

**Doporučený diagnostický a léčebný postup
pro všeobecné praktické lékaře**



DYSLIPIDEMIE

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.

Česká společnost pro aterosklerózu

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

Česká internistická společnost ČLS JEP,
Česká společnost pro aterosklerózu

MUDr. Otto Herber

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

NOVELIZACE 2009



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10

DYSLIPIDEMIE

Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře

Autoři:

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc., Česká společnost pro aterosklerózu

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., Česká internistická společnost ČLS JEP,
Česká společnost pro aterosklerózu

MUDr. Otto Herber, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Oponenti:

doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc., Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Zdeněk Hamouz, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Igor Karen, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Dana Moravčíková, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

ÚVOD

V souvislosti s moderním přístupem k léčbě poruch metabolismu lipidů a prevenci kardiovaskulárních onemocnění zpracovala SVL ČLS JEP inovativní doporučení k léčbě těchto chorob.

Nové kapitoly se týkají kombinační léčby hyperlipoproteinémií a dyslipidemií. Kombinací se daří dosahovat cílových hodnot u vyššího procenta nemocných, daří se komplexně ovlivnit celé lipidové spektrum, léčba je dobře tolerována a je obecně bezpečnější než podání vysoké dávky monoterapie. Kombinace může být i ekonomicky výhodnější než zvyšování dávky monoterapie.

Při komplexním přístupu k prevenci a léčbě KVO musíme vzít do úvahy i nefarmakologickou intervenci. Ta zahrnuje dietu a zvýšení pohybové aktivity. Kromě základních dietních opatření, která zahrnují optimalizaci energetického příjmu a změnu složení tuků ve prospěch nenasycených mastných kyselin, je v současné době věnována značná pozornost snižování cholesterolu vlivem rostlinných sterolů.

V současné době přibývá důkazů o tom, že další ukazatele (které jsou vesměs běžně dostupné a navíc nepředstavují ani nepřiměřenou ekonomickou zátěž) pomohou ještě lépe posoudit kardiovaskulární riziko konkrétního jedince. Jedná se zejména apolipoprotein B.

Toto je výčet témat, která zahrnuje inovace DP v oblasti intervence u DLP. Věřím, že se stanou vhodným doplněním předchozích textů a že posílí kompetenci praktického lékaře.

OBSAH

KOMBINAČNÍ LÉČBA HYPOLIPIDEMIKY KOMBINACÍ STATIN + FIBRÁT	3
SCHÉMA Č. 1: BEZPEČNÁ KOMBINAČNÍ TERAPIE DYSLIPIDEMIE U PACIENTŮ S VYSOKÝM KARDIOVASKULÁRNÍM RIZIKEM (LDL-C, TG, HDL).....	4
APOLIPOPROTEINY A JEJICH VÝZNAM PŘI DIAGNOSTICE A LÉČBĚ	4
LITERATURA	5
OBRÁZEK Č. 1: RIZIKOVÉ FAKTORY A RIZIKO INFARKTU MYOKARDU	5
OBRÁZEK Č. 2: POMĚR APO-B/APO-A-I JAKO PREDIKTOR RIZIKA: INTERHEART STUDY	6
OBRÁZEK Č. 3: APO-B, APO-A-I A APO-B/APO-A-I JAKO PREDIKTORY RIZIKA: AMORIS	6
OBRÁZEK Č. 4: NORMÁLNÍ HLADINY LDL-C U MS A DIABETICKÉ DLP, VÝZNAM STANOVENÍ APO-B	7
ROSTLINNÉ STEROLY V LÉČBĚ HYPERCHOLESTEROLEMIE A PREVENCI KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ.....	7
ÚVOD.....	7
ROSTLINNÉ STEROLY	7
ZDROJE A DOPORUČENÉ DÁVKY	7
MEZINÁRODNÍ DOPORUČENÍ	7
HYPOLIPIDEMICKÁ LÉČBA	8
SOUHRN A INDIKACE	8
LÉČBA VYSOKÉ HLADINY CHOLESTEROLU Z POHLEDU PACIENTA A PRAKTICKÉHO LÉKAŘE.....	8

KOMBINAČNÍ LÉČBA HYPOLIPIDEMIKY KOMBINACÍ STATIN + FIBRÁT

(Doplnění Doporučeného postupu pro léčbu dyslipidemií pro praktické lékaře SVL ČLS 2005).

Kombinační léčba hyperlipoproteinemií a dyslipidemií (HLP a DLP) představuje moderní směr v terapii poruch tukového metabolismu. Kombinací se daří dosahovat cílových hodnot u vyššího procenta nemocných, daří se komplexně ovlivnit celé lipidové spektrum, léčba je dobře tolerována a je obecně bezpečnější než podání vysoké dávky monoterapie.

Základní kombinací u smíšené HLP a také DLP u metabolického syndromu (MS) i u nemocných s diabetickou DLP je kombinace statin + fibrát. Léčba významně snižuje hodnoty LDL-C, celkového cholesterolu, triglyceridů, a navíc vede ke zvýšení HDL-C.

Základní faktory a důvody pro kombinovanou léčbu HLP statin + fibrát jsou shrnuty v tabulkách č. 1 a 2.

TAB. Č. 1: ZÁKLADNÍ FAKTORY KOMBINOVANÉ LÉČBY HLP (STATIN + FIBRÁT)

• Patří do rukou zkušeného lékaře
• Je indikována u spolupracujícího nemocného
• Nemocného je třeba poučit – vysadit lék při svalových bolestech!
• Zejména na počátku léčby a při obtížích vyšetřit CK
• V případě zvýšení CK na více než trojnásobek normy léčbu ukončit!
• Nutno monitorovat enzymy jaterního souboru

TAB. Č. 2: ZÁKLADNÍ DŮVODY PRO KOMBINOVANOU LÉČBU HLP (STATIN + FIBRÁT)

• Aditivní efekt dvou či více hypolipidemik s využitím různého mechanismu účinku
• Různá hypolipidemika působí na rozdílné parametry lipidového spektra (komplexní hypolipidemická účinnost)
• Cílových hodnot dosahujeme nižšími dávkami léků oproti monoterapii (zohlednění kombinace nežádoucích a vedlejších účinků terapie)
• Zvýšení compliance pacienta (efektivní terapie, menší počet tablet)

Při uvedené kombinační terapii je třeba mít na paměti nežádoucí účinek *myopatie po kombinaci statin + fibrát*. Ta byla vždy považována za hlavní problém této účinné a potřebné léčby. Pod pojmem myopatie se obvykle uvádí svalové bolesti provázené vzestupem kreatinfosfokinázy (CK). (Byly popsány případy rhabdomyolýzy, s následnou akutní renální insuficiencí.) Monitorujeme CK, ale i enzymy jaterního souboru na počátku léčby a při podezření na komplikace, později při zavedené léčbě pak jen při 3–6 měsíčních kontrolách.

Při podání kombinace statin a fibrát je důležité nemocného poučit o možných rizicích včetně důrazu na přerušení léčby při podezření na nežádoucí účinky a na bezprostřední kontakt s ošetřujícím lékařem. Na rozvoji myopatie se může spolupodílet i alkohol! V literatuře se často uvádí, že lze tolerovat elevaci CK při svalových bolestech do trojnásobku hodnot a asymptomatickou elevaci CK do desetinásobku normy! Avšak pro praxi navíc považujeme za vhodné léčbu vysadit při přetrvávajících myalgiích souvisejících s nasazením léčby i při normální koncentraci CK. Také asymptomatické zvýšení CK na trojnásobek normy považujeme rovněž za indikaci k přerušení terapie.

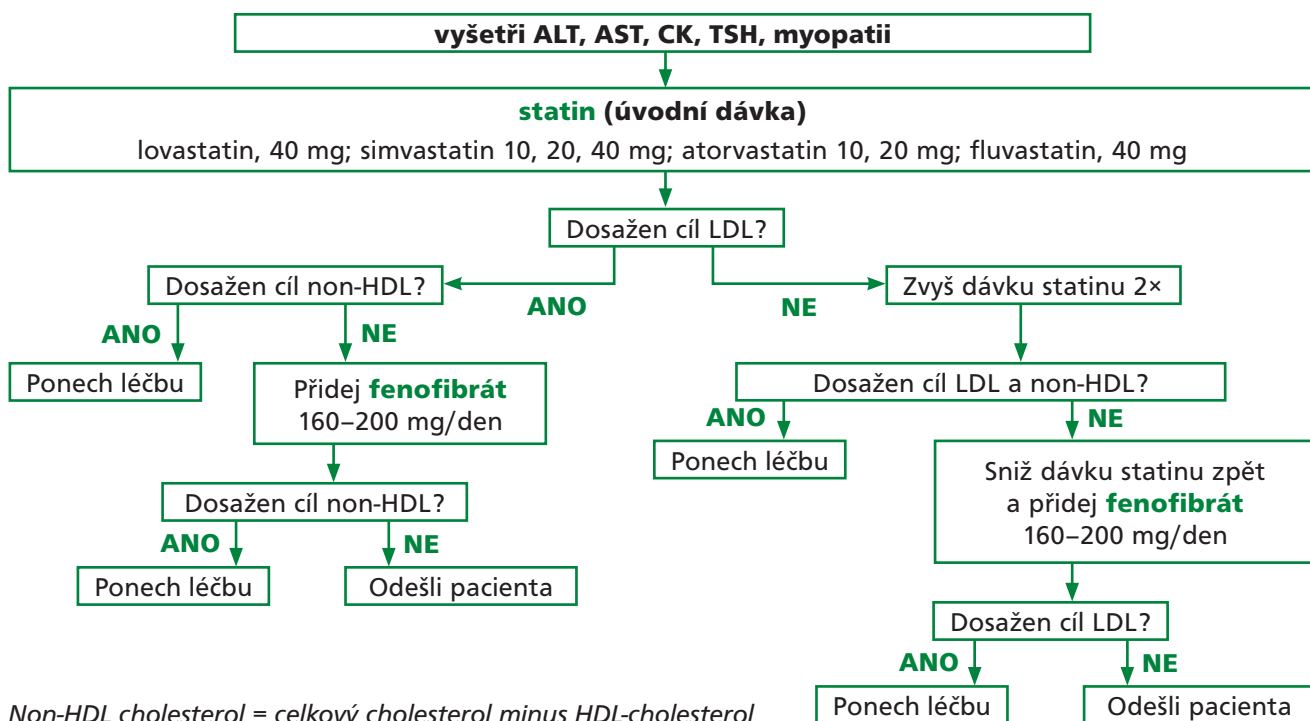
Použitá terapie bude vždy vycházet z aktuálního lipidového spektra. Tomu musí odpovídat použité kombinace (statin + fibrát) ve schématu č. 1.

Bezpečnost a efektivitu kombinační léčby prokázala naposledy, a to zcela významně recentní studie FIELD, Keech, A.; Simes, R. J.; Barter, P.; Best, J.; Scott, R.; Taskinen, M. R.; Forder, P.; Pillai, A.; Davis, T.; Glasziou, P.; Drury, P.; Kesniemi, Y. A.; Sullivan, D.; Hunt, D.; Colman, P.; d'Emden, M.; Whiting, M.; Ehnholm, C.; Laakso, M.: *Effects of Long-term Fenofibrate Therapy on Cardiovascular Events in 9795 People with Type 2 Diabetes Mellitus (the FIELD Study): Randomised Controlled Trial*. Lancet, 2005; 366(9500): 1849–61; bezpečnost a efektivitu kombinace statinu s fibrátem popisuje také studie SAFARI (Simvastatin 20 mg + Fenof 160 M u smíšené dyslipidemie).

Při použití této kombinace došlo oproti samostatnému Simvastatinu k poklesu TGC o dalších 23,6 % (celkem -43 %) LDL o 5,4 % (celkem -31,2 %) a k vzestupu HDL o dalších + 8,8 % (celkem 18,6 %).

Z 19 486 pacientů žádný neprodělal myopatii ani nedošlo k vážnějšímu poškození jater, *Effectiveness and Tolerability of Simvastatin plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia (the SAFARI trial)*, Scott M. Grundy, M.D., Ph.D.^a; Gloria L. Vega, Ph.D.^a; Zhong Yuan, M.D., Ph.D.^b; Wendy P. Battisti, Ph.D.^b; William E. Brady, MS^b; Joanne Palmisano, M.D.^b, The American Journal of Cardiology, Volume 98, Issue 3, 1 August 2006, p. 427–428.

SCHÉMA Č. 1: BEZPEČNÁ KOMBINAČNÍ TERAPIE DYSLIPIDEMIE U PACIENTŮ S VYSOKÝM KARDIOVASKULÁRNÍM RIZIKEM (LDL-c, TG, HDL)



APOLIPOPROTEINY A JEJICH VÝZNAM PŘI DIAGNOSTICE A LÉČBĚ

Všechna současná mezinárodní i naše domácí doporučení pro diagnostiku a léčbu hyperlipoproteinemii (HLP) a dyslipidemii (DLP) se opírají o cílové hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C), celkového cholesterolu (T-Ch), a při kalkulaci kardiovaskulárního rizika navíc zohledňují i plazmatické hladiny triglyceridů a HDL-cholesterolu.

V současné době přibývá důkazů o tom, že další ukazatele (které jsou vesměs běžně dostupné, a navíc nepředstavují ani nepřiměřenou ekonomickou zátěž) pomohou posoudit kardiovaskulární riziko konkrétního jedince ještě lépe. Jedná se zejména o apolipoproteiny, a z nich potom především o apolipoprotein B. Nejde samozřejmě o problematiku zcela novou, naopak, o problematice apolipoproteinů jako bílkovinné součásti lipoproteinových částic ve vztahu k manifestaci aterosklerózy v různé lokalizaci se hovoří po desetiletí, o čemž svědčí dnes téměř historické publikace v nejrenomovanějších časopisech (1–3). Na druhé straně čas prokázal, že se nejedná o módní populární vlnu vyšetření, ale o parametr praktický v každodenní praxi.

Nejpřesnějším ukazatelem kardiovaskulárního rizika je z běžných lipidových parametrů zcela jistě apolipoprotein B. Proč? Informuje nás o počtu aterogenních částic (všechny hlavní aterogenní lipoproteinové částice obsahují jednu molekulu apo-B-100, ale různé množství cholesterolu). Rozsáhlé intervenční i prospektivní studie (do studie AMORIS bylo např. zařazeno více než 170 000 osob a rovněž studie INTERHEART měla vysoce významnou velikost desítek tisíc osob [4, 5]) prokázaly, že apo-B je lepším ukazatelem rizika ICHS i dalších kardiovaskulárních onemocnění než „klasické“ lipidové parametry, o dalších rizikových parametrech ani nemluvě (obr. č. 1–3). Stanovení apo-B je výhodné zejména u nemocných, u kterých je možno předpokládat zvýšený výskyt aterogenních, „malých denzních“ (small dense) LDL částic. Ty se vyskytují např. u nemocných s diabetickou DLP, s metabolickým syndromem a s hypertriglyceridemií. Zde může být zdánlivě normální hladina LDL-C zavádějící. Nemocný s metabolickým syndromem nebo diabetickou DLP může mít zvýšený výskyt „malých denzních LDL částic“ a vysoké kardiovaskulární riziko, které by odhalilo vyšetření apo-B (obr. č. 4). Stanovení apo-B je běžně dostupné na většině kvalitních biochemických pracovištích na automatických analyzátoch. K vyšetření apo-B není třeba, aby byl pacient nalačno.

Výrazné zvýšení kardiovaskulárního rizika očekáváme při hodnotách apo-B nad 1,2 g/l, v nejvyšším riziku jsou pak nemocní, kteří mají apo-B nad 1,2 g/l a TG nad 1,5 mmol/l.

Poměr apo-B/apo-A-I odráží nejlépe ze všech lipidových parametrů komplexně poměr, počet a kvalitu aterogenních a antiaterogenních částic. Tento poměr má také největší prediktivní sílu z hlediska rizika KVO bez ohledu na to, zda je nemocný léčen hypolipidemiky či zda bude léčba teprve zahájena.

Z dalších apolipoproteinů je třeba upozornit na tzv. Lp(a), který je především geneticky determinovaný a terapeuticky velmi obtížně ovlivnitelný.

Poznámka pro praxi:

U koho vyšetřovat apo-B?

- u nemocných s hraničním rizikem KVO
- u nemocných s DM 2. typu k rozhodnutí o léčbě
- u nemocných s metabolickým syndromem
- u nemocných s hypertriglyceridemií

Jaká je normální hodnota apo-B?

Menší než 1,2 g/l, ideálně pod 1,0 g/l.

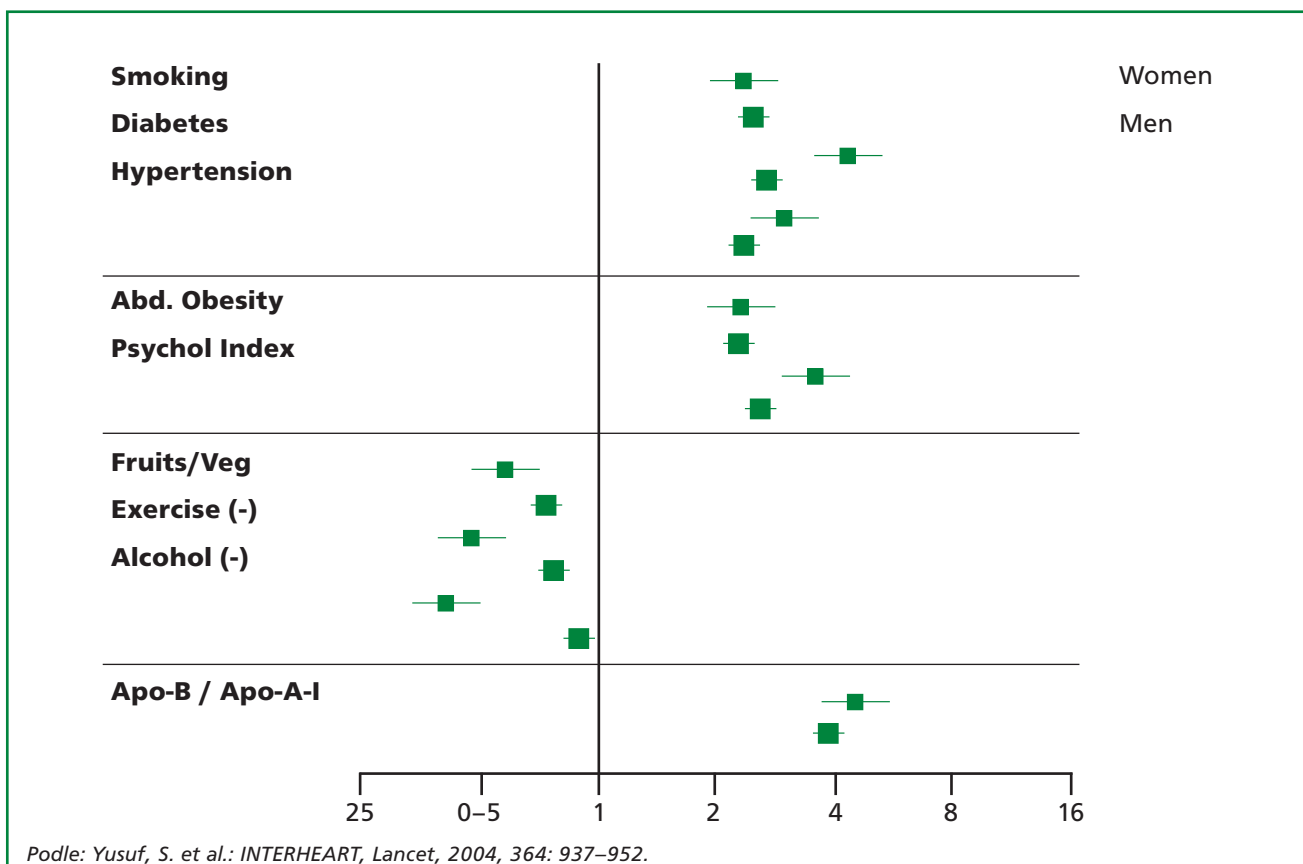
Čím doplnit vyšetření apo-B?

Optimální je vyšetření poměru apo-B/apo-A-I. V případě dostupnosti (ale spíše z vědeckých důvodů nebo přesně selektovaných nemocných) pak vyšetření Lp(a).

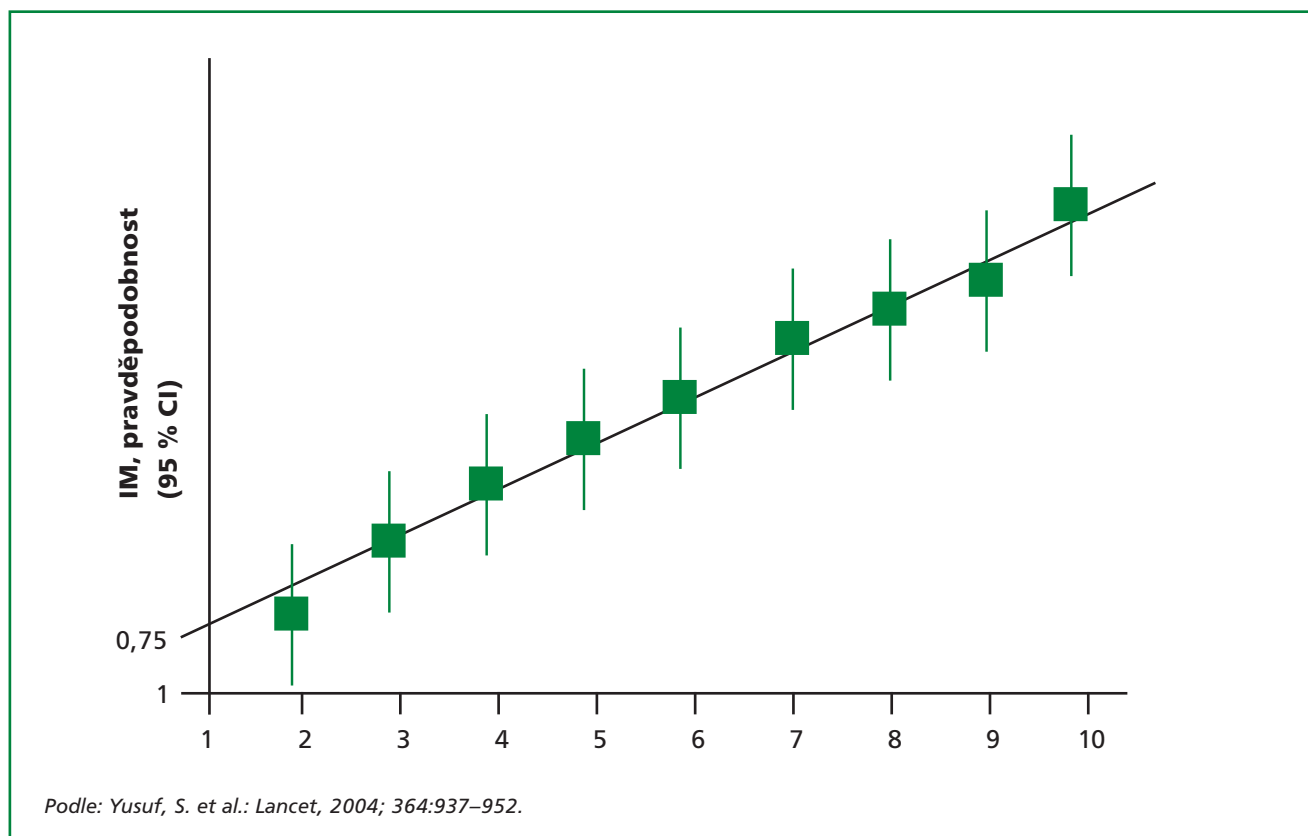
LITERATURA

- 1) Avogaro, P. et al.: Are Apolipoproteins Better Discriminators Than Lipids for Atherosclerosis? *Lancet*, 1979, 901–903.
- 2) Maciejko, J. J. et al.: Apolipoprotein A-I as a Marker of Angiographically Assesed Coronary Artery Dinase, *N. Engl. J. Med.*, 309, 1983, 385–389.
- 3) Vander Heiden, G. L. et al.: Correlation of the Extent of Coronary Occlusion with apo-B Levels, *Atherosclerosis*, 50, 1984, 29–33.
- 4) Walldius, G. et al.: The AMORIS Study, *Lancet*, 2001; 358: 2026–2033.
- 5) Yusuf, S. et al.: INTERHEART, *Lancet* 2004, 364: 937–952.
- 6) Vaverková, H. et al.: Doporučení pro diagnostiku a léčbu DLP v dospělosti vypracované výborem ČSAT, *Cor Vasa*, 2007, 49, 11, 47–60.

OBRÁZEK Č. 1: RIZIKOVÉ FAKTORY A RIZIKO INFARKTU MYOKARDU



OBRÁZEK Č. 2: POMĚR APO-B/APO-A-I JAKO PREDIKTOR RIZIKA: INTERHEART STUDY



OBRÁZEK Č. 3: APO-B, APO-A-I A APO-B/APO-A-I JAKO PREDIKTORY RIZIKA: AMORIS

Cíl:

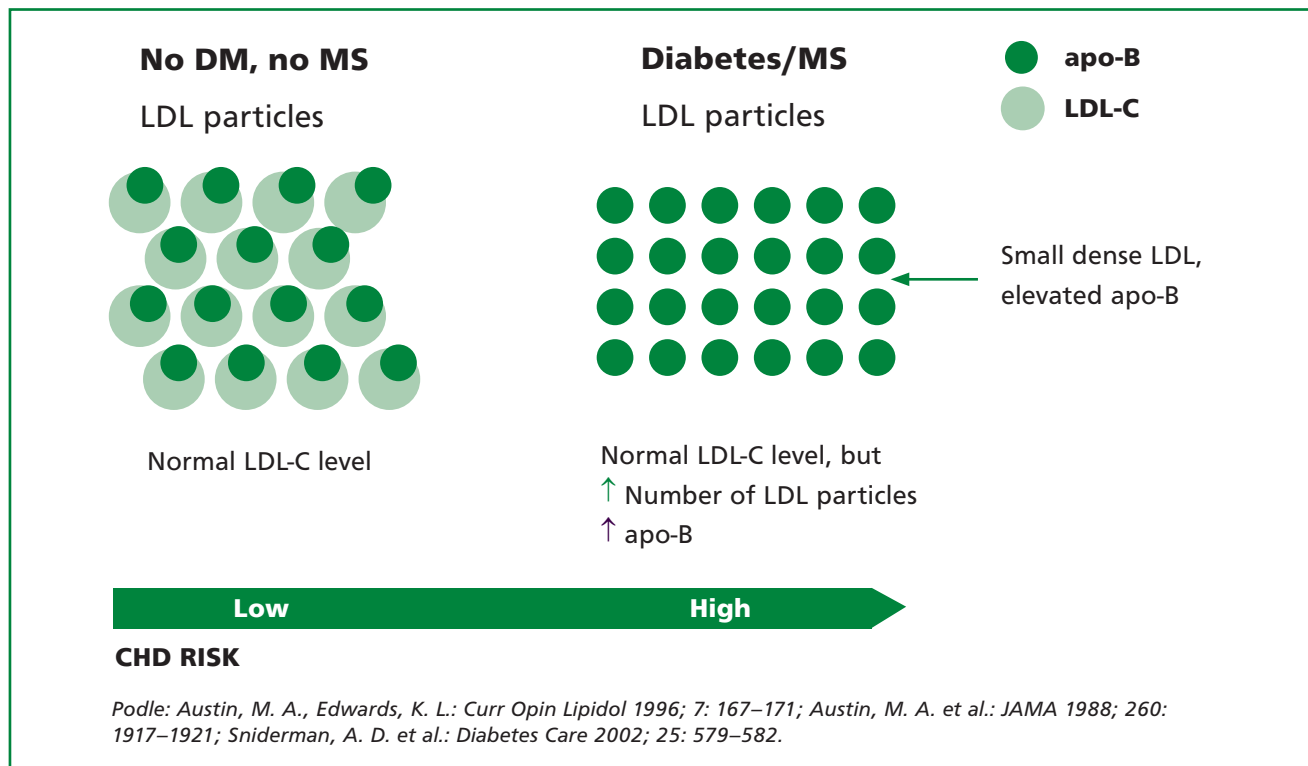
- určit vztah mezi hladinami apo-B, apo-A-I a dalšími lipidy a úmrtí na ICHS
- vyšetřeno 175 553 jedinců
- sledování po dobu přibližně 65 měsíců

Závěry:

- apo-B, apoA-I a poměr apo-B/apo-A-I mají větší předpovědní hodnotu než triglyceridy, celkový cholesterol a LDL cholesterol
- apo-B a apoA-I jsou průkaznější než LDL cholesterol na všech LDL hladinách, obzvláště cenné u pacientů s průměrnými až nízkými hladinami LDL cholesterolu
- apo-B a apoA-I napomáhají identifikovat případy s metabolickým syndromem

Podle: Walldius, G. et al.: Lancet, 2001; 358:2026–2033.

OBRÁZEK Č. 4: NORMÁLNÍ HLADINY LDL-C U MS A DIABETICKÉ DLP, VÝZNAM STANOVENÍ APO-B



ROSTLINNÉ STEROLY V LÉČBĚ HYPERCHOLESTEROLEMIE A PREVENCI KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

ÚVOD

V léčbě poruch tukového metabolismu i v prevenci kardiovaskulárních onemocnění obecně je vždy základním krokem nefarmakologická léčba. Ta zahrnuje dietu a zvýšení pohybové aktivity. Kromě základních dietních opatření, která zahrnují optimalizaci energetického příjmu a změnu složení tuků ve prospěch nenasycených mastných kyselin, je v současné době věnována značná pozornost snižování cholesterolu vlivem rostlinných sterolů.

ROSTLINNÉ STEROLY

Rostlinné steroly (a stanoly) jsou přirozenou součástí rostlinných olejů, kde se však vyskytují jen ve velmi malém množství. Jejich pozitivní působení spočívá v tom, že inhibují absorpci cholesterolu ve střevě. Tento pozitivní efekt je pravděpodobně vázán na situaci, kdy jsou „rozptýleny“ v tukovém médiu, jakým může být např. rostlinný tuk. Toto tukové médium je nezbytné ke správnému účinku rostlinných sterolů ve střevním lumen a k maximálnímu ovlivnění vstřebávání cholesterolu, potažmo pak ke snížení hladiny sérového cholesterolu. Výsledkem přidání rostlinných sterolů je snížení celkového cholesterolu až o 10%, primární cíl léčby hyperlipoproteinemií, LDL-cholesterol se snižuje o 7–14%.

ZDROJE A DOPORUČENÉ DÁVKY

Jak je uvedeno výše, rostlinné steroly se vyskytují v rostlinných olejích pouze v nízké dávce. Jejich zdrojem ve výživě jsou potom tzv. „funkční potraviny“, které jsou rostlinnými steroly obohaceny. Optimální dávka (kterou dodržujeme, nesnižujeme ani nezvyšujeme!) je 2 g/den. Zdrojem je v současné době rostlinný tuk „Flora pro activ“.

MEZINÁRODNÍ DOPORUČENÍ

Rostlinné steroly jako součást dietní léčby zdůrazňuje jak American Heart Association, tak doporučení Národního cholesterolového výchovného programu v USA. Vhodnost funkčních potravin obsahujících rostlinné steroly je zdůrazňována i v doporučeních evropských. Jednotně je uváděna dávka 2 g/den.

HYPOLIPIDEMICKÁ LÉČBA

Rostlinné steroly nenahrazují hypolipidemickou léčbu, mohou být však vhodným doplňkem léčby nejrozšířenějšími hypolipidemiky, statiny. Účinek léčby rostlinnými steroly a statiny se potencuje. Užívání rostlinných sterolů u některých pacientů vede k oddálení doby, kdy jsou statiny nasazeny, u jiných pacientů je pak možno použít k dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu nižší dávky statinu.

SOUHRN A INDIKACE

Rostlinné steroly snižují hladiny cholesterolu a LDL-cholesterolu v plazmě. Jsou indikovány ke snížení hladiny cholesterolu u osob, které mají cholesterol anebo LDL-cholesterol nad hranici normy. Uniformní doporučenou dávkou jsou 2 g/den. Zdrojem rostlinných sterolů je v našich podmínkách rostlinný tuk Flora pro activ, v budoucnosti eventuálně i další funkční potraviny.

Pozn.: Ve studii GISSI-Prevenzione study byli pacienti, kteří přežili IM léčeni omega-3 mastnými kyselinami – eikosapentaenovou (EPA) a docosahexaenovou (DHA) ve formě ethylesterů preparátem Omacor v dávce 1 g denně. Oproti standardně léčené skupině měli tito pacienti nižší celkové riziko smrti o 20 %, mortalita klesla o 30 % a riziko náhlé smrti kleslo o 45 %! GISSI. Prevenzione Investigators. Dietary Supplementation with ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids and Vitamin E after Myocardial Infarction: Results of the GISSI Prevention Trial, Lancet, 1999, 354: 447–55.

LÉČBA VYSOKÉ HLADINY CHOLESTEROLU Z POHLEDU PACIENTA A PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

Vysoký výskyt cévních a srdečních onemocnění znamená významný celospolečenský problém. Příznaky zvýšené hladiny cholesterolu bývají často velmi dlouho klinicky „němé“ a projeví se až svými pozdními následky v podobě komplikací aterosklerózy, zejména ischemickou chorobou srdeční, dále cévní mozkovou příhodou nebo ischemickou chorobou dolních končetin. Předcházení těmto nemocem nebo vyhledávání bezpříznakových stupňů nemoci by měl být prvotní zájem prakticky všech občanů.

V České republice dosahuje příčina úmrtí na ischemickou chorobu srdeční a cévní mozkovou příhodu 60 % všech příčin smrti našich spoluobčanů.

Prevence je v současné době považována za stále důležitější. V rozvinutém světě se prevence zaměřuje na snížení výskytu srdečních a cévních onemocnění zejména u osob ve středním a mladším věku. Základními přístupy v současné době jsou režimová opatření – změna stravy a celkového životního stylu a také včasná diagnóza a léčba. Velká pozornost by měla být věnována zejména rodinám, ve kterých se tyto choroby vyskytují častěji. Bohužel zájem obyvatel o své zdraví se zvyšuje jen velmi pomalu. Je spíše výjimkou, když k praktickému lékaři přijde pacient se žádostí o preventivní prohlídku. Nárok na bezplatnou preventivní prohlídku má přitom každý občan vždy jednou za dva roky a nárok na kontrolu hladiny cholesterolu mají lidé v 18 letech a dále ve 40, 50 a 60 letech. Podle odhadů však preventivní prohlídku podstoupí pouze každý pátý občan. V rozvinutých státech západní Evropy je zájem o preventivní prohlídky dvojnásobný až trojnásobný, což dokazuje, že naši západní sousedé berou prevenci daleko vážněji. Bylo by dobré, kdyby si lidé zvykli chodit k lékaři na prevenci pravidelně, a ne pouze ve chvíli, kdy jsou již nemocní. Z tohoto pohledu netřeba dodávat, že mnohem lepší a jednodušší než léčba je právě prevence.

Preventivní přístup by měl být zahájen zejména úpravou rizikových faktorů. Vhodné je začít změnou stravovacích návyků.

Z obecných zásad platí zejména snížení příjmu živočišných tuků a jejich nahrazení kvalitními tuky rostlinnými s vyšším obsahem mastných kyselin. Ve stravě je třeba dbát na pravidelnou konzumaci ovoce, zeleniny a potravin bohatých na vlákninu. Důležité je zvýšit pohybovou aktivitu a zanechat kouření.

Každý člověk by měl znát své riziko kardiovaskulárních onemocnění a praktický lékař by mu měl poradit, jak toto riziko snížit. K tomuto účelu poslouží přehledné tabulky rizik kardiovaskulárních onemocnění SCORE.

Vezměme příklad 55letého muže, který kouří, má zvýšenou hladinu cholesterolu 6 mmol/l a systolický krevní tlak na úrovni 160 mm Hg. Co lze doporučit tomuto pacientovi, jehož riziko úmrtí na srdeční a cévní onemocnění je v průběhu 10 let velmi vysoké – celých 11%? Především přestat kouřit, snížit hladinu cholesterolu a krevního tlaku. Pokud tento 55letý muž sníží cholesterol na 5 mmol/l a systolický krevní tlak na 140 mm Hg, jeho riziko úmrtí se sníží velmi výrazně – z 11% na pouhých 3%! Pacientova motivace se tak může podstatně zlepšit, pokud bude vědět, o kolik může sám riziko svého úmrtí ovlivnit. Jestliže tyto principy selžou, přichází na řadu ovlivnění jednotlivých parametrů za pomoci léků, což vyžaduje úzkou spolupráci pacienta s lékařem.

Tisk podpořen společností

ZENTIVA®

Doporučený postup byl vytvořen s podporou nadačního fondu Praktik

NADAČNÍ FOND
PRAKTIK

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

U Hranic 16, 100 00 Praha 10

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN: 978-80-86998-34-3

ISBN 978-80-86998-34-3



© 2009, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP