

saa Slovenská Asociácia Aterosklerózy

AtheroEDUC 2009 – 2010, projekt Slovenskej Asociácie Aterosklerózy a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

prezidentka Slovenskej asociácie aterosklerózy (www.saa.sk)

Miesto niacínu v hypolipidemickej liečbe pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.¹, doc. MUDr. Martin Wawruch, PhD.², doc. MUDr. Stanislav Oravec, CSc.¹,
doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.¹, MUDr. Peter Minárik¹, MUDr. Peter Sabaka¹

1 II. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNSP, Bratislava

2 Ústav farmakológie a a klinickej farmakológie Lekárskej fakulty UK, Bratislava

Vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom je možné priaznivo zmeniť ovplyvnením spektra lipidov v plazme nad rámec ovplyvnenia hladiny LDL-cholesterolu v dôsledku liečby statínom. Niacín môže predstavovať výhodnú súčasť kombinovanej hypolipidemickej liečby pridávanej ku liečbe samotným statínom. Hypolipidemicke účinky niacínu boli známe už dávnejšie, avšak doterajšia liečba bola limitovaná významnými vedľajšími účinkami liečby. Išlo predovšetkým o významný flush, sprostredkovaný predovšetkým cez prostaglandín D2, ako aj neexistenciu formy niacínu s pomalým uvoľňovaním. V súčasnosti je možné súčasné využitie kombinácie laropirantu (antagonistu PGD2 receptoru) a pomalého uvoľňovania niacínu (typu extended-release) vo fixnej forme. Prvé výsledky poukazujú na výhody takejto formy liečby u pacientov s vysokým reziduálnym kardiovaskulárnym rizikom.

Kľúčové slová: hypolipidemiká, reziduálne kardiovaskulárne riziko, niacín, liečba.

Role of niacin in a hypolipidaemic treatment in high cardiovascular risk patients

High residual cardiovascular risk in high cardiovascular risk patients is possible to influence by improving lipids beyond LDL-cholesterol lowering with statin monotherapy. Niacin may play an important role in a combined hypolipidemic treatment added to statin monotherapy. Hypolipidemic effects of niacin were known already for a long time, but the treatment was limited by the occurrence of significant side-effects. They mainly occur due to the flush mediated primarily by prostaglandin D2 and not existing slow-released formulas. Nowadays we have possibility to use the combination of laropirant (PGD2 receptor antagonist) together with extended-release form of niacin in fixed-dose tablet. First results show advantages of this form of therapy in high cardiovascular risk patients.

Key words: hypolipidaemic drugs, residual cardiovascular risk, niacin, therapy.

Via pract., 2010, 7 (1): 19–22

Úvod

Srdcovocievne ochorenia predstavujú i naďalej najčastejšiu príčinu úmrtí v Európe (1). Prognózy trvale poukazujú na ich nárast, ktorý bude pokračovať aj v budúcich desaťročiach (2). **V liečbe vysokorizikových pacientov** si svoje trvale pevné miesto našla skupina inhibítorov HMG-CoA reductáz, takže **statíny** v súčasnosti dnes predstavujú **základ terapie** v sekundárnej prevencii kardiovaskulárných ochorení (3). Avšak aj takáto liečba má svoje limity a v súčasnosti **napriek liečbe statínmi v monoterapii zomrú na kardio-**

vaskulárne ochorenie až tri štvrtiny pacientov (4, 5). Tento problém sa v súčasnosti označuje ako reziduálne kardiovaskulárne riziko a neustále sa hľadajú možnosti na jeho zníženie (6).

Reziduálne kardiovaskulárne riziko

Reziduálne kardiovaskulárne riziko sa v súčasnosti definuje ako **výskyt závažnej kardiovaskulárnej príhody u pacienta:**

a) liečeného statínom (štandardnou alebo intenzifikovanou dávkou statínu);

b) liečeného statínom, ktorý dosahuje odporúčané hladiny LDL-cholesterolu;
c) liečeného navyše aj inými liečivami (anti-hypertenzívami, antitrombotikami), ktorý dodržiava diétu, nefajčí a dodržiava aj zásady správneho štýlu života) (7).

Liečba niacínom

Liečba niacínom vôbec nie je novou, zaoberal sa ňou už v sedemdesiatych rokoch 20. storočia The Coronary Drug Project (8). Terapiu niacínom vedie účinne ku **zniženiu hladín LDL-**

cholesterolu (LDL-C) a **triacylglycerolov** (TAG) a **zvýšeniu hladín HDL-cholesterolu** (HDL-C) a dlhodobo preukázala svoju efektívitu (9).

Účinky liečby

Liečba je bezpečná a viedla až k voľnopredajnej dostupnosti niacínu na začiatku tohto storočia (10). Niacín, zvlášť vo veľkých dávkach, zlepšuje viaceré parametre lipidov v plazme. Okrem vplyvu **na zníženie hladín LDL-C, Apo B a TAG, významne zvyšuje hladiny HLD-C** (11, 12). Je tiež jediným dostupným hypolipidemikom, ktoré účinne **znižuje hladiny lipoproteínu(a)**, ktorý je dnes dokázaným rizikovým faktorom koronárnej choroby srdca (13). Dôležitým faktorom sa v klinickej praxi ukázala veľkosť dávky. Určitý stupeň zlepšenia je možné dosiahnuť už pri dávke 1 gram denne, avšak dávka 2 gramy denne vedie ku dvojnásobnému zníženiu hladín LDL-C a zvýšeniu hladín HDL-C, ako aj k niekoľkonásobnému zníženiu hladín TAG (14).

Indikácia terapie

Liečba niacínom je teda indikovaná pre **pacientov s primárnou hypercholesterolémiou a kombinovanou dyslipoproteinémiou**. Ďalej pre pacientov, u ktorých **nie je dostatočná liečba monoterapiou statínom** (napr. simvastatínom 40 mg, či lovastatínom 20 mg). Avšak vzostupná efektívnosť takejto kombinovanej liečby nevedla ku ďalšiemu zníženiu kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Niacín nebol tiež zatiaľ sledovaný pri dvoch typoch dyslipidémii (typ I – familiárna hyperchylomikronémia a typ III – familiárna dysbetalipoproteinémia; podľa Fredricksonovej klasifikácie).

Podávanie liečiva

Podávanie niacínu sa odporúča **na noc s ľahkým jedlom, počínajúc 500 mg denne** s postupnou titráciou **do dávok 1000 až 2000 mg denne**, čo sú udržiavacie denné dávky. Podáva sa jedenkrát denne s maximálnou odporúčanou dávkou 2000 mg denne.

Ku **kontraindikáciám liečby** patrí hlavne **poškodenie pečene** (s pretrvávajúcim zvýšením transamináz), **akútny peptický vred** a **krvácenie**. Zvýšenú pozornosť vyžadovali pacienti s hepatálnym a renálnym poškodením, výskytom myopatie (zvlášť pri kombinovanej liečbe so statínom), pri súčasnej liečbe rezíni (interval by mal byť najmenej 4 – 6 hodín pred podaním niacínu) a pri akútnych koronárnych syndrómoch.

V klinickej praxi **sa odporúča sledovať** aj **hladiny glykémie** (liečba ju zvyšuje), **počet trombocytov** (liečba ich znižuje), **protrombí-**

nový čas (PT sa zvyšuje), koncentráciu **kyseliny močovej** (liečba ju zvyšuje) a hladinu **fosforu** (býva liečbou znižovaná). Pri súčasnej liečbe kyselinou acetylsalicylovou môže dôjsť k poklesu metabolického klírensu kyseliny nikotínovej, klinický význam uvedeného faktu doposiaľ nepoznáme. U liečených hypertonikov môže niacín potencovať účinky ganglioplegik a vazodilatancií, preto sa odporúča sledovať možný výskyt posturálnej hypotenzie.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus, ktorým niacín pôsobí, **nie je ešte celkom objasnený**, avšak má dokázaných niekoľko účinkov. Čiastočne inhibuje uvoľňovanie voľných mastných kyselín (VMK) z tukového tkaniva, zvyšuje aktivitu lipoproteínovej lipázy (LPL) a vedie tak ku zvýšeniu vychytávania triacylglycerolov z plazmy. Znižuje rýchlosť hepatálnej syntézy VLDL-C a LDL-C a neovplyvňuje vylučovanie tukov, sterolov a žlčových kyselín stolicou.

Nežiaduce účinky liečby niacínom

Liečba má však aj svoje **veľké limity pre výskyt vedľajších nežiaducich účinkov**, z ktorých je pre pacientov zjavne najneprijemnejší **flush tváre a trupu**. Sprostredkovaný je primárne cez prostaglandín D2 a vyskytuje sa pri liečbe **až v 90 % prípadov** (15, 16).

Z tohto dôvodu bol vyvinutý **niacín s pomalým vylučovaním** (typu ER, extended-release), pri ktorom sa uvedené nežiaduce účinky vyskytovali zriedkavejšie. Akokoľvek však, vyžadovali pomalú titráciu na začiatku liečby (500 mg denne) s postupným zvyšovaním dávky počas týždňov až mesiacov na terapeuticky potrebnú dávku. Avšak aj pri takejto forme liečby na dosiahnutie optimálnych terapeutických dávok dochádzalo u časti pacientov k výskytu nežiaducich účinkov v podobe kožných vyrážok a prerušenie liečby zo strany samotných pacientov bolo veľmi častým javom. V literatúre sa pri retrospektívnom sledovaní dokonca uvádzalo, že pri liečbe dyslipidémii malo toto liečivo druhé najčastejšie vynechanie liečby zo strany samotných pacientov, hneď po rezínoch (17). **A takmer 85 % pacientov**, ktorí mali novo predpísaný niacín s pomalým vylučovaním, **prestali liečivo brať do jedného roka pre prítomnosť vedľajšieho flushu**. V spomínanej sledovanej kohorte pacientov aj po období 6 mesiacov, stále až 39 % pacientov bolo na dávke 500 mg denne. Takáto dávka má však dokázateľne malý (ak vôbec nejaký) hypolipidemický účinok. Po období jedného roka iba 5,8 % bolo na minimálnej terapeutickej

dávke (1000 mg denne) a iba 2,2 % bralo liečivo v dávke nad 1500 mg denne (18).

Klinické štúdie

Z medicíny dôkazov okrem možno uviesť okrem už spomenutého The Coronary Drug Project (8, 9) ešte niekoľko ďalších štúdií, ktoré sledovali liečbu niacínom.

The Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) bola randomizovaná, placebom kontrolovaná angiografická štúdia, ktorá sledovala 162 mužov po aorto-koronárnom bypasse pri kombinovanej liečbe niacínom a kolestipolom. Po dvoch rokoch sledovania malo 61 % pacientov v kontrolnej skupine známky progresie ochorenia v porovnaní s 38,8 % aktívne liečených pacientov ($p < 0,005$). Sledovali sa koronarografické nálezy ako na natívných artériách, tak i našitých štepoch. Liečba významne ovplyvnila aj symptómy regresie aterosklerózy (16,2 % oproti 2,4 %; $p = 0,002$). Po štyroch rokoch liečby boli tiež významné rozdiely v progresii ochorenia (48 % oproti 85 %; $p < 0,0001$).

The Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) sledovala 146 mužov mladších ako 62 rokov s hladinami Apo B nad 125 mg/dl, dokázanou koronárnou chorobou srdca a rodinnou anamnézou cievnych ochorení. Štúdia sledovala závažnosť ochorenia na proximálnych úsekoch koronárných artérií kvantitatívnou koronarografiou. Pacienti boli randomizovaní na konvenčnú liečbu, placebo kolestipolom, a ak bol zvýšený LDL-cholesterol, na terapiu lovastatínom plus kolestipolom alebo niacínom plus kolestipolom. V konvenčne liečenej skupine pacientov malo progresiu ochorenia 46 % pacientov (žiadnenie regresiu ochorenia v proximálnych segmentoch koronárných artérií), v druhej skupine bola už zistená aj regresia aterosklerotických zmien v 11 % a v skupine liečenej niacínom plus kolestipolom malo progresiu iba 25 % pacientov a regresia zmien bola v 39 %. Primárnym sledovaným cieľom boli klinické závažné príhody (smrť, infarkt myokardu alebo potreba revaskularizácie pre zhoršujúcu sa angínu pectoris). Vyskytli sa v konvenčnej skupine u 10 z 52 pacientov v porovnaní s 2 zo 48 pacientami, ktorí dostávali niacín plus kolestipol.

The Harvard Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) bola randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia s hypolipidemickou liečbou, trvajúca 2,5 roka u 91 pacientov (80 mužov a 11 žien). Uskutočnila sa u pacientov s koronárnou chorobou srdca a priemernou hodnotou celkového cholesterolu menej než 250 mg/dl a pomerom celkového cholesterolu ku HDL-cholesterolu

väčším než 4,0. Iničiálnou hypolipidemickou liečbou bol podávaný statín v rôznych dávkach a s pridaním niacínu s pomalým uvoľňovaním, cholestyramínu alebo gemfibrozilu. Pridanie niacínu do liečby ku statínu viedlo u väčšiny pacientov (40 z 44 pacientov) k ďalšiemu, štatisticky významnému poklesu hladín celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolov ako aj ku vzostupu HDL-cholesterolu.

S niacínom vo forme s pomalým vylučovaním sa urobili **dve** randomizované, dvojito zaslepené, paralelné, multicentrické štúdie, kontrolované placebom. Dávkovanie bolo 1000, 1500 a 2000 mg denne vo večernej dávke po obdobie 16 týždňov. Potvrdili sa výsledky už spomenutých štúdií, pričom vo všeobecnosti lepšie odpovedali na liečbu ženy ako muži. Pri sledovaní eskalácie zvyšovania dávok kyseliny nikotínovej od 500 po 2000 mg denne bol viditeľný lineárny pokles hladín LDL-cholesterolu a hladín Apo B (so zvyšovaním dávky vždy o približne 5%; $p < 0,05$).

Menšie štúdie, ktoré sledovali **vplyv kombinovanej liečby statín** (lovastatín 20 mg) **a niacín** (niacín s pomalým vylučovaním 1000 mg denne) **v porovnaní s ich použitím v monoterapiách** (lovastatín 40 mg a niacín

s pomalým vylučovaním 2000 mg) ukázali všetky konzistentné výsledky:

- kombinovanou liečbou bolo možné dosiahnuť väčší pokles hladín LDL cholesterolu než v monoterapiách (po 28 týždňoch sledovania; $p < 0,0001$);
- kombinovanou liečbou (1000 mg/20 mg uvedených hypolipidemík) bol vplyv významne vyšší, než pri monoterapii niacínom ($p < 0,0001$);
- kombinovanou liečbou sa dosiahol významnejší vzostup hladín HDL cholesterolu v porovnaní s oboma monoterapiami (v priemere o 20 %);
- kombinovanou liečbou sa dosiahol významne väčší pokles hladín triacylglycerolov než pri liečbe monoterapiami (v priemere o 23 %);
- kombinovanou liečbou sa dosiahol významne väčší pokles hladín lipoproteínu(a) než pri liečbe monoterapiami (v priemere o 22 %).

V ďalších obdobiach sa sledoval **simvastatín** (v dávkach 20 a 80 mg denne). **Štúdie** potvrdili výsledky, ktoré boli zistené pri liečbach s lovastatínom s inkrementálnou tendenciou chovania sa v závislosti na veľkosti použitej dávky (18).

Novou liekovou formou zavedenou do klinickej praxi je **extended-release niacín spolu s laropiprantom**. Použila sa na liečbu rizikových pacientov s primárnou hypercholesterolémiou, alebo kombinovanou dyslipoproteinémiou (19, 20).

V nedávno publikovanej práci boli zverejnené výsledky **štúdie** tretej fázy, sledujúcej 800 takýchto vyššie uvedených dyslipidemických pacientov (20). Použilo sa v nej liečivo, ktoré obsahuje **kyselinu nikotínovú s modifikovaným uvoľňovaním** (MR, modified-release) **a laropiprant** (inhibitor flushu). MR tablety obsahujú 1000 mg niacínu a 20 mg laropiprantu, používaného v jednej dennej dávke. Štúdia zahrnula 1613 pacientov vo veku 18 – 85 rokov s primárnou hypercholesterolémiou alebo kombinovanou dyslipoproteinémiou v trvaní 12 a 24 týždňov. Primárnymi cieľmi bolo sledovať percentuálnu zmenu hladiny LDL-C v porovnaní s placebom a hodnotenie flushu pomocou skórovacieho systému GFSS (Global Flushing Severity Score) (20). Pacienti boli randomizovaní do troch ramien: 800 pacientov na liečive MR kyselina nikotínová/laropiprant 1000 mg/20 mg, 543 pacientov na MR samotnej kyseliny nikotínovej (1000 mg)



6. ROČNÍK MEDZINÁRODNEJ
ZDRAVOTNÍCKEJ
A FARMACEUTICKEJ VÝSTAVY

29. - 30. 4. 2010

EXPO CENTER a.s., Pod Sokolicami 43, 911 01 Trenčín
tél./fax: +421 - 32 - 743 23 88, mobil: +421 - 905 - 55 11 27
e-mail: petkova@expocenter.sk

www.expocenter.sk

ZZZSK
zoznam zdravotníckych zariadení
mediálni partneri

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



EXPO CENTER
TRENČÍN



a 270 pacientov na placebo. Liečba trvala celkovo 24 týždňov. Počas iniciačného obdobia prvého týždňa malo liečivo významne nižší výskyt flushu než jeho MR forma (781 pacientov, čiže 69% hlásilo buď žiadny, alebo mierny flush; $p < 0,001$). Počas udržiavacieho obdobia liečby bol týždenný výskyt mierneho alebo závažného flushu porovnateľný s placebom, ktorý zostal konštantný aj počas 6 týždňa liečby. Paralelne s tým významne menej pacientov prerušilo liečbu kombinovaným liečivom s obidvomi zložkami než samotným MR niacinom (10,2% oproti 22,2%; $p < 0,001$). Súčasná konkomitantná liečba statínmi bola nasledovná: 29% atorvastatín, 54% simvastatín a 17% ostatné statíny (pravastatín, fluvastatín, rosuvastatín, lovastatín). Sledovanie primárneho cieľa z hľadiska ovplyvnenia dyslipidémie v týždňoch 12 až 24 (so statínom v liečbe alebo bez neho) MR kyselinou nikotínovou/laropirantom bol pokles hladiny LDL cholesterolu o 18,9%. Sekundárnym cieľom bolo aj sledovanie hladín HDL cholesterolu a triacylglycerolov. Hladina HDL cholesterolu stúpila o 18,8% a hladina triacylglycerolov poklesla o 21,7%, čo boli oproti placebo štatisticky významné zmeny ($p < 0,001$). Zmeny boli nezávislé od východiskových hladín lipidov (21).

Záver

Pre klinickú prax sa ukazuje, že liečivo s kyselinou nikotínovou s modifikovaným uvoľňovaním a laropirantom je indikované na liečbu dyslipidémie u pacientov s kombinovanou dyslipoproteinémiou (charakterizovanou typickou triádou – zvýšenou hladinou LDL-C a TAG a nízkou hladinou HDL-C), ako sú napríklad pacienti s metabolickým syndrómom, či diabetom mellitus 2. typu a srdcovým zlyhaním (21, 22). Ďalšiu cieľovú skupinu predstavujú pacienti s primárnou hypercholesterolémiou (heterozygotná forma familiárnej hypercholesterolémie,

polygénová hypercholesterolémia. Liečivo je vhodné do kombinácie s inhibítormi HMG-CoA reduktázy (statínmi) v prípadoch, ak je liečba statínom v monoterapii nedostatočná (aj po vyťažení liečby). V monoterapii je možné použitie iba v takých prípadoch, ak sú pri liečbe statínmi prítomné vedľajšie nežiaduce účinky alebo ak liečbu statínom pacient netoleruje. V každom prípade treba pri liečbe trvať na zdôraznení nefarmakologickej liečby – diéty, cvičení a primeranom znížení telesnej hmotnosti. Treba venovať pozornosť anamnéze a vyšetreniu pacienta na vylúčenie stavov, pri ktorých nie je liečba vhodná (hepatálna a renálna dysfunkcia, peptický vred, arteriálne krvácanie).

Literatúra

1. Európska charta zdravia srdca. <http://www.informovany-pacient.sk> (Publ.17.03.2009).
2. Rosamond W, Flegal K, Friday G and Writing Group Members. Heart Disease and Stroke Statistics 2007 Update. A Report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 115 (28): 1–103.
3. Yusuf S, Cairns AJ, Camm EL. Evidence based Cardiology. London BMJ Books 2003: 968.
4. Chapman J. Beyond LDL-cholesterol reduction: the way ahead in managing dyslipidemia. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7 (Suppl F): F56–F62.
5. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1225–1228.
6. Dukát A. Reziiduálne kardiovaskulárne riziko-závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy. *Cardiology* 2008; 17: 229–233.
7. Sacks F. Residual cardiovascular risk-macrovascular. Inaugural R3i meeting: State of the science 21.6.2008. Budapest. Book of Abstracts.
8. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360–381.
9. Canner PL, Berge KG, Wenger NK et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245–1255.
10. Mills E, Prousky J, Raskin G et al. The safety of over-the-counter niacin. A randomised placebo-controlled trial. *BMC Clin Pharmacol* 2003; 3: 4–11.
11. Third report on the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.

12. Guyton LR, Goldber AC, Kreisberg RA et al. Effectiveness of once-nightly dosing of extended-release niacin alone and in combination for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998; 82: 737–743.
13. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary artery disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082–1085.
14. Abbott Pharmaceuticals. Niaspan (Niacin Extended-Release Tablets) US Prescribing Information 2005. <http://www.rxabbott.com/pdf/niaspan.pdf> (publ.7.10.2008).
15. Cheng K, Wu TJ, Wu KK et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilatation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6682–6687.
16. Kaijser L, Eklund B, Olsson AG et al. Dissociation of the effects of nicotinic acid on vasodilatation and lipolysis by a prostaglandin synthesis inhibitor, indomethacin in man. *Med Biol* 1979; 57: 114–117.
15. Kamal-Bahl SJ, Burke T, Watson D et al. Discontinuation of lipid modifying drugs among commercially insured United States patients in recent clinical practice. *Am J Cardiol* 2007; 99: 530–534.
16. Gleim G, Ballantyne ChM, Liu N et al. Efficacy and safety profile of co-administered ER niacin/ laropirant and simvastatin in dyslipidaemia. *Brit J Cardiol* 2009; 16: 90–97.
17. Sturino CF, O'Neill G, Lachance N et al. Discovery of a potent and selective prostaglandin D(2) receptor antagonist. *J Med Chem* 2007; 50: 794–806.
18. Paolini JF, Mitchel YB, Reyes R et al. Effects of laropirant on nicotinic acid-induced flushing in dyslipidemic patients. *Am J Cardiol* 2008; 101: 625–630.
19. Maccubbin D, Bays HE, Olsson AG et al. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropirant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1959–1970.
20. Perry C. Extended-Release Niacin (Nicotinic Acid)/Laropirant. *Drugs* 2009; 69: 1–15.
21. Kush D, Kim HS, Hu DY et al. Lipid-modifying efficacy of extended release niacin/laropirant in Asian patients with primary hypercholesterolemia or mixed hyperlipidemia. *J Clin Lipidol* 2009; 3: 179–186.
22. Luknár M, Goncalvesová E, Lesný P, Štefanová I. Koncentrácia sérových lipoproteínov v súvislosti s pokročilým srdcovým zlyhávaním. *Cardiol* 2005; 14: 307–312.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
 II. interná klinika LF UK a FNsP
 Nemocnica Staré mesto
 Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
andrej.dukat@faneba.sk



Michal Mára, Zdeněk Holub a kolektiv: Děložní myomy

Moderní diagnostika a léčba

Kniha našich předních odborníků přináší čtenáři monograficky zpracované aktuální informace o problematice děložního myomu a zejména kompletní přehled diagnostických a léčebných výkonů, které již byly s úspěchem aplikovány v klinické praxi. Bohatě obrazově dokumentovaná monografie je určena především gynekologům a radiologům, ale poslední informace z epidemiologie, genetiky a histopatologie budou užitečné i pro lékaře jiných oborů.

ISBN: 978-80-247-1854-5, kat. číslo 1292, 236 s.



Distribúcia v SR: Grada Slovakia, s.r.o., Moskovská 29, 811 08 Bratislava, tel.: 02/5564 5189

www.grada.sk