3,7	28,2 ± 4,0	p > 0,05
kouření (%)	27,5	20,1	p > 0,05
celkový cholesterol (mmol . l ⁻¹)	6,51 ± 1,01	6,40 ± 1,07	p > 0,05
LDL-cholesterol (mmol . l ⁻¹)	4,25 ± 0,88	4,20 ± 1,07	p > 0,05
HDL-cholesterol (mmol . l ⁻¹)	1,27 ± 0,28	1,29 ± 0,37	p > 0,05
triglyceridy (mmol . l ⁻¹)	2,14 ± 1,07	2,32 ± 1,54	p > 0,05

AS – aterosklerotický, CMP – cévní mozková příhoda, ICHS – ischemická choroba srdeční, TIA – tranzitorní ischemická ataka

Tab. 2. Výskyt vaskulárních příhod v obou terapeutických skupinách.

Faktor	fluvastatinová skupina	fenofibrátová skupina	statistické zhodnocení rozdílů
ischemická a hemoragická CMP	15	5	$p < 0,05$
TIA	4	10	$p > 0,05$
okluze krční či končetinové tepny	1	1	$p > 0,05$
endarterektomie či PTA s event. zavedením stentu do krční či končetinové tepny	4	2	$p > 0,05$
NAP	0	1	$p > 0,05$
AIM	6	6	$p > 0,05$
aortokoronární bypass	1	2	$p > 0,05$
PTCA s ev. zavedením stentu	1	2	$p > 0,05$
vaskulární smrt	4	0	$p > 0,05$

AIM – akutní infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, NAP – nestabilní angina pectoris, PTCA – perkutánní transluminální koronární angioplastika, TIA – tranzitorní ischemická ataka

zaznamenány všechny vaskulární příhody z období od poslední kontroly – tranzitorní ischemická ataka (TIA), CMP, akutní infarkt myokardu (AIM), nestabilní angina pectoris (NAP), akutní okluze krční či končetinové tepny, endarterektomie či perkutánní transluminální angioplastika s event. zavedením stentu do krční nebo končetinové tepny, perkutánní transluminální koronární angioplastika (PTCA) s event. zavedením stentu, aortokoronární bypass. Podrobnosti uspořádání studie byly publikovány dříve [18].

Cílový počet pacientů byl pro studii NUS vypočten na 282 [20]. Při předpokladu 15% ročního rizika vaskulární příhody by bylo možné prokázat na 5% hladině statistické významnosti 25% relativní rozdíl účinku mezi oběma sledovanými preparáty.

V období 36 měsíců bylo randomizováno do studie NUS 376 pacientů, 189 pacientů do fluvastatinové větve (113 mužů, 76 žen, průměrného věku $62,9 \pm 7,7$ let) a 187 pacientů do větve fenofibrátové (123 mužů, 64 žen, průměrného věku $63,9 \pm 9,2$ let). 22 pacientů (6 %) bylo následně vyřazeno ze sledování, 12 ze skupiny fluvastatinové a 10 ze skupiny fenofibrátové [18]. Celkem 354 pacientů bylo klinicky sledováno po dobu 2 let.

Jako sekundární cíl byla sledována závislost rizika vzniku vaskulárních příhod na terapii statinem, fibrátem a dalších faktorech – věku, pohlaví, vstupní šíři AS plátu, přítomnosti DM, arteriální hypertenze (AH), kouření, body mass indexu (BMI), ischemické choroby srdeční (IChS), CMP a TIA v anamnéze

a hladinách lipidů – celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridů (TG).

Statistické zpracování bylo provedeno na Oddělení informatiky, FNŠP Ostrava-Poruba. Při výpočtech byly použity χ^2 -test, Mannův-Whitneyův test, Pearsonův test, Studentův T-test a kroková lineární regresní analýza.

Výsledky

V tab. 1 jsou uvedena zastoupení jednotlivých sledovaných faktorů v obou terapeutických skupinách. Počet jednotlivých zaznamenaných klinických vaskulárních příhod je uveden v tab. 2. Celkem bylo zaznamenáno 65 vaskulárních příhod u 55 pacientů, z toho 29 příhod u 24 pacientů ve skupině fenofibrátu a 36 příhod u 31 pacientů ve skupině fluvastatinu. Tento rozdíl byl statisticky nesignifikantní ($p > 0,05$).

Kromě vlivu léčby hyperlipidemie byla také sledována závislost vaskulárních příhod na dalších rizikových faktorech. Výsledky jsou uvedeny v tab. 3. Riziko vzniku vaskulární příhody bylo signifikantně vyšší u pacientů po TIA či CMP, u pacientů s větší vstupní šíří aterosklerotického plátu (IMTmax), nižší hladinou HDL-cholesterolu či jeho menším zvýšením během sledování, vyšší hladinou triglyceridů či menším snížením jejich hladiny během sledování a vyšším poměrem LDL/HDL-cholesterolu.

Terapie fluvastatinem i fenofibrátem byla dobře tolerována. Byly zaznamenány jen nezávažné nežádoucí účinky (alergická kožní

reakce, dyspepsie, svalové bolesti), a to u 16 (8,5 %) pacientů léčených fluvastatinem a u 12 (6,4 %) pacientů léčených fenofibrátem.

Diskuse

Statiny a fibráty jsou léky snižující hladinu cholesterolu a triglyceridů. Obecně jsou statiny účinnější na snížení hladiny celkového a LDL-cholesterolu, fibráty naopak na snížení hladiny TG [6,7,19].

Ovlivnění hladin lipidů je jedním z možných efektů léčby hypolipidemiky na vznik a progresi aterosklerózy, a tím i snížení počtu vaskulárních příhod. Toto však není jediný účinek těchto léků, je diskutováno mnoho dalších potenciálních účinků statinů a fibrátů na ovlivnění procesu aterogeneze [6,7,21].

Výsledek studie NUS prokázal statisticky signifikantní rozdíl v účinku fluvastatinu a fenofibrátu na AS plát v karotické bifurkaci. Během 24 měsíců došlo k relativní redukci progresu IMTmax při terapii fluvastatinem o 62,4 %. Rozdíl v progresi IMTmax byl statisticky signifikantní již po 15 měsících léčby. [18] Tento rozdíl však nebyl v korelaci s počtem vaskulárních příhod. Ve fenofibrátové skupině bylo významně méně pacientů s CMP ($p < 0,05$) a nebyla zaznamenána vaskulární smrt ($p > 0,05$), ve fluvastatinové skupině bylo naopak nesignifikantně méně pacientů s TIA ($p > 0,05$).

Ve velkých multicentrických studiích bylo prokázáno snížení kardiovaskulární a cerebrovaskulární morbiditity při léčbě statiny

Tab. 3. Zastoupení jednotlivých sledovaných faktorů mezi pacienty s vaskulární příhodou a asymptomatickými pacienty.

Faktor	pacienti s vaskulární příhodou během studie	pacienti bez vaskulární příhody během studie	statistické zhodnocení rozdílu
hypolipidemická terapie (% pacientů léčených fluvastatinem)	56,4	48,9	p > 0,05
antiagregační/antikoagulační terapie (% pacientů)	82,6	73,0	p > 0,05
BMI	27,1	28,2	p > 0,05
DM (% pacientů)	30,9	21,9	p > 0,05
arteriální hypertenze (% pacientů)	67,3	61,7	p > 0,05
ICHS (% pacientů)	30,9	25,9	p > 0,05
TIA (% pacientů)	29,1	18,2	p < 0,05
CMP (% pacientů)	41,8	27,0	p = 0,01
kouření (% pacientů)	20,0	23,4	p > 0,05
věk (let)	62,7 ± 9,6	63,4 ± 8,3	p > 0,05
pohlaví (% mužů)	70,9	61,3	p > 0,05
šíře AS plátu (mm)	3,187 ± 1,04	2,972 ± 0,84	p < 0,05
progrese šíře AS plátu (mm)	0,17 ± 0,51	0,14 ± 0,49	p > 0,05
hladina celkového cholesterolu (mmol .l ⁻¹)	6,63 ± 1,02	6,5 ± 0,97	p > 0,05
hladina LDL-cholesterolu (mmol .l ⁻¹)	4,28 ± 0,78	4,24 ± 0,89	p > 0,05
hladina HDL-cholesterolu (mmol .l ⁻¹)	1,17 ± 0,24	1,28 ± 0,29	p = 0,01
poměr LDL/HDL-cholesterolu	3,79 ± 1,15	3,32 ± 0,98	p < 0,01
hladina TG (mmol .l ⁻¹)	2,69 ± 1,29	2,08 ± 1,02	p < 0,001
změna hladiny celkového cholesterolu při léčbě (mmol .l ⁻¹)	-1,07 ± 1,14	-1,14 ± 1,53	p > 0,05
změna hladiny celkového cholesterolu při léčbě (%)	-14,6 ± 16,1	-16,7 ± 25,0	p > 0,05
změna hladiny LDL-cholesterolu při léčbě (mmol .l ⁻¹)	-0,86 ± 1,07	-0,93 ± 0,94	p > 0,05
změna hladiny LDL-cholesterolu při léčbě (%)	-18,2 ± 24,1	-19,6 ± 23,2	p > 0,05
změna hladiny HDL-cholesterolu při léčbě (mmol .l ⁻¹)	0,09 ± 0,41	0,21 ± 0,24	p < 0,05
změna hladiny HDL-cholesterolu při léčbě (%)	9,77 ± 15,2	19,0 ± 26,7	p < 0,05
změna poměru LDL/HDL-cholesterolu při léčbě	-0,94 ± 1,19	-0,86 ± 1,14	p > 0,05
změna poměru LDL/HDL-cholesterolu při léčbě (%)	-23,1 ± 28,6	-22 ± 29,9	p > 0,05
změna hladiny TG při léčbě (mmol .l ⁻¹)	-0,59 ± 0,78	-0,87 ± 0,85	p < 0,05
změna hladiny TG při léčbě (%)	-20,7 ± 27,1	-26,0 ± 34,6	p > 0,05

AS – aterosklerotický, BMI – body mass index, CMP – cévní mozková příhoda, DM – diabetes mellitus, ICHS – ischemická choroba srdeční, TIA – tranzitorní ischemická ataka, TG – triglyceridy

i fibráty se snížení mortality při léčbě statiny. [1–15] Ve studii NUS byla vaskulární morbidita a mortalita sledována jako cíl sekundární. Při vzájemném porovnání obou léků ve skupině 355 pacientů nedosáhl relativní rozdíl vlivu na vznik vaskulární příhody 25 %.

Ve srovnání s jinými multicentrickými studiemi, které sledovaly kardiovaskulární a cerebrovaskulární morbiditu a mortalitu při léčbě statiny a fibráty, byl ve studii NUS celkový počet sledovaných pacientů relativně nízký [1,5,21,22], protože cílový počet pacientů byl vypočten pro průkaz 20procentního rozdílu v progresi AS plátu v karotické bifurkaci [17]. Ačkoli riziko vaskulární příhody bylo v této skupině pacientů nižší než

se předpokládalo (jen 9 % ročně oproti předpokládaným 15 %), byl celkový počet sledovaných pacientů vyšší (355 pacientů oproti předpokládaným 282), což bylo dostatečné k statisticky signifikantnímu průkazu 25% relativního rozdílu rizika vzniku vaskulární příhody. Takto výrazný rozdíl mezi efektem obou léčebných preparátů však prokázán nebyl. K průkazu menšího relativního rozdílu (okolo 10 %) by se počet sledovaných pacientů již přiblížil počtu subjektů ve velkých multicentrických randomizovaných studiích [1,5,21,22].

Riziko vzniku vaskulární příhody ve studii NUS bylo signifikantně vyšší u pacientů po TIA či CMP, u pacientů s větší šíří AS plátu v karotické bifurkaci, a také bylo závislé na

hladinách lipidů. Potvrdilo se, že větší riziko vaskulární příhody mají pacienti s vyšším poměrem LDL/HDL-cholesterolu, vyšší hladinou TG a nižší hladinou HDL-cholesterolu. Také pacienti, u nichž došlo k menšímu snížení hladiny TG a menšímu nárůstu HDL-cholesterolu, měli během terapie hypolipidemiky toto riziko vyšší. U pacientů s arteriální hypertenzí, ICHS, DM, rychlejší progresí AS plátu a u mužů byl zaznamenán trend k vyššímu riziku vaskulární příhody. Tyto výsledky jsou v souladu s dříve publikovanými studiemi [6,7,23–25].

Studie NUS také potvrdila bezpečnost léčby fluvastatinem a fenofibrátem. Jen u 2 % pacientů léčených fluvastatinem a 0,5 % léčených fluvastatinem byla zaznamenána

alergická reakce, celkově byly nežádoucí účinky zaznamenány u 8,5 %, resp. 6,4 % pacientů. Všechny zaznamenané nežádoucí účinky byly nezávažné a nevyžadovaly hospitalizaci. [18]

Závěr

Ačkoli výsledky studie NUS potvrdily lepší efekt fluvastatinu než fenofibrátu na zpomalení progresu AS plátu v karotické bifurkaci, nebyl prokázán rozdíl v celkovém počtu vaskulárních příhod po dobu prvních dvou let léčby. Pacienti léčení fenofibrátem měli dokonce statisticky nižší riziko vzniku CMP než pacienti léčení fluvastatinem. Pro potvrzení tohoto trendu bylo prodlouženo ultrazvukové a klinické sledování na 4 roky. Výsledky druhé fáze studie budou publikovány po jejím ukončení.

Vyšší riziko vzniku vaskulární příhody bylo u pacientů po TIA či CMP, u pacientů s větší vstupní šíří AS plátu, nižší hladinou HDL-cholesterolu či jeho menším nárůstem během terapie, vyšší hladinou triglyceridů či menším snížením jejich hladiny během terapie a u pacientů s vyšším poměrem LDL/HDL-cholesterolu.

Literatura

1. The 4S study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
2. Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995; 76: C64–8.
3. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moya LA, Howard BV, Davis BR et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analysis in the Cholesterol and Recurrent Event (CARE) Trial. *Circulation* 1998; 98: 2513–9.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
5. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–2.
6. Češka R (ed). Cholesterol a ateroskleróza. Praha: Maxdorf 1999: 9–23.
7. Widimský J (ed). Léčba dyslipidemií a ICHS. Praha: Triton 1998: 11–202.
8. The long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic 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: 1349–57.
9. Rizos E, Mikhailidis DP. Are high-density lipoprotein and triglyceride levels important in secondary prevention: impressions from the BIP and VA-HIT trials. *Int J Cardiol* 2002; 82: 199–207.
10. Robins SJ, Collins D, Witters JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ et al. Relation of gemfibrosil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1585–91.
11. Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babiakian V, Brass LM, Collins D, Wexler L et al. Reduction in stroke with gemfibrosil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001; 285: 1585–91.
12. Ericsson CG, Nilsson J, Grip L, Svane B, Hamsten A. Effect of bezafibrate treatment over five years on coronary plaques causing 20% to 50% diameter narrowing. The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *Am J Cardiol* 1997; 80: 1125–9.
13. 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: 21–7.
14. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 1978; 40: 1069–118.
15. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrosil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–8.
16. Robins JS. Cardiovascular disease in patients with diabetes or metabolic syndrome: statins or fibrates? *Cur Op Lipid* 2003; 14: 575–83.
17. Školoudík D, Bar M, Václavík D, Škoda O, Korsa J, Hradílek P et al. Neurologická ultrazvuková studie – design studie. *Neuro3* 2004; 03: A01. Available from: URL: www.neuro3.cz
18. Školoudík D, Bar M, Václavík D, Škoda O, Korsa J, Hradílek P et al. Ovlivnění progresu pokročilé aterosklerózy v karotické bifurkaci a rizika vaskulárních příhod léčbou fluvastatinem a fenofibrátem – výsledky Neurologické ultrazvukové studie (NUS). *Cor et Vasa* 2005; 47: 147–55.
19. Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA, Farquhar JW, Feldman EB, Goldberg AC et al. Effects of fenofibrate on plasma lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Med* 1987; 83: 50–9.
20. Stejskal D. Ateroskleróza – etiopatogeneze, diagnostika a léčba. Praha: BMS 1999: 21–203.
21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in men and 20536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
22. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
23. Kalvach P (ed). Mozkové ischemie a hemoragie. 2. ed. Praha: Grada 2000.
24. Thompson GR, Wilson PW (eds). Coronary risk factors and their assessment. London: Science Press 1992.
25. Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherosclerosis. *Current concepts*. *JAMA* 1990; 264: 3047–52.