

Lipidová teória aterosklerozy, 1910 – 2004, od Windausa po PROVE-IT (TIMI 22)

3. máj 2004, Bratislava

História

Už v 19. storočí bolo známe, že príčinou angíny pectoris je ateroskleróza. Vlastná príčina aterosklerózy však jasná nebola a patológovia o nej viedli polemiky. Najrozšírenejšou bola teória, že ateroskleróza je degeneratívny proces, ktorý je súčasťou starnutia. Jednoducho sa za chorobu nepovažovala, a ak mal človek toľko šťastia, že sa dožil vyššieho veku, tomu procesu sa nevyhol.

V roku 1910 zistil nemecký chemik Adolf Windaus (**obrázok 1**), jeden z prvých vedcov, ktorým sa podarilo izolovať cholesterol z tkaniva a ktorému sa jeho výskum stal celoživotnou náplňou, že aortálne plaky majú veľmi vysoký obsah cholesterolu. Išlo o „štartovací výstrel“ cholesterolovej teórie aterosklerózy. Za svoje objavy, ktoré sa týkali cholesterolu, v roku 1928 získal Nobelovu cenu. Ďalším medzníkom bola práca ruských vedcov Nikolaja Aničkova (**obrázok 2**) a jeho mladého asistenta Chalatova, publikovaná v roku 1913 v Nemeckom časopise patológie (1). Bez toho, že by boli oboznámení s prácami Windausa, podávali v Petrohrade králikom stravu bohatú na cholesterol. Dokázali, že sa u nich vytvorili aortálne plaky. Tento experiment prispieva k poznaniu, že keď sme schopní niečo vytvoriť, začneme tomu lepšie rozumieť.

Tieto a ďalšie práce vyvolali búrlivý rozvoj záujmu o cholesterol a experimentálnu aterosklerózu. V roku 1938 nórsky lekár Müller opísal tri rodiny pacientov s predčasným infarktomyokardu, ktorých príslušníci mali vysokú hladinu cholesterolu. V päťdesiatych rokoch 20. storočia Konrad Bloch a mnoho ďalších objasnili 30 stupňov biosyntézy cholesterolu. Neskôr americký fyziológ Ancel Keys z Minnesotskej univerzity uverejnil prvú veľkú epidemiologickú štúdiu – Seven Countries Study, v ktorej sa zistilo, že incidencia infarktu myokardu sa lineárne spája s hladinou cholesterolu. V roku 1974 Michael Brown a Joseph Goldstein, neskorší nositelia Nobelovej ceny zistili, že metabolizmus LDL je riadený aktivitou LDL receptorov. Rok 1976 priniesol ďalší zásadný ob-

jav: japonský farmakológ Akira Endo objavil prvý inhibítor reduktázy hydroxymetylglutarylkoenzýmu A – statín, ktorý dostal názov kompak-tín. Jeho podávanie spôsobilo hromadné zníženie hladiny LDL cholesterolu. Museli ho však stiahnuť z trhu, pretože spôsoboval nádory u potkanov.

Výsledky Framinghamskej štúdie publikované v roku 1975 ukázali, že u mužov vo veku 30 až 49 rokov riziko vzniku koronárnej choroby lineárne stúpalo s hladinou cholesterolu (2). Vzhľadom na to, že priebeh krivky závislosti incidence koronárnej choroby od hladiny cholesterolu bol pri nižších hodnotách celkového cholesterolu plochejší, mnoho vedcov sa domnievalo, že zníženie hladiny cholesterolu pod 200 mg/dl vzhľadom na predpokladaný nízky benefit nie je potrebné. Práca Simmonsa z roku 1986 zozbierala údaje z viacerých krajín. Ukázala, že v krajinách s vyššou priemernou hodnotou sérového cholesterolu je mortalita na koronárnu chorobu vyššia. Mimoriadne nízka mortalita mimo priebehu regresnej krivky sa prejavila v Japonsku, čo je pravdepodobne do istej miery geneticky podmienené (3).

Ešte v roku 1981 Oliver napísal: „Redukcia zvýšenej sérovej hladiny cholesterolu u pacientov s koronárnou chorobou má... malý význam pri primárnej prevencii koronárnej choroby... Zníženie zvýšenej hladiny cholesterolu by mohlo viesť k nežiaducim biologickým zmenám“ (4). Oberman v 2. vydaní Braunwald's Heart Disease z roku 1984 už opatrnejšie uvádza, že „existuje presvedčivý dôkaz, že zvýšená hladina cholesterolu, najmä pri nízkom podiele HDL cholesterolu, urýchľuje progresiu aterosklerózy a jej komplikácií, avšak údaje z kontrovaných štúdií, dokazujúce redukciiu plazmatických lipidov pomocou liekov, zatiaľ nie sú povzbudzujúce.“ (5) Jasne sa tak identifikovala táto súvislosť, avšak idea regresie a zlepšenia prognózy ešte formulovaná nebola.

Prevenia je možná

Na konci roka 1984 sa však celý koncept aterosklerózy radikálne zmenil. Výsledky štúdie Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial po prvý raz ukázali, že u vysokorizikových pacientov možno koronárnej chorobe predchádzať liečbou zvýšenej hladiny LDL cholesterolu. U mužov so zvýšeným LDL cholesterolom znamenalo zníženie LDL cholesterolu prostredníctvom diéty a podávania cholestyramínu o každé 1 % zníženie rizika vzniku významnej koronárnej choroby (smrť z kardiovaskulárnych príčin, dokumentovaný infarkt myokardu) približne o 1,5 % (6). Výsledky tejto štúdie sa považujú za snáď najväčší objav v histórii boja proti ateroskleróze od čias Aničkova.

V roku 1985, dva mesiace po uverejnení tejto práce v JAMA, sa zišla konferencia National Heart, Lung and Blood Institute. Prijala záver, že „hlavnou príčinou koronárnej choroby je elevácia sérového cholesterolu. Zníženie elevovanej koncentrácie cholesterolu má za následok zníženie rizika infarktu myokardu“. V rámci primárnej prevencie sa odporúčalo liečiť koncentráciu cholesterolu vyššiu ako 260 mg/dl a pri prítomnosti rizikových faktorov koncentráciu vyššiu ako 240 mg/dl. Zároveň však konsenzus konštatoval, že „účinnosť zníženia sérového cholesterolu na spomalenie alebo regresiu aterosklerotických lézií si vyžaduje ďalší výskum“ (7).



Obrázok 1 Adolf Windaus



Obrázok 2 Nikolaj Aničkov

Bolo teda zjavné, že v rámci prevencie choroby treba liečiť vysoké hladiny cholesterolu. Nebolo však jasné, či je možné priebeh choroby zvrátiť. V 3. vydaní Braunwald's Heart Disease z roku 1988 píše Oberman, že „zníženie hladiny sérových lipidov pomocou diéty a liekov prináša možnosť nielen prevencie alebo spomalenia progresie koronárnych aterosklerotických lézií, ale aj ich skutočnej regresie“ (8). Následne boli publikované prvé angiografické štúdie o regresii.

Desaťročie statínov

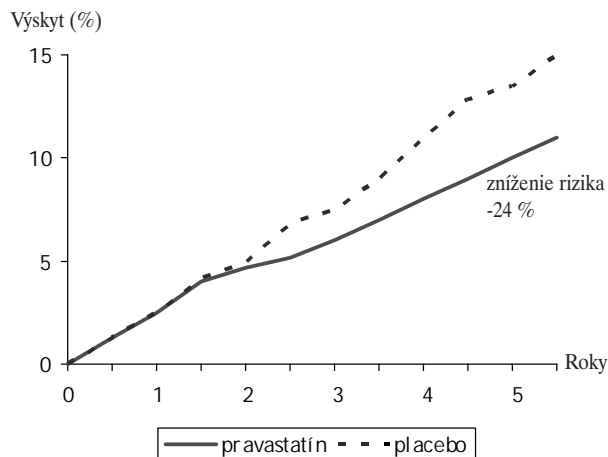
Prvé dôkazy však neboli prijaté jednoznačne v USA ani vo Veľkej Británii. Trvalo dlhší čas, kým boli akceptované.

Významným argumentom zástancov teórie znižovania cholesterolu sa stali výsledky štúdie 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), publikované v roku 1994 (9). Štúdia porovnávala účinnosť simvastatínu proti placebo u pacientov po infarkte myokardu s výrazným zvýšením hladín cholesterolu (LDL > 160 mg/dl). Primárnym sledovaným ukazovateľom bola celková mortalita. Riziko smrti sa u pacientov užívajúcich simvastatín po šesťročnom sledovaní redukovalo o 30 % oproti pacientom užívajúcim placebo ($p < 0,003$). Zaujímavé je, že efekt liečby sa neprejavil ihneď, ale krivky prežívania sa začali oddeľovať až po približne 1,5 roku (graf 1).

Tieto poznatky inšpirovali kolektív autorov pod vedením Prof. Braunwalda (obrázok 3) pri ďalšom výskume. Zamysleli sa nad otázkou, či sa účinnok statínov prejaví aj u pacientov, ktorých cholesterolemia nie je zvýšená veľmi výrazne. Takéto osoby s nižším rizikom totiž tvoria väčšinu pacientov postihnutých koronárnou chorobou. Zostavili štúdiu CARE (Cholesterol and Recurrent Events), ktorej výsledky publikovali v roku 1996 (10). Sledovaný súbor tvorilo 4 100 pacientov po infarkte myokardu s priemernými hodnotami cholesterolu. Pacienti dostávali placebo alebo 40 mg pravastatínu, teda rovnakú dávku, aká sa použila neskôr v štúdiu PROVE IT. Pacienti užívajúci pravastatín dosiahli počas 5,5-ročného sledovania dlhodobú významne nižšiu hladinu (o 32 %) LDL cholesterolu. V placebovej skupine sa zaznamenal len malý pokles (niektorí pacienti začali po zverejnení výsledkov štúdie 4S užívať statín). Riziko výskytu fatálnej koronárnej choroby a nefatálneho infarktu myokardu sa v pravastatínovej skupine redukovalo o 24 %. Separácia kriviek prežívania sa však pozorovala až po dvoch rokoch sledovania. Štúdia CARE tvorí ďalší oporný bod teórie účinnosti znižovania cholesterolu pri sekundárnej prevencii koronárnej choroby.

Účinnosť statínov pri redukcii výskytu kardiovaskulárnych príhod následne ukázali aj ďalšie štúdie – Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention

CARE: Fatálna koronárna choroba alebo nefatálny infarkt myokardu



Graf 1 Štúdia CARE – separácia kriviek incidencie po dvoch rokoch sledovania (modifikované podľa 10)

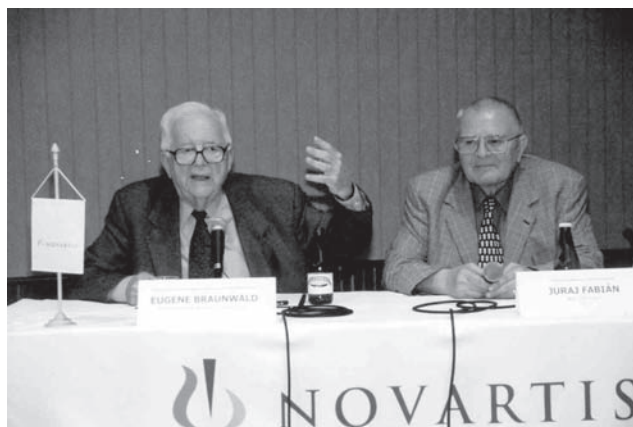
Study (AFCAPS/TexCAPS) a Heart Protection Study (HPS). Tieto placebo kontrolované štúdie vznikli v „dekáde statínov“. V tomto období sa dokázal benefit hypolipidemickej liečby pri prevencii koronárnej choroby naprieč celým spektrom klinických situácií.

Štúdia 4S, ktorá skúmala simvastatín, sa zamerala na vysokorizikových pacientov (v placebovej skupine 22,6 prípadov infarktu myokardu na 100 pacientov počas päťročného sledovania). Široký záber mali pravastatínové štúdie LIPID a CARE, ktoré majú dosah na väčšinu pacientov s koronárnou chorobou s veľkým rozpätím hladín cholesterolu. Uvedené štúdie sa zameriavajú na sekundárnu prevenciu. Simvastatínová štúdia HPS sa zaoberá aj primárnou prevenciou. Štúdia WOSCOPS so simvastatínom a ASCOT s atorvastatínom sa zamerali na primárnu prevenciu. Účinnosť lovastatínu pri primárnej prevencii akútnej koronárnej príhody u mužov a žien s priemernými hladinami cholesterolu skúmala štúdia AFCAPS/TexCAPS. Zariadení boli pacienti s nízkym rizikom koronárnej aterosklerózy alebo nízkym HDL cholesterolom. Výsledky týchto štúdií dokazujú účinnosť statínov tak jednoznačne, že už sa nikdy nestretne s novou štúdiou, ktorá by mala placebovú skupinu.

Na základe výsledkov týchto štúdií sa upravili aj klinické odporúčania. Podľa prvého vydania smerníc amerického Národného cholesterolového edukačného programu z roku 1988 treba rizikovo stratifikovať pacientov. Pre pacientov bez prítomnosti rizikových faktorov bola cieľová hodnota LDL cholesterolu nižšia než 160 mg/dl a u pacientov s dvoma rizikovými faktormi alebo koronárnou chorobou menej ako 130 mg/dl. Odporúčania z roku 1994 uvádzali cieľovú hladinu LDL cholesterolu pri neprítomnosti rizikových faktorov pod 160 mg/dl, pri prítomnosti dvoch rizikových faktorov menej ako 130 mg/dl a pri koronárnej chorobe menej ako 100 mg/dl. 3. vydanie Odporúčaní z roku 1999 zachádza ešte ďalej: cieľová hladina LDL cholesterolu u pacientov bez rizikových faktorov je menej ako 130 mg/dl, pri prítomnosti dvoch rizikových faktorov menej než 130 u pacientov s koronárnou chorobou alebo diabetom je menej ako 100 mg/dl (11). Tieto odporúčania platia dodnes.

PROVE IT – TIMI 22

Na podklade informácií získaných z vyššie uvedených klinických štúdií vznikla štúdia PROVE IT – TIMI 22. Jej výsledky boli uverejnené v New England Journal of Medicine (12).



Obrázok 3 Eugene Braunwald (vľavo), Juraj Fabián (vpravo)

Nahromadil sa dostatočný počet dôkazov, že zníženie koncentrácie lipidov pomocou statínov je vysoko účinné pri dlhodobej prevencii koronárnej choroby. Otázky, ktoré si autori štúdie položili, sú tieto: Sú statíny efektívne pri znížení výskytu srdcových príhod pri včasnom podaní po epizóde akútneho koronárneho syndrómu? Vedie u pacientov, ktorí užívajú aktívnu statínovú liečbu „intenzívnejšie“ zníženie LDL cholesterolu (priemerne pod 65 mg/dl) k väčšej redukcii klinických príhod než „standardné“ znižovanie LDL cholesterolu na úroveň 95 mg/dl?

Do štúdie bolo zaradených 4 162 pacientov, ktorí prekonal epizódu akútneho koronárneho syndrómu pred menej než 10 dňami. Štúdia bola dvojito slepá a pacienti dostávali kyselinu acetylsalicylóvu a štandardnú medikamentóznú liečbu. Pacienti randomizovali do dvoch skupín. Jedna skupina užívala 40 mg pravastatínu, o ktorom bolo zo štúdie CARE známe, že spoľahlivo redukuje koncentráciu LDL na úroveň nižšiu ako 100 mg/dl. Pacienti v druhej skupine užívali 80 mg atorvastatínu. Štúdia skúmala aj účinok antibiotika (gatifloxacin) proti placebo, výsledky ešte neboli publikované. Sledovanie pacientov trvalo priemerne dva roky, počet príhod mal dosiahnuť 925.

Primárnymi sledovanými ukazovateľmi boli smrť zo všetkých príčin, infarkt myokardu, dokumentovaná epizóda instabilnej angíny pectoris, ktorá si vyžadovala hospitalizáciu, revaskularizácia neskôr ako 30 dní po randomizácii a náhla cievna mozgová príhoda. Pacienti museli splniť prísne zaradovacie kritériá: hospitalizácia pre čerstvý akútny infarkt myokardu alebo vysokorizikóvu angínu pectoris (menej ako 10 dní). Hladina celkového cholesterolu nepresahovala 240 mg/dl a u pacientov, ktorí už boli liečení statínom, musela byť nižšia ako 200 mg/dl. V čase zaradenia museli byť pacienti stabilizovaní, t. zn. bez ischémie, srdcového zlyhávania a po prípadne indikovanej perkutánnej koronárnej intervencii (PCI). Vylúčení boli pacienti s komorbiditou limitujúcou dvojročné prežívanie, súčasne užívajúci simvastatín, 80 mg atorvastatínu, fibrát, niacín, a pacienti s poškodením pečene.

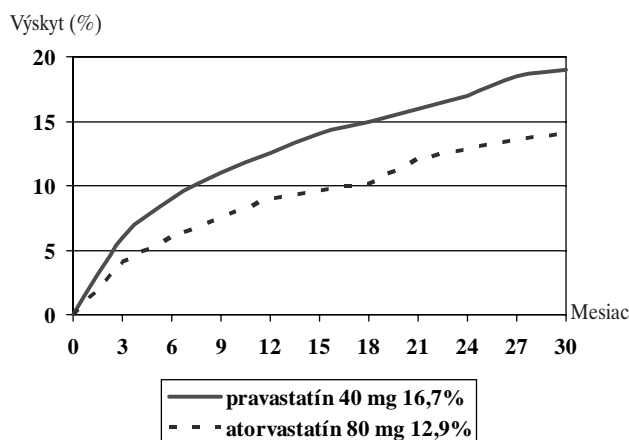
Priemerný vek pacientov bol 58 rokov, prevahu tvorili muži. Polovica pacientov mala anamnézu hypertenzie, vyše tretina bola fajčiarov. Päťna pacientov mala anamnézu diabetu a tretina pacientov anamnézu koronárnej choroby. Podkladom „akútneho koronárneho syndrómu“ boli približne v rovnakom pomere infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu, infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu alebo instabilná angína pectoris. Približne štvrtina pacientov v predchádzajúcom období užívala statín.

Pacienti boli v čase randomizácie agresívne liečení: PCI pred randomizáciou podstúpilo 69 %, kyselinu acetylsalicylóvu užívalo 93 %, warfarín 8 %, klopidogrel 72 %, betablokátor 85 %, inhibitor ACE 69 %, blokátor angiotenzinových receptorov 14 % pacientov. Čiže ide o „súčasní“ skupinu pacientov.

Výsledky boli nasledovné: Treba si uvedomiť, že pri akútnom koronárnom syndróme sa vstupný cholesterol znížil a skutočná hladina LDL cholesterolu pred príhodou nebola známa. Zmeny koncentrácie LDL cholesterolu sa zaznamenali už po 30 dňoch. V skupine pacientov liečených pravastatínom klesla hladina LDL cholesterolu o 21 %. Následne sa mierne zvýšila a na konci sledovania bol medián LDL cholesterolu 95 mg/dl. V skupine pacientov liečených atorvastatínom sa iniciálne zaznamenal pokles o 49 %. Na konci sledovania bol medián LDL cholesterolu 62 mg/dl a u jednej štvrtiny pacientov dosiahol LDL cholesterol dokonca hladinu nižšiu než 50 mg/dl. Celková cholesterolemia po ôsmich mesiacoch klesla v atorvastatínovej skupine o 27 % a v pravastatínovej skupine o 4 %. Koncentrácia HDL stúpla v atorvastatínovej skupine o 38 % a v pravastatínovej skupine o 6 %. Hladina triglyceridov TAG poklesla v atorvastatínovej skupine o 26 % a v pravastatínovej skupine o 4 %.

Mortalita a incidencia veľkých kardiovaskulárnych príhod po 30 mesiacoch sledovania tvorila v pravastatínovej skupine 28,3 % a v atorvastatínovej skupine 22,4 %. Zníženie rizika predstavovalo 16 % ($p = 0,005$). Zaznamenala sa včasná separácia kriviek prežívania. Trojitý kombinovaný sledovaný ukazovateľ tvorila smrť zo všetkých príčin, nefatálny infarkt myokardu alebo urgentná revaskularizácia. Počas 30-mesačného sledovania bola pri pravastatíne incidencia týchto príhod 16,7 % a pri atorvastatíne 12,0 %, čo pred-

PROVE IT: Smrť zo všetkých príčin, nefatálny IM alebo urgentná revaskularizácia



Graf 2 Štúdia PROVE IT – včasná separácia kriviek incidence (modifikované podľa 12)

stavuje redukcii rizika 25 % ($p = 0,0004$). Separácia kriviek prežívania sa pozorovala opäť už vo včasnom období (**graf 2**).

Pri užívaní atorvastatínu oproti pravastatínu predstavovala redukcii rizika mortality zo všetkých príčin 28 %, úmrtia z kardiovaskulárnej príčiny 30 %, infarktu myokardu 13 %, smrti alebo infarktu myokardu 18 %, revaskularizácie viac ako 30 dní po randomizácii 14 %, instabilnej angíny pectoris vyžadujúcej hospitalizáciu 29 %, smrti/infarktu myokardu/urgentnej revaskularizácie 25 %. Hladina CRP sa na začiatku neodlišovala. Po štyroch mesiacoch bola v atorvastatínovej skupine signifikantne nižšia oproti pravastatínovej skupine. U pacientov užívajúcich atorvastatín častejšie vznikla hepatopatia (vyjadrená sérovou aktivitou ALT). Hladina kreatínkinázy (CK) ani frekvencia ukončenia podávania statínu pre myalgie a eleváciu CK sa medzi dvoma skupinami neodlišovali. Zaujímavosťou je, že signifikantný efekt sa nedosiahol v podskupine pacientov nad 65 rokov a u tých pacientov, ktorí v predchádzajúcom období užívali statín.

Na základe uvedených výsledkov autori usudzujú, že aterosklerotické plaky pacientov s akútnym koronárnym syndrómom dobre reagujú na liečbu statínom. Krivky prežívania sa na rozdiel od štúdií CARE a 4S začali oddeľovať už vo včasnom období, čo podporuje úvahy o tom, že charakter aterosklerotických lézií sa u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom a pacientov s chronickou koronárnou chorobou odlišuje. Svoju úlohu pravdepodobne zohráva i zápalový proces.

Na záver možno konštatovať, že u pacientov nedávno hospitalizovaných pre akútny koronárny syndróm viedol režim intenzívnejšieho zníženia LDL cholesterolu v porovnaní so štandardným, miernejším režimom k významnému zníženiu rizika mortality zo všetkých príčin alebo veľkých kardiovaskulárnych príhod. Benefit bol zjavný vo väčšine podskupín pacientov a pri všetkých kardiovaskulárnych sledovaných ukazovateľoch okrem náhlej cievnej mozgovej príhody. Bol zjavný už po 30 dňoch podávania atorvastatínu a pretrvával po celé 2,5-ročné obdobie sledovania.

Výsledky štúdie PROVE IT – TIMI 22 naznačujú, že pacienti ihneď po epizóde akútneho koronárneho syndrómu profitujú zo včasnej a trvalej hypolipidemickej liečby, ktorá zabezpečí podstatne rozsiahlejší pokles LDL cholesterolu, než sú súčasné odporúčané cieľové hladiny. Na základe týchto výsledkov autori štúdie navrhujú pre pacientov s koronárnou chorobou po akútnom koronárnym syndróme novú cieľovú hladinu LDL cholesterolu – menej než 70 mg/dl. Aká je hraničná hodnota LDL cholesterolu pre pacientov s chronickou formou koronárnej choroby, nie je jasné. Navyše dnes nie je možné povedať, ako sa bude vyvíjať

situácia v budúcnosti. Je totiž možné, že odporúčaná hladina LDL cholesterolu bude ďalej klesať.

Perspektívy

V súčasnosti žijeme v novej ére. Otvorila ju práve štúdia PROVE IT. V štúdiách sa porovnáva účinnosť dvoch statínov alebo rozličných dávok jedného lieku.

Primárnym sledovaným ukazovateľom štúdie REVERSAL bola relatívna zmena objemu aterómu zisťovaná intravaskulárnym ultrazvukom (IVUS). Na hodnotenie klinického dosahu bolo do štúdie zaradených príliš malý počet pacientov (502), štúdia však priniesla zaujímavé exaktné poznatky. Použili sa rovnaké druhy a dávky statínov ako v štúdiu PROVE IT. Pacientov sledovali 18 mesiacov. V pravostatínovej skupine sa zaznamenala progresia objemu aterosklerotických plakov (+2,7%) na rozdiel oproti atorvastatínovej skupine (-0,4%). Pokles objemu plakov v atorvastatínovej skupine síce nie je štatisticky významný, vzájomný rozdiel medzi skupinami je však významný. Z regresných kriviek vyplýva, že hromadné zníženie LDL cholesterolu (o viac ako 45%) môže viesť k regresii ochorenia vyjadreného objemom sklerotických plakov.

Na dôkaz, že „lower is better“, pracujú ďalšie štúdie. A to Z vo fáze Z porovnáva efekt podávania dvoch dávok simvastatínu. Na pacientov s chronickým ochorením sa zameriavajú štúdie TNT, SEARCH a IDEAL. Do štúdie TNT (Treating to New Targets) je zaradených 10 000 pacientov s koronárnou chorobou. Porovnáva sa účinnosť rozdielnych dávok atorvastatínu (10 mg vs. 80 mg). Sledovanými ukazovateľmi sú kardiovaskulárna smrť alebo nefatálny infarkt myokardu v priebehu piatich rokov alebo 750 dosiahnutých príhod. Výsledky tejto štúdie by mali byť známe koncom roka 2004.

Štúdia IDEAL (Incremental Decrease in Endpoint through Aggressive Lipid Lowering) sleduje 8 888 pacientov. Ide o otvorenú („open label“) štúdiu, ktorá porovnáva podávanie 80 mg atorvastatínu s 20 mg simvastatínu. Výsledky sa očakávajú v roku 2005. Sleduje sa výskyt kardiovaskulárnej smrti a nefatálneho infarktu myokardu. Priemerný čas sledovania je 5,5 roka. V štúdiu SEARCH je zaradených 10 000 pacientov po infarkte myokardu. Sleduje sa účinok rozličných dávok simvastatínu (20 mg vs. 80 mg). Ďalej sa sleduje výskyt kardiovaskulárnej smrti alebo nefatálneho infarktu myokardu počas minimálneho obdobia sledovania štyroch rokov. Výsledky by mali byť publikované v roku 2006.

Poznámka redakcie: V prednáške bola koncentrácia cholesterolu vyjadrená v mg/dl, v našich podmienkach sa najčastejšie používajú jednotky mmol/l. Prepočet koncentrácie cholesterolu z mg/dl na mmol/l:

$$\text{mmol/l} = 100 \text{ mg/dl} \times 0,02586$$

Vybrané hodnoty uvedené v prednáške:

$$62 \text{ mg/dl} = 1,60 \text{ mmol/l}$$

$$95 \text{ mg/dl} = 2,46 \text{ mmol/l}$$

$$100 \text{ mg/dl} = 2,59 \text{ mmol/l}$$

$$130 \text{ mg/dl} = 3,36 \text{ mmol/l}$$

$$160 \text{ mg/dl} = 4,13 \text{ mmol/l}$$

$$200 \text{ mg/dl} = 5,17 \text{ mmol/l}$$

$$240 \text{ mg/dl} = 6,20 \text{ mmol/l}$$

$$260 \text{ mg/dl} = 6,72 \text{ mmol/l}$$

Literatúra

1. Anitschkow N, Chalator S. On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes (1913). *Arteriosclerosis* 1983;3:178–182.
2. Whyte HM. Potential effect on coronary-heart-disease morbidity of lowering the blood-cholesterol. *Lancet* 1975;1(7912):906–910.
3. Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol* 1986;57:5G–10G.
4. Oliver MF. Serum cholesterol – the knave of hearts and the joker. *Lancet* 1981;2(8255):1090–1095.
5. Braunwald E. *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 2nd Ed. Philadelphia: WB Saunders 1984.
6. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351.
7. Consensus conference. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 1985;253:2080–2086.
8. Braunwald E. *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 3rd Ed. Philadelphia: WB Saunders 1988.
9. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
10. Sacks FM, Pfeffer MA. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
11. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM. An evidence-based assessment of the NCEP Adult Treatment Panel II guidelines. National Cholesterol Education Program. *JAMA* 1999;282:2051–2057.
12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–1504.

Prof. Eugene Braunwald, MD
Boston, USA