

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

36.

RACIONÁLNA LIEČBA DYSLIPOPROTEINÉMIÍ

1 Úvod

Dyslipoproteínémia (DLP) je porucha látkovej premeny lipoproteínov. Manifestuje sa zvýšením alebo znížením hladiny niektorej zložky lipoproteínového spektra (preto nahrádza pôvodný termín hyperlipoproteínémia) a je spôsobená poruchou syntézy a/alebo odbúravania lipoproteínov. DLP predstavuje v širokom spektre rizikových faktorov vzniku a rozvoja aterosklerózy jednu z jej najzávažnejších príčin.

Základnými predpokladmi racionálnej liečby DLP, ako súčasťou komplexného postupu v prevencii a liečbe aterosklerózy sú:

- správna etiopatogenetická a fenotypická klasifikácia DLP,
- stanovenie celkového rizika aterosklerózy, ktoré závisí od počtu a závažnosti ďalších prítomných rizikových faktorov,
- stanovenie cieľových hodnôt lipidov,
- nefarmakologické opatrenia,
- farmakologická liečba a monitoring.

Pacientov s DLP dispenzarizuje: praktický lekár, internista, diabetológ, kardiológ, pediater a klinický biochemik.

Skríning DLP vykonáva najmä praktický lekár.

Familiárne hyperlipoproteínémie (FHLP) sa diagnostikujú, liečia a dispenzarizujú v špecializovaných ambulanciách pre FHLP. Národné referenčné centrum pre FHLP usmerňuje činnosť univerzálneho skríningu DLP v 40. roku života, koordinuje činnosť špecializovaných ambulancií pre FHLP, zabezpečuje molekulovú a špecializovanú diagnostiku FHLP a zabezpečuje terapiu pacientom so zriedkavými FHLP (Vestník MZ SR ročník 52, čiastka 49-51, 30. 11. 2004).

2 Diagnostika a klasifikácia DLP

2.1 Laboratórna diagnostika

Odber krvi sa musí robiť za štandardných podmienok nalačno (nutnosť lačnenia minimálne 12 hodín pred odberom), v polohe v sede. Užitie vody alebo bezkalorických tekutín je dovolené.

U pacientov s akútnym infarktom myokardu (IM) dochádza prechodne v dôsledku stresu k poklesu hladiny lipoproteínov (cholesterol, triacylglyceroly), a preto diagnóza DLP a jej klasifikácia sa dá stanoviť buď počas prvých 24 hodín od začiatku manifestácie klinických a laboratórných známk akútnej koronárnej príhody alebo najskôr dva mesiace po prekonanej príhode! V prípade, že je indikácia pre farmakologickú hypolipemickú liečbu počas a krátko po akútnom IM, je nutné uskutočniť kontrolné laboratórne vyšetrenie zamerané na prehodnotenie efektu liečby v rozmedzí 4 – 6 týždňov za účelom prípadnej titrácie dávky. Pri ťažkom interkurentnom ochorení dochádza taktiež k prechodnému poklesu hladiny lipidov. Tehotenstvo je spojené s fyziologickou DLP, prevažne hypercholesterolémiou.

Vzhľadom na biologickú variabilitu hladín lipoproteínov, ale aj možnosť laboratórnej chyby (ktorá môže predstavovať odchýlku až 0,5 – 1,0 mmol/l), je nutné urobiť diagnózu DLP na základe výsledku dvoch odberov, ktoré sa uskutočnia v rozmedzí 1 – 8 týždňov.

Namiesto termínu „normálne hladiny“ lipidov a lipoproteínov sa v súčasnosti používa termín „cieľové hladiny“, čo lepšie zohľadňuje vedecké poznatky o tom, že riziko aterosklerózy kontinuálne rastie od hodnôt LDL-cholesterolu > 2,0 mmol/l, triacylglycerolov > 1,5 mmol/l, HDL-cholesterolu < 1 mmol/l. Ako vysoká koncentrácia sa hodnotí hladina LDL-cholesterolu > 5 mmol/l, triacylglycerolov > 4,5 mmol/l.

V tabuľke 1 sú uvedené cieľové hladiny lipidov.

Tabuľka 1. Cieľové hladiny lipidov

	mmol/l
celkový cholesterol	< 5
non-HDL-cholesterol	< 4
LDL-cholesterol	< 3
triacylglyceroly	< 2
HDL-cholesterol	> 1

Legenda:

LDL-cholesterol : cholesterol v lipoproteínoch s nízkou hustotou (low density lipoprotein)

HDL-cholesterol : cholesterol v lipoproteínoch s vysokou hustotou (high density lipoprotein)

non-HDL-C = celkový cholesterol – HDL-cholesterol

2.2 Klasifikácia dyslipoproteinémii

Pre terapeutické účely v klinickej praxi zaviedla Európska spoločnosť aterosklerózy (EAS) v roku 1992 zjednodušenú **fenotypovú klasifikáciu** DLP, ktorá je uvedená spolu s pôvodnou staršou WHO klasifikáciou (tzv. Fredricksonova klasifikácia) v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Základná fenotypová klasifikácia dyslipoproteinémii

EAS	WHO (Fredrickson)	Zvýšené
Hypercholesterolémia	IIA	celkový cholesterol, LDL-cholesterol*
Kombinovaná dyslipoproteinémia	IIB, III	celkový cholesterol, LDL-cholesterol, triacylglyceroly
Hypertriacylglycerolémia	IV, V, I	triacylglyceroly **

Legenda:

* pri primárnej hyperalfalipoproteinémii je celkový cholesterol zvýšený v dôsledku vysokej hladiny protektívneho HDL-cholesterolu

** pri závažnej hypertriacylglycerolémii je celkový cholesterol mierne zvýšený v dôsledku vysokej hladiny VLDL-cholesterolu

Podľa **etiológie** sa DLP rozdeľujú na primárne a sekundárne. Najčastejšie príčiny sekundárnej DLP sú uvedené v tabuľke 3. Najčastejšou sekundárnou DLP je hypercholesterolémia pri tyreopatii. Aj niektoré lieky (diuretiká, orálne kontraceptíva, kortikosteroidy, anabolické steroidy, progestagény) môžu spôsobiť DLP. Sekundárna DLP sa spravidla normalizuje po vyliečení alebo kompenzácií vyvolávajúceho ochorenia. Ak napriek tomu pretrváva, postupujeme pri diagnostike a liečbe ako v prípade primárnej DLP.

Tabuľka 3. Sekundárne dyslipoproteinémie

Základná príčina	Patologická hladina
Hypotyreóza	Cholesterol, LDL-cholesterol
Alkoholizmus	Triacylglyceroly
Diabetes mellitus 1. typ	Triacylglyceroly, cholesterol
Chronická renálna insuficiencia	Cholesterol, triacylglyceroly, HDL
Nefrotický syndróm	Cholesterol, triacylglyceroly, HDL
Cholestáza	Cholesterol
Bulímia	Triacylglyceroly
Anorexia	Cholesterol
Dysgamaglobulinémia	Cholesterol, triacylglyceroly

Pre pacientov s diabetom 2. typu (DM 2) a metabolickým syndrómom (MS) je typická aterogénna dyslipidémia, ktorá je charakterizovaná hypertriacylglycerolémiou, znížením hladiny HDL-cholesterolu a dominantným zastúpením malých, denzných častíc LDL. Keďže táto DLP je súčasťou metabolickej poruchy pri DM 2 aj pri MS, zaraďuje sa medzi primárne DLP. Primárne DLP majú vždy genetickú predispozíciu. U niektorých je známa mutácia génu, ktorá ich vyvoláva (napr. familiárna hypercholesterolémia, primárna chylomikronémia). Väčšina DLP má multifaktoriálnu

etiológiu s polygénovým typom dedičnosti. Využitím metódy genealógie, podrobného klinického vyšetrenia, klasifikácie DLP a niektorých špecifickejších laboratórnych testov sa často podarí klasifikovať DLP na základe etiopatogenézy.

Spomedzi primárnych DLP sa najčastejšie vyskytuje polygénová hypercholesterolémia, familiárna hypercholesterolémia (FH) a familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia (FKHL).

Skríning a depistáž DLP

- Skríning DLP vykonáva:
 - praktický lekár pre dospelých u mužov a žien u pacientov vo veku 40 rokov. Vyšetruje kompletne lipidové spektrum (celkový cholesterol, triacylglyceroly, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol),
 - pediater u pacientov vo veku 11 a 17 rokov. Vyšetruje hladinu celkového cholesterolu.
- Depistáž DLP v rodinách s FHLP sa vykonáva v špecializovaných ambulanciách pre FHLP (Tab. 4). Súčasťou vyšetrenia je genealogické a genetické vyšetrenie. Vyšetrenie sa opakuje každých 5 rokov v prípade hraničných nálezov.
- Lipidové spektrum sa vyšetruje u:
 - osôb s pozitívnou rodinnou anamnézou včasnej aterosklerózy a opakuje sa každých 5 rokov v prípade hraničného nálezu,
 - osôb, ktoré majú prítomnú xantomatózu (arcus lipoides cornea, xanthelasma palpebrarum, šľachové, tuberózne, eruptívne alebo iné xantómy),
 - osôb s hypertenziou, opakuje sa každý rok v prípade hraničných nálezov,
 - osôb v primárnej prevencii s dvoma a viacerými rizikovými faktormi,
 - pacientov s diabetes mellitus 1. typu a 2. typu. Pri odporúčaných hladinách sa opakuje každý rok. Taktiež sa vyšetrenie lipidov opakuje pri závažnom zhoršení kompenzácie,
 - pacientov s ischemickou chorobou srdca (ICHS) alebo inou formou aterosklerózy (ischemická choroba dolných končatín, náhla cievna mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak). Opakuje sa každý rok aj vtedy, ak má pacient odporúčané cieľové hodnoty,
 - pacientov vo vyššom veku (80+) sa odporúča robiť skríning len pri prítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia a/alebo diabetu. V prípade kumulácie rizikových faktorov je však farmakologická liečba indikovaná rovnako ako v mladších vekových kategóriách i v primárnej prevencii. Hoci vek nie je kritériom pre odmietnutie indikácie hypolipidemickej terapie, vo veku nad 80 rokov je nutné postupovať individuálne (vyhodnotiť biologický vek a liečbu),
 - žien v menopauze, u ktorých sa kontinuálne zvyšuje hladina celkového a LDL-cholesterolu, triacylglycerolov a klesá hladina HDL-cholesterolu. Súčasne sa zvyšuje kardiovaskulárne riziko, ktoré stúpa na úroveň rizika u mužov. Klinické štúdie dokázali, že ženy v menopauze rovnako profitujú z hypolipemickej liečby ako muži. Naproti tomu neexistujú dôkazy o protektívnom účinku hormonálnej substitučnej liečby.

Tabuľka 4. Zoznam špecializovaných ambulancií pre FHLP

Metabolická ambulancia FNsP akad.L.Dérera, Bratislava
Metabolická ambulancia NÚTaRCH, Bratislava
Metabolické centrum MUDr. Kataríny Rašlovej, spol. s.r.o., Bratislava
Diabetologická a metabolická ambulancia FNsP Milosrdní bratia, spol.s.r.o., Bratislava
Metabolická ambulancia II. internej kliniky FN, Nitra
Metabolická ambulancia NsP Žilina
Metabolická ambulancia F.D.R. NsP Banská Bystrica
Metabolická ambulancia OKB NsP Zvolen
Metabolická ambulancia OKB NsP Poprad
Metabolická ambulancia OKB FNsP L.Pasteura, Košice
Metabolická ambulancia OKB NsP Prešov
Metabolická ambulancia OKB NsP Humenné

Ak sa pri skríningu potvrdí DLP, zopakuje sa vyšetrenie celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, triacylglycerolov (výpočet LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu) v rozpätí 1 – 8 týždňov. Vtedy sa tiež urobia vyšetrenia TSH, ALT, GMT, kreatinín, glykémia, kyselina močová, ktoré sú dôležité pre diferenciálnu diagnostiku primárnej a sekundárnej DLP. LDL-cholesterol a non-HDL-cholesterol sa vypočítavajú podľa nasledovných vzorcov:

LDL-cholesterol =
 celkový cholesterol – HDL-cholesterol – 0,45.triacylglyceroly
 non-HDL-cholesterol = celkový cholesterol – HDL-cholesterol

2.3 Stanovenie celkového rizika

Keďže ateroskleróza je podmienená multifaktoriálne, je potrebné stanoviť tzv. celkové riziko (pravdepodobnosť vzniku ICHS – nefatálneho infarktu myokardu alebo koronárneho úmrtia – v priebehu nasledujúcich 10 rokov). Pri hodnotení celkového rizika treba brať do úvahy aj závažnosť rizikového faktora, nielen ich počet (tab. 5, 6).

Vysoké celkové riziko majú pacienti s diagnózami:

1. ICHS, ischemická choroba periférnych ciev.
2. Náhla cievna mozgová príhoda alebo tranzitórny ischemický atak.
3. Diabetes mellitus 1. a 2. typ.
4. FHLP, hlavne familiárna hypercholesterolémia a familiárna kombinovaná hyperlipoproteinémia. *(Výsledky štúdií, ktoré hodnotili endotelovú dysfunkciu alebo hrúbku intima media na a. carotis u detí a adolescentov s familiárnou hypercholesterolémiou ukázali, že už v tomto veku majú významné rozdiely v porovnaní so zdravými kontrolami. Tieto rozdiely sa eliminujú pri efektívnej farmakologickej liečbe. Preto sa odporúča začať farmakologickú liečbu FH už v adolescentnom veku. Podobný prístup pri rozhodovaní o liečbe DLP platí pri juvenilnej hypertenzii.)*
5. Výskyt včasnej aterosklerózy u dvoch a viacerých prvostupňových príbuzných.

V súčasnosti sa najčastejšie používajú tri skórovacie postupy: Framinghamské skóre, PROCAM skóre (hodnotia riziko kardiovaskulárnych príhod) a európske SCORECARD (hodnotí riziko úmrtia na infarkt myokardu). Je dôležité si uvedomiť, že všetky skórovacie systémy vypočítavajú celkové riziko len z niekoľkých parametrov, ktoré sa používajú v ich matematickom modeli. Výsledky skórovania v uvedených systémoch významne korelujú. Uvedené skórovacie systémy sa dajú výhodne použiť pri hodnotení celkového rizika vo vekových kategóriách nad 50 rokov. Osoby v mladšom a strednom veku majú podľa týchto metód často nízke celkové riziko napriek tomu, že majú kumuláciu niekoľkých závažných rizikových faktorov. Obzvlášť to platí pre ženy. Žiaden z uvedených systémov nepoužíva vo výpočte

rizika tzv. „nové rizikové faktory“. Mechanickou aplikáciou uvedených skórovacích systémov môže dôjsť k zanedbaniu možnosti realizovať včasnú a účinnú primárnu prevenciu začatím farmakoterapie DLP u rizikových pacientov v čase, keď nie je ešte manifestná ateroskleróza.

Tabuľka 5. Ovplyvniteľné rizikové faktory

Faktory životného štýlu
1. Strava bohatá na nasýtené tuky, cholesterol, s vysokým energetickým obsahom, trans-izoméry mastných kyselín
2. Fajčenie
3. Nadmerná konzumácia alkoholu
4. Nízka fyzická aktivita
Biochemické a klinické faktory
1. Zvýšená hladina cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolov v krvi
2. Nízka hladina HDL-cholesterolu
3. Hypertenzia
4. Obezita
5. Hyperfibrinogénia a iné trombogénne faktory
6. Hyperhomocysteinémia
7. Zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu (hsCRP)

Tabuľka 6. Neovplyvniteľné rizikové faktory

1. Vek - muži nad 50 rokov, ženy v menopauze
2. Mužské pohlavie
3. Pozitívna rodinná anamnéza aterosklerózy
4. Pozitívna osobná anamnéza aterosklerózy a/alebo diabetes mellitus

Tabuľka 7. 10-ročné riziko ICHS

Riziko vzniku ICHS	
nízke	< 10%
stredné	10-20%
vysoké	> 20%

Legenda: ICHS - ischemická choroba srdca;
 10-ročné riziko – pravdepodobnosť vzniku ICHS do 10 rokov.

2.4 Cieľové hladiny lipoproteínov

V tabuľke 8 sú uvedené cieľové hodnoty LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu podľa stupňa celkového rizika pacienta. Hodnoty celkového cholesterolu nie sú uvedené, nakoľko pre začatie dlhodobej farmakoterapie je vždy potrebné vyšetriť HDL-cholesterol a vypočítať LDL-cholesterol alebo non-HDL-cholesterol. Ak sa začne pacient liečiť kvôli DLP, potom sú cieľové hladiny triacylglycerolov pod 2 mmol/l a HDL-cholesterolu nad 1 mmol/l, čo sú reálne dosiahnuteľné hladiny (optimálne hladiny HDL-cholesterolu sú >1.4 mmol/l u mužov a >1.6 mmol/l u žien).

Tabuľka 8 Cieľové hladiny lipoproteínov

Celkové riziko ICHS	Cieľový LDL-C (mmol/l)	Cieľový non-HDL-C (mmol/l)
< 10 %	< 4.5	< 5,5
10 – 20%	< 3.5	< 4,5
> 20%	<2.5	< 3,5

3 Liečba

Liečba pacienta s DLP je dlhodobá, komplexná a má vychádzať z komplexného interného vyšetrenia. Nikdy neliečime „cholesterol“, ale vždy liečime pacienta.

KRITÉRIÁ PRE STRATÉGIU LIEČBY

1. Klasifikácia DLP (Tabuľky 1 – 3)
2. Výpočet celkového rizika (Tabuľky 5 – 7)
3. Určenie cieľovej hladiny lipidov a lipoproteínov (Tabuľka 8)

ZÁKLADNÝ POSTUP PRI LIEČBE DYSLIPOPROTEINÉMIE

1. Edukácia (pre dobrú compliance pacienta s DLP je potrebné realizovať jeho edukáciu a pri kontrolných vyšetreniach v rámci reedukácie vyhodnotiť jedálny lístok).
2. Nefarmakologická liečba (zmena životného štýlu: diéta, nefajčiť, pravidelná fyzická aktivita, redukcia telesnej hmotnosti).
3. Farmakologická liečba.
4. Komplexné ovplyvnenie ďalších rizikových faktorov.

3.1 Diéta a telesná aktivita

U pacientov s DLP je dodržiavanie diéty s nízkym obsahom živočíšnych tukov a cholesterolu základom pri každom type liečby. Základné princípy diéty pri DLP sú uvedené v tabuľke 9. Platí to aj u pacientov, ktorí sa liečia farmakologicky. Compliance pacienta s diétnymi odporúčaniami sa výhodne kontroluje pomocou trojdňového jedálneho lístka. Pravidelné aerobné cvičenie priaznivo ovplyvňuje telesnú hmotnosť, hladiny lipoproteínov a ich kvalitatívne zloženie.

Tabuľka 9. Základné princípy diéty pri dyslipoproteinémii

1.	Znížiť kalorický príjem s cieľom dosiahnuť normálnu hmotnosť (BMI do 25 kg/m ²).
2.	Znížiť obsah všetkých tukov v diéte na menej ako 30% celkového energetického príjmu. Preferencia nenasýtených tukov, predovšetkým tých, ktoré obsahujú monoénové mastné kyseliny (kyselina olejová, ktorá sa nachádza v olivovom oleji) a omega 3 mastné kyseliny z morských rýb a rybieho tuku.
3.	Znížiť obsah cholesterolu na menej ako 300 mg / deň.
4.	Zvýšiť príjem rozpustnej vlákniny (cereálie, ovocie, zelenina).
5.	Zvýšiť príjem potravín, ktoré obsahujú antioxidanty (vitamíny A, C, E, flavonoidy). Denná odporúčaná dávka ovocia a zeleniny je 400 g/deň. Pri obezite alebo diabete nekonzumovať sladké ovocie (banány, slivky, hrozno).
6.	Znížiť príjem soli na 7g /deň.
7.	Alkohol u pacientov s dyslipoproteinémiou (hypertriacylglycerolémiou) zhoršuje metabolickú poruchu.

3.2 Farmakologická liečba

Rozdelenie hypolipemík

Hypolipemiká sa rozdeľujú do dvoch základných skupín podľa toho, či znižujú hlavne hladinu cholesterolu (statíny, sekvestranty žľových kyselín, selektívne inhibitory rezorbacie cholesterolu) alebo pôsobia predovšetkým na triacylglyceroly a menej na cholesterol (fibráty a deriváty kyseliny nikotínovej).

Všetky hypolipemiká okrem sekvestrantov žľových kyselín sa metabolizujú v pečeni a/alebo v obličkách, preto je potrebné pri kontrolách vyšetrovať tzv. pečenné testy a hladinu kreatinínu.

Dostupné registrované prípravky a ich dávkovanie sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10. Hypolipemiká a ich dávkovanie

Účinná látka	Denná dávka	Najčastejšia denná dávka
Statíny	mg	mg
rosuvastatín	10 - 40	10 - 20
atorvastatín	10 - 80	10-20
simvastatín	10-80	20-40
lovastatín	20-40	20-40
pravastatín	10-40	20 - 40
fluvastatín	20-80	80
Sekvestranty žľových kyselín	g	g
colestipol	10-15	10
cholestyramín	8-12	8
Fibráty	mg	mg
ciprofibrát	100	100
fenofibrát štandardný	300	300
fenofibrát mikronizovaný	160 - 267	160 - 200
gemfibrozil	900-1200	900-1200
bezafibrát	400-600	600
Deriváty kyseliny nikotínovej	mg	mg
acipimox	500-750	500
kyselina nikotínová	500-1200	500 alebo 1200
Selektívne inhibitory intestinálnej absorpcie cholesterolu	mg	mg
ezetimib	10	10

Legenda: poradie statínov je v tabuľke uvedené podľa sily účinku, pričom 10 mg rosuvastatínu zodpovedá účinku 20 mg atorvastatínu a 40 mg simvastatínu. Dvojnásobné zvýšenie dávky statínu vedie ku poklesu celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu o 5 a 7 % resp.. Účinnosť ciprofibrátu a fenofibrátu na hladinu lipidov (LDL-cholesterol, triacylglyceroly a HDL-cholesterol) je podobná.

Tabuľka 11. Ekvivalentné dávky statínov

rosuvastatín (mg)	atorvastatín (mg)	simvastatín (mg)	lovastatín (mg)	pravastatín (mg)	fluvastatín (mg)	LDL-C (%)
	5	10	20	20	40	-27
5	10	20	40	4%	80	-34
10	20	40	80			-41
	40	80				-48
	80					-55

STATÍNY

Statíny (inhibitory 3-hydroxy-3metyl glutaryl CoA reduktázy) predstavujú hypolipemiká, ktoré majú aktuálne najviac dôkazov o tom, že znižujú kardiovaskulárnu a celkovú morbiditu a mortalitu v primárnej aj sekundárnej prevencii. Klinické štúdie ukázali, že liečba statínmi je najprospešnejšia u diabetika.

Mechanizmus účinku statínov. Znižujú intracelulárnu syntézu cholesterolu inhibíciou kľúčového enzýmu HMG-CoA reduktázy, čoho dôsledkom je zvýšenie syntézy LDL-receptorov, ktoré zvyšujú katabolizmus cholesterolu a znižujú sérovú koncentráciu celkového a LDL-cholesterolu. Mierne až stredne znižujú hladinu triacylglycerolov a mierne zvyšujú hladinu HDL-cholesterolu. Liečba sa začína zvyčajne najnižšou dávkou statínu. Pri liečbe závažnej hypercholesterolemie je výhodné začať liečbu silným statínom (tabuľka 11).

Bezpečnosť liečby statínmi. Spomedzi nežiaducich účinkov sú najzávažnejšie **poškodenie pečene** a **myopatie**, u ktorých môže zriedkavo dôjsť až ku rabdomyolýze. Preto je pri údajoch o svalovej bolesti potrebné vyšetriť aktivitu kreatínfosfokinázy (CK)

a hladiny myoglobínu. Zvýšenie CK nad 10-násobok normy je jednoznačným dôvodom na vysadenie lieku. Pri podávaní vysokých dávok statínov je potrebné realizovať častejšie kontroly pacienta a upozorniť ho, aby hneď navštívil lekára, ak pocíti bolesti svalov. Grapefruitový džús zvyšuje riziko myopatie, preto sa odporúča striednosť pri jeho konzumácii.

SEKVESTRANTY ŽLČOVÝCH KYSELÍN (ŽIVICE)

Sekvestranty žľových kyselín (ionomeniče, živice, rezíny) sa nevstrebávajú do krvného obehu, a preto ich možno indikovať aj u detí, gravidných a u pacientov s hepatopatiou. Znižujú hladinu LDL-cholesterolu, mierne zvyšujú hladinu HDL-cholesterolu. Keďže zvyšujú hladinu triacylglycerolov, neodporúčajú sa v monoterapii pri kombinovanej HLP.

Mechanizmus účinku. Sekvestranty žľových kyselín sú anionové ionomeniče, ktoré viažu žľové kyseliny v tenkom čreve a tým znižujú ich reabsorpciu a prerušia enterohepatálny obeh. Žľové kyseliny sa vylučujú stolicou. Znížením prísunu cholesterolu do pečene sa spätnou väzbou zvýši syntéza LDL-receptorov, a tým sa zvýši katabolizmus LDL a zníži jeho koncentrácia v plazme..

Bezpečnosť liečby. Dlhodobé sledovanie pacientov liečených sekvestrantami žľových kyselín ukázalo, že sa jedná o bezpečné preparáty. Pri liečbe je potrebné užiť liek najmenej pol hodiny pred jedlom a ostatnými liekmi, keďže pomocou anionovej väzby sa okrem žľových kyselín môžu na liek naviazať aj niektoré živiny (napr. vitamíny rozpustné v tukoch) alebo lieky. Ako vedľajšie účinky sa vyskytujú gastrointestinálne ťažkosti, najčastejšie flatulencia a bolesti brucha.

FIBRÁTY

Fibráty sú hypolipemiká, ktoré sú liekmi voľby u hypertriacylglycerolémie a kombinovanej DLP s vysokou hladinou VLDL (lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou), t.j. triacylglycerolov. Významne znižujú hladinu triacylglycerolov, stredne znižujú celkový a LDL-cholesterol, zvyšujú hladinu HDL-cholesterolu.

Mechanizmus účinku. Fibráty ovplyvňujú expresiu mnohých génov, ktoré sa zúčastňujú v metabolizme lipoproteínov. Takýmto mechanizmom zvyšujú aktivitu lipoproteínovej lipázy a podporujú lipolýzu VLDL a chylomikrónov. Lipolyzované LDL sú lepšie rozoznávané LDL-receptorom, čoho dôsledkom je zvýšený katabolizmus. Majú vplyv na reverzný transport cholesterolu .

Bezpečnosť liečby. Pri liečbe treba pravidelne kontrolovať hladinu sérových transamináz a kreatinínu. U pacientov v renálnej insuficiencii je potrebné redukovať dávku. Fenofibrát a ciprofibrát znižujú hladinu fibrinogénu, preto pri súčasnej antikoagulačnej liečbe je potrebné častejšie sledovať protrombinový čas. Naopak, gemfibrozil zvyšuje hladinu fibrinogénu, preto nie je indikovaný u pacientov, ktorí sú liečení antikoagulanciami.

KYSELINA NIKOTÍNOVÁ A JEJ DERIVÁTY

Kyselina nikotínová je hypolipemikum, u ktorého sa opakovane potvrdilo, že znižuje kardiovaskulárne riziko. Znižuje celkový a LDL-cholesterol, triacylglyceroly a zvyšuje HDL-cholesterol. Kyselina nikotínová a jej deriváty sa výhodne využívajú v kombinovanej terapii.

V súčasnosti v SR nie je na trhu dostupný žiadny derivát kyseliny nikotínovej. Perspektívnou novou formou kyseliny nikotínovej je preparát s predĺženým uvoľňovaním v jednej dennej dávke 1000 mg, ktorý má navyše podstatne menej nežiaducich účinkov ako je napr. flushing .

Mechanizmus účinku. Deriváty kyseliny nikotínovej znižujú syntézu VLDL v pečeni a ich sekréciu, čo má za následok aj sekundárne zníženie produkcie LDL.

Bezpečnosť liečby. Pri liečbe býva ako sprievodný prejav flushing, najmä pri vyšších dávkach kyseliny nikotínovej. Hepatotoxicita je zriedkavá. Potrebné je kontrolovať hladinu sérových transamináz.

SELEKTÍVNE INHIBÍTORE INTESTINÁLNEJ ABSORBCIE CHOLESTEROLU

Ezetimib je prvým liekom, ktorý selektívne ovplyvňuje absorbciu diétného a biliárneho cholesterolu z tenkého čreva. Neovplyvňuje vstrebávanie vitamínov rozpustných v tukoch, triacylglycerolov ani žľových kyselín. Neovplyvňuje aktivitu enzýmov CYP450, čím sa znižuje riziko liekových interakcií. 10 mg ezetimibu znižuje absorbciu cholesterolu o 54 % a hladinu sérového LDL-cholesterolu o 18 %. V súčasnosti sa ezetimib odporúča v kombinovanej liečbe so statínmi, prípadne s fibrátmi. Nemá sa kombinovať so sekvestrantami žľových kyselín. V monoterapii sa odporúča u pacientov, ktorí netolerujú liečbu statínmi.

VÝBER HYPOLIPEMIKA PODĽA TYPU DYSLIPOPROTEINÉMIE

Pri výbere, dávkovaní a intenzite liečby hypolipemikom rozhodujú:

1. Fenotyp a závažnosť DLP.
2. Výška celkového rizika pacienta (pacienti v sekundárnej prevencii a diabetici majú vždy vysoké riziko).
3. Liečba sa začína ako monoterapia.

Hypercholesterolémia

Monoterapia hypercholesterolémie

Liekmi voľby sú statíny. Pri výbere statínu (tabuľka 11) sa vychádza z cieľovej hladiny LDL-cholesterolu podľa výšky celkového rizika. Sekvestranty žľových kyselín sú indikované v monoterapii pri liečbe hypercholesterolémie u detí, mladých žien vo fertílno-m veku alebo v gravidite. Ezetimib je indikovaný v monoterapii, ak sú statíny kontraindikované.

Kombinovaná liečba hypercholesterolémie

Prínedostatočnomefektemonoterapiestatinmisa indikuje kombinovaná liečba so sekvestrantom žľových kyselín alebo ezetimibom. Alternatívnou liečbou pri závažných formách hypercholesterolémie sú fibráty v kombinácii so statínmi. Pri kombinácii statínov s fibrátmi sa odporúča opatrnosť a má byť indikovaná a sledovaná špecialistom. Pri tejto kombinácii je nutné sledovať hladinu CK a liečbu okamžite prerušiť pri jej opakovanom zvýšení, zvýšení nad hodnoty viac ako 10-násobok normy, alebo pri bolestiach vo svaloch, ktoré nie sú vysvetlené inou príčinou. Neodporúča sa kombinovať statín s gemfibrozilom.

Pacienti s familiárnou hypercholesterolémiou často potrebujú vysoké dávky silného statínu. Pri rezistentných formách hypercholesterolémie (FH) sa na dosiahnutie liečebného efektu musí kombinovať statín s ezetimibom (alebo so sekvestrantom žľových kyselín) a fibrátom.

Kombinovaná dyslipoproteinémia

Ak pri kombinovanej DLP prevažuje zvýšená hladina LDL nad VLDL (t. j. cholesterolu nad triacylglycerolmi), liečba sa začína statínom.

Ak prevažuje zvýšená hladina triacylglycerolov nad cholesterolom alebo je veľmi nízky HDL-cholesterol, začína sa liečba fibrátom.

Na dosiahnutie cieľových hodnôt lipidov je niekedy potrebná kombinovaná liečba. Výber prípravkov robíme podľa požadovaného liečebného účinku u daného pacienta (efekt hlavne na cholesterol, alebo na triacylglyceroly a HDL-cholesterol). Výhodné kombinácie sú fibrát s ezetimibom alebo statínom. Taktiež je možné kombinovať statín s kyselinou nikotínovou alebo fibrát s kyselinou nikotínovou.

Hypertriacylglycerolémia

U pacientov, ktorí majú ICHS alebo iné prejavy aterosklerózy, pri metabolickom syndróme a u diabetikov 2. typu sa často vyskytuje aterogénny lipoproteínový fenotyp. Je charakterizovaný mierne zvýšenou hypertriacylglycerolémiou a nízkou hladinou HDL-cholesterolu, ktoré sú spojené s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Pacienti s týmto fenotypom majú kvalitatívne zmenené LDL častice (malé denzné LDL). Pri hypertriacylglycerolémii a odporúčanej hladine LDL-cholesterolu sú liekom prvej voľby fibráty. Pri závažných hypertriacylglycerolémiách (triacylglyceroly viac ako 10 mmol/l), ktoré predstavujú tiež riziko vzniku akútnej pankreatitidy, je efektívna kombinovaná liečba fibrátom a kyselinou nikotínovou alebo acipimoxom. Nedostatočný účinok liečby pri ťažkej hypertriacylglycerolémii je dôvodom na pátranie po abúze alkoholu, nedostatočnej diéte alebo celkovej non-compliance pacienta.

4 Zásady racionálnej liečby DLP

1. Neoddeliteľnou súčasťou liečby pacienta s DLP je dodržiavanie diéty.
2. Pre dobrú compliance pacienta s DLP je potrebné realizovať jeho edukáciu a pri kontrolných vyšetreniach s ním v rámci reedukácie vyhodnotiť jedálny lístok.
3. V primárnej prevencii sa odporúča diétna fáza najmenej 3 - 6 mesiace. V sekundárnej prevencii je možnosť začať farmakologickú liečbu súčasne s diétnymi opatreniami.
4. Farmakoterapia DLP sa začína ako monoterapia s najnižšou dávkou, pri ktorej sa dá očakávať dostatočná účinnosť.
5. U pacienta, ktorý dodržiava režimové odporúčania, by sa mal dostaviť efekt liečby do troch mesiacov pri kontinuálnom užívaní hypolipemika.
6. Pri úvode a každej zmene farmakologickej liečby DLP je nutná kontrola hladín lipidov, hepatálnych enzýmov a kreatinínu počas užívania hypolipemika v priebehu 4-6 týždňov liečby.
7. Po nastavení pravidelné 3-4-mesačné kontroly lipidov, hepatálnych enzýmov a kreatinínu.
8. Prerušenie farmakologickej liečby vedie k prerušeniu účinku, preto je v nej nutné pokračovať aj po dosiahnutí cieľových hodnôt.
9. Ak dôjde náhle k podstatnému zhoršeniu účinku nefarmakologickej a/alebo farmakologickej liečby DLP, poukazuje to na nedodržiavanie diéty a/alebo prerušenie farmakoterapie.

10. Pri údajoch o slabosti alebo bolesti vo svaloch je potrebné liečbu prerušiť a urobiť vyšetrenie hladiny kreatinfosfokinázy (CPK – hodnoty viac ako 10-násobok normy sú dôvodom na prerušenie liečby).
11. Kombinovanú liečbu je vhodné realizovať na pracovisku, ktoré má s touto liečbou skúsenosti.
12. Pri vyšších dávkach je nutné monitorovať pacienta a upozorniť na možnosť nežiaducich účinkov. Kontrolovať hladinu CPK.

U vysokorizikových osôb (riziko ICHS viac ako 20%, eventuálne riziko kardiovaskulárneho úmrtia viac ako 5%) odporúča „Lipidový konsenzus 2“ bezodkladné začatie farmakologickej liečby súčasne s režimovými opatreniami. V zdravotnej dokumentácii má byť zdokumentovaný jedálny lístok pacienta, ako aj edukácia pacienta (poučenie pacienta o nutnosti dlhodobej, väčšinou celoživotnej liečby, poučenie o rizikách vyplývajúcich z prerušenia terapie). U osôb s vysokým rizikom je nutné použiť intenzívnu medikamentóznou terapiu v dávkach, ktorými sa dosiahnu cieľové hladiny lipidov (LDL-C 30 a 60%).

U osôb so stredným rizikom (> 2 rizikové faktory alebo 10-ročné riziko ICHS 10 – 20%) „Lipidový konsenzus 2“ odporúča iniciáciu diétnych a režimových opatrení pri hodnotách LDL-C > 3.5 mmol/l s cieľom dosiahnuť LDL-C < 2.5 mmol/l. Medikamentózna terapia sa začína, pokiaľ je LDL-C > 3.5 mmol/l napriek 3 mesačnej diétnej a režimovej liečbe.

U osôb s miernym rizikom (> 2 rizikové faktory s 10-ročným rizikom ICHS < 10 %) „Lipidový konsenzus 2“ odporúča iniciáciu diétnych a režimových opatrení pri hodnotách LDL-C > 3.5 mmol/l s cieľom dosiahnuť LDL-C < 3.5 mmol/l. V tejto skupine sa medikamentózna liečba začína pri hodnotách LDL-C > 4.0 mmol/l.

U nízkorizikových osôb (0 – 1 rizikový faktor) sa odporúčajú diétna a režimové opatrenia pri hodnotách LDL-C > 4.0 mmol/l, farmakologická hypolipidemická liečba sa odporúča pri LDL-C > 5 mmol/l napriek dodržiavaniu diétnych a režimových opatrení 3 až 6 mesiacov. Cieľová hodnota pre LDL-C v tejto rizikovej kategórii je < 4.0 mmol/l.

Primárna prevencia

Primárna prevencia zahŕňa pacientov s DLP, ktorí ešte nemajú znaky rozvinutej aterosklerózy. Všeobecne platí, že u týchto pacientov (i s vysokým celkovým rizikom) sa liečba začína nefarmakologicky. Ak nie sú režimovými postupmi počas 3 – 6 mesiacov dosiahnuté cieľové hodnoty lipidov, lekár sa rozhoduje o nutnosti farmakologickej liečby na základe určenia celkového rizika a vyhodnotenia compliance pacienta k diétnym odporúčaniam. U pacientov s nízkym rizikom sa odporúča pokračovať v nefarmakologickej liečbe. U pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou sa postupuje vo veku do 20 rokov individuálne. Ak majú negatívnu rodinnú anamnézu aterosklerózy, farmakologická liečba sa začína zvyčajne po 20 roku života. U závažných hypertriacylglycerolémií, ktoré nereagujú na diétu, sa začína farmakologická liečba fibrátmi aj pri nízkom riziku, nakoľko takíto pacienti sú ohrození akútnou pankreatitídou.

Sekundárna prevencia

Sekundárna prevencia zahŕňa pacientov s prítomnými znakmi rozvinutej aterosklerózy. Pacienti s dokázanou ischemickou chorobou srdca, postihnutím cerebrovaskulárných alebo periférnych

tepien, po prekonaných kardiovaskulárnych alebo cerebrovaskulárnych príhodách, ako aj po intervenčných zákrokoch na tepnách, majú vysoké kardiovaskulárne riziko a preto je u nich potrebné dosiahnuť optimálne hladiny lipidov.

Diabetes mellitus

Analýzy prospektívnych štúdií ukázali, že aj diabetici, ktorí nemajú klinické prejavy aterosklerózy, majú rovnaké riziko rozvoja kardiovaskulárnych príhod ako pacienti s manifestnou aterosklerózou bez diabetu. Preto sa odporúča postupovať u diabetikov pri hypolipemickej liečbe podobne ako pri sekundárnej prevencii.

Pre pacientov s diabetom 2. typu a metabolickým syndrómom je typická aterogénna dyslipidémia, ktorá je charakterizovaná hypertriacylglycerolémiou, znížením hladiny HDL-cholesterolu a dominantným zastúpením malých, denzných častíc LDL. Hladiny LDL-cholesterolu u diabetikov sú podobné ako v nediabetickej populácii, ale väčšina diabetikov má hladiny vyššie, než sú hladiny považované za optimálne (> 2,5 mmol/l). Z praktického hľadiska preto u diabetikov často ide o kombinovanú hyperlipidémiu. Odporúčaný terapeutický postup vhodný pre väčšinu diabetikov, ako aj pacientov s metabolickým syndrómom, je v tabuľke 12.

5 Farmakoekonomika liečby dyslipoproteinémií

Liečba DLP je v súčasnosti celosvetovo akceptovaná ako nový štandard terapie aterosklerózy. Slovenská republika nemá zverejnené vlastné far-

makoekonomické analýzy, avšak analýzy z rozvinutých krajín poukazujú na to, že so znižovaním ceny hypolipemík sa stáva ekonomicky efektívna aj farmakoterapia pacientov nielen s vysokým, ale aj s nízkym celkovým rizikom. Uvádzaním generických statínov na trh v SR dochádza neustále k poklesu ich ceny a liečba sa stáva ekonomicky prospešná aj u pacientov, ktorí nemajú vysoké kardiovaskulárne riziko. Finančná nákladovosť farmakoterapie DLP je dôvodom pre to, že sa pri rozhodovaní o liečbe pacienta kladie dôraz na stanovenie jeho celkového rizika. Tieto nové skutočnosti si vyžadujú racionálne zavedenie do praxe aj v našich podmienkach a boli príčinou predkladanej inovácie predchádzajúcich metodických usmernení.

Tabuľka 12. Algoritmus liečby dyslipidémií u pacientov s diabetes mellitus a metabolickým syndrómom

Bazálne hodnoty (mmol/l)	Prvá voľba	Cieľové hladiny (mmol/l)	Liek do kombinácie
LDL-C > 3,0 TAG < 4,5	statín	LDL-C > 2,5 a TAG < 2,5 LDL-C > 2,5 a TAG > 2,5	ezetimib fibrát
LDL-C nedá sa vypočítať TAG > 4,5	fibrát	TAG < 4,5 a LDL-C > 3,0	statín
LDL-C < 2,5 TAG > 2,5	fibrát		

6 Literatúra

- FRICK, M. H., ELO, E., HAAPA, K.: *Helsinki Heart Study: Primary – prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. N England J Med* 317, 1987, 1237 – 1245.
- Lipid Research Clinics Program: *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA*, 251, 1984; 365 – 374.
- SACKS, F. M., PFEFFER, M. A., MOYE, L. A.: *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med*, 335, 1996, 1001 – 1009.
- SHEPHERD, J., COBBE, S. M., FORD, I. et al.: *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med*, 333, 1995, 1301 – 1307.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet*, 344, 1994; 1383 – 1389.
- BLOOMFIELD RUBINS, H. B., ROBINS, S. J., COLLINS, D.: *For Veterans affairs high density lipoprotein cholesterol 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*, 341, 1999, 410 – 418.
- RAŠLOVÁ, K., FILIPOVÁ, S., MIKEŠ, Z., TKÁČ, I., TURAY, J.: *Odporúčania pre optimálnu diagnózu a liečbu dyslipoproteinémií u dospelých. „Lipidový konsenzus - 2“. Interná medicína* 3, 2003, (1), 10/18.
- Súhrn pre praktické uplatnenie tretej správy skupiny odborníkov Národného vzdelávacieho cholesterolového programu (NCEP) pre vyhl'adávanie, vyšetrovanie a liečbu hypercholesterolémie u dospelých (panel pre liečbu dospelých). JAMA – CS*, IV, 2001, 267 – 280.
- DE BACKER, G. et al.: *European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice. Eur Heart J*, 24, 2003, 1601 – 1610.
- ASSMANN, G., CULLEN, P., SCHULTE, H.: *Simple scoring scheme for calculation the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation* 105, 2002, 310 – 315.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Heart Protection Study collaborative group. Lancet*, 360, 2002, 7 – 22.
- JONES, P., KAFONEK, S., LAURORA, I., HUNNINGHAKE, D.: *Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). Am J Cardiol*, 81, 1998, 582 – 587.
- TKÁČ, I., FÁBRYOVÁ, E., KLIMEŠ, I., MOKÁŇ, M., NÉMETHYOVÁ, Z., RAŠLOVÁ, K., ŠEBOKOVÁ, E.: *Manažment dyslipidémií u pacientov s diabetes mellitus. Vyjadrenie stanoviska Slovenskej diabetologickej spoločnosti. Diabetes Obez* 4, 2004, (7), 92 – 99.
- Súhrn európskych odporúčaní pre prevenciu srdcovocievnych chorôb v klinickej praxi. Cardiol* 13, 2004, 167 – 178.

Algoritmus diagnostiky a liečby dyslipoproteinémie

LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA

Klasifikácia lipidov a lipoproteínov (Tab. 1)

KRITÉRIA PRE STRATÉGIU LIEČBY DYSLIPOPROTEINÉMIE

1. Klasifikácia dyslipoproteinémie (Tab. 2, 3)
 2. Diagnostika rizikových faktorov (Tab. 5, 6)
 3. Stanovenie celkového rizika
 4. Určenie cieľovej hladiny LDL-C a non-HDL-C (Tab. 8)
- Cieľové hladiny: triacylglyceroly (< 2 mmol/l) HDL-C (> 1 mmol/l)

ZÁKLADNÝ POSTUP PRI LIEČBE DYSLIPOPROTEINÉMIE

Primárna prevencia Stanovenie celkového rizika	1. EDUKÁCIA	Sekundárna prevencia Diabetes mellitus
Dlhšia fáza terapie diétou	2. NEFARMAKOLOGICKÁ LIEČBA	Skôr začať farmakoterapiu
Vyššie hodnoty pre začatie farmakoterapie a vyššie cieľové hodnoty	3. KOMPLEXNÉ OVPLYVNENIE RIZIKOVÝCH FAKTOROV	Nižšie hodnoty pri začatí farmakoterapie a nižšie cieľové hodnoty

VÝBER HYPOLIPEMIKA PODĽA FENOTYPU DYSLIPOPROTEINÉMIE

Fenotyp DLP	1. voľba	2. voľba	3. voľba
Hypercholesterolémia	statín	sekvestrant žľových kyselín, ezetimib	kombinovaná liečba
Kombinovaná DLP s prevahou cholesterolu	statín	statín + fibrát	statín + fibrát + kyselina nikotínová
Kombinovaná DLP s prevahou triacylglycerolov	fibrát	fibrát + statín	fibrát + statín + kyselina nikotínová
Hypertriacylglycerolémia	fibrát	kyselina nikotínová	fibrát + kyselina nikotínová

Autori: doc. MUDr. Katarína Rašlová, CSc., Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava,
prof. MUDr. Ivan Tkáč, CSc., Lekárska fakulta Univerzity P. J. Šafárika, Košice,
MUDr. Lubomíra Fábryová, Fakultná NsP Milosrdní bratia, Bratislava

Oponenti: prof. MUDr. Viliam Bada, CSc., 3. interná klinika LFUK, Bratislava
prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc., 1. interná klinika JLF UK, Martin
prof. MUDr. Rastislav Džúrik, DrSc., Oddelenie experimentálnej a klinickej farmakológie SZU, Bratislava
PharmDr. Lívia Magulová, PhD., Oddelenie klinickej farmakológie, FNŠP Nitra
MUDr. Etela Janeková, Slovenský ústav srdcovocievnych chorôb, Bratislava
MUDr. Ladislav Pasztor, Asociácia súkromných lekárov SR, Bratislava
MUDr. Jaroslav Letkovský, CHZP Apollo, Bratislava
MUDr. Igor Novák, Bratislava

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada: Ján Bielik, Peter Findo, Viliam Foltán, Rastislav Džúrik, Jozef Haľko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík,
Jozef Glasa – **výkonný redaktor**, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Ján Šipeky
SZU, Limbová 12, 933 03 Bratislava. **Tel. 02/5936 9557, 5936 9505, fax: 02/5936 9508**
e-mail: katedra.kf@szu.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA, spol. s r. o., tel./fax: 02/5477 6683