

Doporučené diagnostické a terapeutické postupy  
pro všeobecné praktické lékaře



# DYSLIPIDÉMIE

**Autoři:**

**doc. Ing. Jiří Brát, CSc.**

Vím co jím a piju, o. p. s.

**prof. MUDr. Richard Češka CSc.**

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

**MUDr. Otto Herber**

Praktický lékař, Kralupy nad Vltavou

# NOVELIZACE 2012



**Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře**

Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10



# DYSLIPIDÉMIE

## Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2012

### Autoři:

**doc. Ing. Jiří Brát, CSc.**

Vím co jím a piju, o. p. s.

**prof. MUDr. Richard Češka CSc.**

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

**MUDr. Otto Herber**

Praktický lékař, Kralupy nad Vltavou

### Oponenti:

**MUDr. Zdeněk Hamouz**

praktický lékař, Chomutov

**MUDr. Igor Karen**

praktický lékař, Benátky nad Jizerou

**MUDr. Dana Moravčíková**

praktická lékařka, Olomouc

**doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.**

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

**OBSAH**

|  |   |
|--|---|
| NOVINKY K DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HYPERLIPOPROTEINÉMIÍ A DYSLIPIDÉMIÍ ..... | 3 |
| DIETNÍ LÉČBA .....   | 4 |
| SNÍŽENÍ TĚLESNÉ HMOTNOSTI .....  | 4 |
| TĚLESNÁ AKTIVITA .....   | 5 |
| FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA .....   | 5 |
| FIXNÍ KOMBINACE .....  | 5 |
| Z DOPORUČENÍ EAS/ESC PRO LÉČBU DYSLIPIDÉMIÍ .....                        | 5 |
| DOPORUČENÍ EAS K TERAPII HYPERTRIGLYCERIDÉMIE A NÍZKÉHO HDL-C .....      | 5 |
| DOPORUČENÍ EAS K LIPOPROTEINU/A/ .....                                   | 6 |
| STATINY A DM2T .....   | 6 |
| NE MAXIMÁLNÍ DÁVCE SIMVASTATINU .....                                    | 6 |
| ZÁVĚR .....  | 6 |
| VYBRANÁ LITERATURA PRO DALŠÍ STUDIUM .....                               | 7 |

# NOVINKY K DOPORUČENÍ PRO LÉČBU HYPERLIPOPROTEINÉMIÍ A DYSLIPIDÉMIÍ

V tomto doplněném vydání Doporučených postupů pro léčbu dyslipidemií pro všeobecné praktické lékaře se dotkneme především novinek. Obecná problematika byla a je předmětem několika sdělení i předchozích guidelines. Z vybraných aktualit reflektujeme na nejnovější doporučení Evropské aterosklerotické a Evropské kardiologické společnosti pro léčbu dyslipidemií prezentované v roce 2011, doporučení k problematice lipoproteinu(a), guidelines o hypertriglyceridémii a nízkém HDL-cholesterolu prezentovaných koncem roku 2010. Stejně tak je třeba podat stanovisko k novým otázkám v oblasti statinů a doplněny jsou i informace o dietních doporučeních.

Hyperlipoproteinémie (HLP) a dyslipidémie (DLP) představují skupinu metabolických onemocnění hromadného výskytu, která jsou charakterizována zvýšenou hladinou lipidů a lipoproteinů v plazmě, nebo v případě DLP nevhodným, aterogenním složením lipidů a lipoproteinů v plazmě.

Význam HLP a DLP spočívá v tom, že představují jeden z nejvýznamnějších RF pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Ta představují stále nejvýznamnější příčinu úmrtnosti na celém světě. Situace v naší zemi je sice jedna z nejlepších pokud jde o srovnání se zeměmi dřívějšího socialistického bloku, ale na druhé straně ve srovnání zejména se zeměmi jižní a jihozápadní Evropy výrazně zaostáváme. Za nejvýznamnější lipidový RF je především považován LDL-C, který je považován za primární cíl léčby. Jeho úspěšné snížení je pak spojováno s poklesem KV rizika. I po dosažení tzv. „cílových hodnot LDL-C“ však zůstává u nemocných „zbytkové riziko KV příhody“ označované jako reziduální riziko. To je často spojeno s DLP u metabolického syndromu, charakterizované nízkým HDL-C a zvýšenými triglyceridy (TG) a zvýšením výskytu „malých denzních LDL“ částic. Dalším významným lipidovým rizikovým faktorem je lipoprotein (a) – Lp(a).

HLP a DLP jsou výsledkem zvýšené syntézy nebo sníženého odbourávání lipoproteinů v plazmě. Tyto poruchy jsou buď primární, geneticky podmíněné nebo sekundární jako důsledek jiného onemocnění. U většiny nemocných s HLP však prokážeme kombinaci vlivů genetických a vlivů zevního prostředí, resp. životního stylu. Mohli bychom pak hovořit o HLP smíšené etiologie.

HLP a DLP postihují desítky procent dospělé populace. Obecně lze uvést, že HLP/DLP postihují nejméně 30 % dospělé populace, při nejpřísnějším hodnocení populace nad 60 let se ale dostáváme i na čísla významně přesahující 50 %.

## CÍLOVÉ HODNOTY PLAZMATICKÝCH LIPIDŮ:

|                     |              |                               |
|---------------------|--------------|-------------------------------|
| Celkový cholesterol | < 5,0 mmol/l | (<4,5 mmol/l)                 |
| LDL- cholesterol    | < 3,0 mmol/l | (<2,5 mmol/l) (< 2, 0 mmol/l) |
| Triglyceridy        | < 1,7 mmol/l |                               |
| HDL- cholesterol    | > 1,0 mmol/l |                               |

*Pro nemocné v sekundární prevenci KVO a ve vysokém KV riziku jsou stanoveny cíle pro CH a LDL-C ještě nižší a u nejrizikovějších osob pak chceme dosáhnout LDL-C pod 2 mmol/l.*

Diagnóza HLP a DLP je obvykle stanovena na základě biochemického vyšetření.

Laboratorní diagnostika dyslipidemií se opírá o nejméně 2 odběry krve, které jsou provedeny vždy po 12–14hodinovém lačnění, v časovém odstupu 1–8 týdnů. Jedná se o delší období, než odpovídá běžně podávané instrukci „od večera“ a jeho dodržení je velmi důležité, protože při kratším lačnění mohou být zjištěné koncentrace triglyceridů (a vypočítaného LDL-cholesterolu) zkreslené. Odběr na stanovení celkového a HDL-cholesterolu může být proveden kdykoliv, bez předchozího lačnění.

Vyšetřujeme cholesterol (CH), triglyceridy (TG), HDL-C a LDL-C. Výběrově pak apolipoproteiny A1, B a lipoprotein(a). Koho však prioritně vyšetřit? Samozřejmě všechny osoby s KVO, s DM2T, s metabolickým syndromem, ale také osoby s pozitivní rodinnou anamnézou KVO. Jistě i anamnéza HLP/DLP v rodině je signálem, který spouští vyšetřovací kaskádu.

HLP/DLP mohou samozřejmě probíhat asymptomaticky a projeví se až manifestací KVO. U některých nemocných nacházíme ale i typické klinické příznaky, z nichž nejčastější jsou arcus senilis corneae a xantelazma palpebrarum méně často nalézáme xantómy tuberózní a tuberoeruptivní na kůži, stejně jako xantómy šlachové.

U některých typů HLP, zejména u těžkých smíšených HLP může být komplikací akutní pankreatitida.

V současné době téměř nikdo nezpochybnuje léčbu HLP a DLP jako velmi racionální terapeutický postup v prevenci KVO. Tato léčba odpovídá současným principům medicíny založené na důkazech (EBM) a je dostatečně „evidence based“, zejména je ověřena důkazy z velkých intervenčních studií.

V první řadě je třeba uvést nefarmakologickou léčbu, která je vždy základní a průvodní terapií u všech nemocných.

## DIETNÍ LÉČBA

Energetický příjem pacientů má být odpovídající k dosažení či udržení cílové tělesné hmotnosti. Strava by měla být tvořena z 15 % bílkovinami, 50–55 % sacharidy a 30–35 % tuky.

Spotřebu alkoholu je vhodné výrazně omezit. Za přijatelnou spotřebu lze považovat 20 g/den u mužů a 10 g/den u žen. Sacharidy preferujeme složené, potraviny s nízkým glykemickým indexem (a vysokým obsahem vlákniny).

Složitější situace je orientovat se v tucích. V potravě by tuky měly tvořit 30 až 35 % energetického příjmu; výrazně omezujeme i živočišné tuky, které mají maximálně představovat 1/3 všech přijatých tuků, a cholesterol (max. 200 mg/den). Podíl rostlinných tuků (olejů) a rybích tuků se zvyšuje na 2/3 celkového příjmu tuků.

Důvodem, proč omezujeme živočišné tuky a preferujeme tuky rostlinné není původ, ale složení mastných kyselin. Zatímco živočišné tuky (kromě rybích) mají převahu nasycených mastných kyselin, rostlinné tuky (kromě tropických) mají převahu nenasycených mastných kyselin. Nasycených mastných kyselin bychom měli konzumovat maximálně 10 % z celkového příjmu energie (přibližně 20 g). V České republice konzumujeme přibližně dvojnásobné množství nasycených mastných kyselin než se doporučuje. Základním problémem je neznalost běžného spotřebitele, jaký je obsah tuku v jednotlivých potravinách a jaký podíl tvoří nasycené mastné kyseliny.

Vedle nasycených mastných kyselin mají negativní účinky na lidské zdraví v případě dlouhodobé a nadměrné konzumace i transmastné kyseliny, které se vyskytují v dnešní době ve větším množství v různých produktech jemného a trvanlivého pečiva, náhražkách čokolády, některých polevách a v menším množství i máse a mléčném tuku. Značkové rostlinné tuky – margaríny dostupné na trhu mají v současné době obsah transmastných kyselin menší než je jejich obsah v máse. Limit tolerovaného příjmu je relativně nízký (max. 1 % z celkového energetického příjmu). Proto relativně malé množství trvanlivého pečiva či náhražek čokolády může v případech pravidelné konzumace představovat trvalé překračování jejich tolerovaného příjmu.

Na druhou stranu je potřeba mít dostatečný příjem vícenenasycených mastných kyselin.

Nejnovější doporučení WHO z března 2010 operuje se dvěma hladinami pro omega 6 vícenenasycené mastné kyseliny. Nižší interval 2,5–3,5 % energetických odpovídá prevenci symptomů nedostatečného příjmu. Zatímco vyšší hodnota až do 9 % energetických je zmíněna jako příspěvek k dlouhodobému udržování zdraví prostřednictvím snižování celkového a LDL-cholesterolu. Podobně u omega 3 mastných kyselin je doporučený příjem pro ALA v intervalu 0,5–2 % energetických. Přičemž spodní hodnota intervalu opět odpovídá prevenci symptomů nedostatečného příjmu, zatímco vyšší hodnota příjmu ALA v množství 2 % energetická doplněná o konzumaci PUFA s prodlouženým řetězcem v množství 0,25 až 2 g by měla být součástí správné stravy. Omega 3 mastné kyseliny jsou obecně ve stravě méně dostupné a proto je žádoucí sledovat značení výživové hodnoty potravin a vybírat s výrobky s jejich vyšším obsahem. Doporučení pro mononenasycené mastné kyseliny se udávají počtem do 30–35 % celkového příjmu energie dodaného prostřednictvím tuků. Akcentace ve všech posledních doporučeních renomovaných organizací (WHO, FAO, EFSA, USDA) je zaměřovat nasycené mastné kyseliny za nenasycené za předpokladu, že celkový příjem tuků je v rozmezí doporučovaných hodnot. Naopak není žádoucí příjem tuků drasticky redukovat.

V případě, že pacienti nedosahují cílových hodnot CH / LDL-C je vhodné doporučit konzumaci rostlinných sterolů v množství 1,5–2,4 g denně v rámci pestré vyvážené stravy po dobu 2 až 3 týdnů. Toto množství snižuje hladinu cholesterolu o 7–10 %.

## SNÍŽENÍ TĚLESNÉ HMOTNOSTI

U pacientů s nadváhou či obezích je cílem snížit tělesnou hmotnost alespoň o 5–10 % s týdenní redukcí o 0,5–1 kg. Tohoto cíle dosáhneme změnou stravování, pohybem a snížením kalorického příjmu o 500–800 kcal. Pro terapii je důležité, že snížením hmotnosti o 1 kg dojde zároveň k částečné úpravě lipidových parametrů a to k poklesu TG o 2–3 %, LDL-CH o 1 % a k nárůstu HDL-CH o 2–3 %.

## TĚLESNÁ AKTIVITA

Pravidelné cvičení je vhodné u všech pacientů s dyslipidemií, bez ohledu na tělesnou hmotnost. Z hlediska příznivého účinku na hladiny lipidů je vhodné, aby cvičení trvalo 30–45 minut 4–5× týdně na submaximální úrovni zátěže. Míru tělesné zátěže lze u lidí bez srdečních chorob dobře odhadnout podle tepové frekvence (TF): maximální zátěž je dána číselnou hodnotou  $TF - věk$  a submaximální zátěž odpovídá 60–75 % této hodnoty. U kardiaků lze zátěž nejlépe určit na základě zátěžového vyšetření.

## FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

Základním pilířem farmakoterapie HLP a DLP jsou **statiny**, dalšími léky, které užíváme ke snížení LDL-C jsou, ezetimib, pryskyřice a niacin. K léčbě hypertiglyceridemických forem HLP a/nebo u nemocných s DLP charakterizovanou nízkým HDL-C využíváme fibráty a niacin.

Není pochyb o tom, že především ovlivnění LDL-cholesterolu statiny je významným krokem v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. V současné době si však stále více uvědomujeme, že i tato, velmi účinná a přesvědčivě dokumentovaná léčba má své limity a vysoké procento nemocných umírá, nebo se u něj alespoň manifestuje KVO navzdory tomu, že jsou léčeni správnou dávkou statinu a že je dosaženo cílové hodnoty LDL-C. Pro toto přetrvávající, nebo zbytkové riziko se v poslední době vžil pojem „REZIDUÁLNÍ RIZIKO“. Otázka tohoto reziduálního rizika je kruciólní u nemocných s DM2T, nebo u všech nemocných s DLP charakterizovanou především nízkým HDL-C. Jak bylo opakovaně zdůrazněno, základem farmakologické léčby DLP bude statin. Ale nyní se otevírá otázka, jaký lék užít do kombinace. Nejpřesvědčivější data najdeme jistě pro niacin. V kombinaci se statiny pak využíváme u těchto pacientů často i fibráty.

## FIXNÍ KOMBINACE

V současnosti je na trhu hypolipidemický přípravek obsahující kyselinu nikotinovou s řízeným uvolňováním (ER niacin) v kombinaci s laropiprantem (vysoce selektivním antagonistou receptoru pro prostaglandin D2), který snižuje výskyt a intenzitu flushu, aniž by ovlivňoval lipidy modifikující účinky niacinu.

Kombinovaný přípravek ER niacin/laropiprant je určen k léčbě pacientů se smíšenou dyslipidemií (se zvýšením hladin LDL-C, triglyceridů a s nízkou koncentrací HDL-C) a u pacientů s primární hypercholesterolemí (heterozygotní familiární i nefamiliární), a to v kombinaci s inhibitory reduktázy HMG-CoA (statiny) u těch jedinců, kde statiny samotné nejsou schopny upravit hladiny cholesterolu k žádoucím hodnotám. V monoterapii jej lze použít pouze u pacientů, u nichž je použití statinů nevhodné nebo kteří léčbu statiny netolerují.

Vzhledem k tomu, že HLP/DLP mají ve většině případů genetický podklad, nemůžeme předpokládat jejich vyléčení. Terapií se proto snažíme alespoň stabilizovat hladiny krevních lipidů a lipoproteinů. Z předchozího vyplývá, že léčba HLP a DLP je celoživotní, nelze ji přerušit či ukončit po dosažení cílových hodnot.

## Z DOPORUČENÍ EAS/ESC PRO LÉČBU DYSLIPIDEMIÍ

Setrvává důraz na ovlivnění LDL-C jako primárního cíle léčby. Léčba statiny je základním pilířem terapie. Dalším cílem léčby se však stává reziduální riziko a smíšená dyslipidemie. Přeloženo do jednoduššího jazyka cílem se stávají i TG a především nízký HDL-C. Doporučována je kombináční léčba se statiny. Ke snížení LDL-C se přidává ezetimib, případně niacin. K ovlivnění HDL-C pak především niacin (niacin/laropiprant). K léčbě hypertriglyceridémie a smíšené DLP pak fibráty.

## DOPORUČENÍ EAS K TERAPII HYPERTRIGLYCERIDÉMIE A NÍZKÉHO HDL-C

Především je konstatována rizikovost nízkého HDL-C a také hypertriglyceridémie ve vztahu ke kardiovaskulárním onemocněním. Kromě nefarmakologické léčby je doporučována léčba tak, jak je popsána v odstavci výše, v doporučení EAS/ESC. K ovlivnění HDL-C se využívá především niacin (niacin/laropiprant). K léčbě hypertriglyceridémie a smíšené DLP pak fibráty.

## DOPORUČENÍ EAS K LIPOPROTEINU/A/

Lipoprotein/a/ je považován a obecně respektován jako samostatný, na dalších lipidech nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění. Determinace jeho plazmatické hladiny je z 90 % genetická. Z toho vyplývá, že Lp/a/ nelze ovlivnit nefarmakologickými opatřeními. V terapii je účinný pouze niacin (kombinace niacin/laropirant). I když Lp(a/ nedokážeme u některých nemocných ovlivnit, jeho zvýšení představuje i zvýšení globálního kardiovaskulárního rizika nemocného.

## STATINY A DM2T

Prakticky po všech statinech byl popsán vznik lehkého, klinicky nevýznamného DM2T. Čím výraznější je efekt na LDL, tím pravděpodobnější je rozvoj DM2T. Zapamatujme si v souvislosti „statiny a diabetes“ číslo 9. Statiny zvyšují riziko rozvoje DM2T o 9 %. Poměr riziko/benefit je 1 : 9. A to je asi zásadní. Podáním statinů prokazatelně zlepšujeme prognózu nemocných, snižujeme jejich riziko. A rozvoj DM2T (který je dobře kontrolovatelný) je sice nepřijemnou, ale nikoliv zásadní komplikací. (tab. č. 2)

**TABULKA Č. 2:**

| Vztah mezi statiny a rozvojem diabetu |                      |
|---------------------------------------|----------------------|
| Statin                                | Odds ratio (95 % CI) |
| Celkem (n = 91 140)                   | 1.09 (1.02–1.17)     |
| Atorvastatin (n = 7 773)              | 1.14 (0.89–1.46)     |
| Simvastatin (n = 18 815)              | 1.11 (0.97–1.26)     |
| Rosuvastatin (n = 24 714)             | 1.18 (1.04–1.33)     |
| Pravastatin (n = 33 627)              | 1.03 (0.90–1.19)     |
| Lovastatin (n = 6 211)                | 0.98 (0.70–1.38)     |

Při diskuzi o vztahu statiny a DM2T bychom neměli opomíjet i to, že kompenzaci DM2T zhoršuje i další vynikající hypolipidemikum. Niacin. A stejně jako statiny má z klinického hlediska jednoznačně pozitivní kardiovaskulární účinky navzdory vzestupu glykémie. Glykémii tedy opět kontrolujeme, ale její mírný vzestup není v žádném případě důvodem ke změně hypolipidemické terapie.

## NE MAXIMÁLNÍ DÁVCE SIMVASTATINU

Simvastatin v dávce 80 mg má více nežádoucích účinků než atorvastatin nebo rosuvastatin (při stejné, nebo vyšší LDL snižující dávce). Tato nejvyšší dávka simvastatinu by tedy neměla být nemocným s HLP a DLP podávána a preferován by měl být atorvastatin a rosuvastatin. (Je pravdou, že tento problém se ČR dotýká s ohledem na preskripci především atorvastatinu jen minimálně a pacientů, kteří by dostávali 80 mg simvastatinu u nás mnoho nenajdeme).

## ZÁVĚR

V současné době je naším úkolem především využít v plné šíři účinků edukace směrem k úpravě životosprávy vč. dostatečné fyzické aktivity. Následně nebo v kombinaci přistupujeme k farmakoterapii. A to jak pro léčbu k cílovým hodnotám (nejméně!) tak pro léčbu pokud možno všech indikovaných nemocných. Statiny zůstávají základním kamenem léčby. K nim přidáme ke snížení LDL-C ezetimib, niacin či pryskyřici, k ovlivnění reziduálního rizika pak využijeme niacin a fibráty.



## VYBRANÁ LITERATURA PRO DALŠÍ STUDIUM

1. *LTT2: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials, Lancet 2010; 376: 1670–81*
2. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias, Eur.Heart.J., 32, 2011, 1769-1818*
3. *Jean-Charles Fruchart, Frank Sacks, Michel P. Hermans, Gerd Assmann, W. Virgil Brown, Richard Ceska, M. John Chapman, et al. ,For the Residual Risk Reduction Initiative (R3i):The Residual Risk Reduction Initiative: A Call to Action to Reduce Residual Vascular Risk in Patients with Dyslipidemia, Am J Cardiol 2008;102[suppl]:1K–34K*
4. *Jean-Charles Fruchart, Frank Sacks, Michel P. Hermans, Gerd Assmann, W. Virgil Brown, Richard Ceska, M. John Chapman, et al. ,For the Residual Risk Reduction Initiative (R3i):The Residual Risk Reduction Initiative: A Call to Action to Reduce Residual Vascular Risk in Patients with Dyslipidemia, Diabetes and Vasc.Dis.Res. 5, 2008, 319-325*
5. *Egan,A, Coilman,E.: Weighting of High Dose Simvastatin against the Risk of Myopathy, N.Engl.J.Med, 365, 4, 2011, 285-287*
6. *Goldfine, A.B., Kaul,S., Hiatt,W.R: Fibrates in the Treatment of Dyslipidemias – Time for a Reassessment, N. Engl.J.Med, 365,6,2011, 481481-484*
7. *Chapman,M.J., Ginsberg,H.N, Amarenco,P. et al.: Triglyceride –rich lipoproteins and high density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and Guyance for management, Eur.Heart.J., 112, 2011, published online 29.4.2011, ehr/112*
8. *Nordestgaard,B.G., Chapman,M.J., Kausik,R. et al.: Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status, Eur.Heart.J., 2010, el.published Oct.21, ehq386*
9. *Heinecke,J.: HDL and Cardiovascular Disease Risk – Time for a New Approach? N.Engl.J.Med., 364,2, 2011, 170-171*
10. *Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370:1687-1697.*
11. *Joy,T, Hegele,R.A.: Is raising HDL a futile strategy for atheroprotection? Nat.Rev.Drug Discov., 2008, 7, 143-155*
12. *Brousseau, M.E., Schaefer, E.J., Wolfe, M.L. et al.: Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein in HDL cholesterol. N.Engl.J.Med, 350, 2004, 1505-1515.*
13. *Khera, A.V., Cuchel,M., de la Llera-Moya,M. et all.: Cholesterol efflux capacity, high density lipoprotein function and atherosclerosis, N.Engl.J.Med, 2011,364, 127-135*
14. *Vaverková, H., Fixní kombinace ER niacin/laropiprant, Lékové profily, Remédia 4/2010*
15. *Nářízení komise (EU) č. 384/2010 ze dne 5. května 2010 o schválení a zamítnutí schválení určitých zdravotních tvrzení při označování potravin o snížení rizika onemocnění a o vývoji a zdraví dětí*

Tisk podpořen společností

**ZENTIVA**  
SPOLEČNOST SKUPINY SANOFI

## POZNÁMKY



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](mailto:svl@cls.cz)

<http://www.svl.cz>

ISBN: 978-80-86998-57-2



© 2012, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP