

PERSONALIZOVANÁ LIEČBA DYSLIPIDÉMIÍ – VÝSLEDKY POSLEDNÝCH KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ

Personalised dyslipidemia treatment – results of recent clinical studies

Andrej DUKÁT¹, Ján KYSELOVIČ¹, Andrea GAŽOVÁ², Lucia MISTRÍKOVÁ³, Peter JACKULIAK¹, Juraj PAYER¹

¹V. interná klinika LF UK a UNB v Bratislave, prednosta prof. MUDr. J. Payer, PhD., MPH, FRCP, FEFIM

²Ústav farmakológie a lekárskej farmakológie LF UK v Bratislave, prednosta prof. MUDr. M. Wawruch, PhD.

³Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb v Košiciach, prednosta doc. MUDr. A. Kolesár, PhD, MPH

Abstrakt

Od obdobia základnej Framinghamskej štúdie epidemiologickej sledovania preukázali jasnú realitu: vyše 80 % koronárnej choroby srdca ako vedúcej príčiny mortality globálne je zapríčinené modifikovateľnými rizikovými faktormi, ako artériová hypertenzia, diéta a dyslipidémia. Počas posledných niekoľkých desaťročí globálne zaťaženie tohto ochorenia sa významne zvyšuje. Preto sa v tomto roku experti zaoberali poslednými klinickými štúdiami na ovplyvnenie dyslipidemií, ktoré by mohli ovplyvniť uvedený nepriaznivý stav (lit. 32). Text v PDF www.lekarskyobzor.sk.
KLÚČOVÉ SLOVÁ: dyslipidémia, liečba, medicína dôkazov.
Lek Obz 2024, 73 (12): 475-479

Abstract

Epidemiological data from the foundational Framingham Heart Study revealed a striking reality: more than 80% of coronary heart disease, the leading cause of mortality worldwide is attributable to modifiable risk factors such as arterial hypertension, diet, and dyslipidemia. In recent decades, the global risk has significantly increased. In response, experts have revealed the latest clinical studies on dyslipidaemias this year, aiming to improve this unfavourable trend (Ref. 32). Text in PDF www.lekarskyobzor.sk.
KEY WORDS: dyslipidaemia, therapy, evidence based medicine.
Lek Obz 2024, 73 (12): 475-479

Úvod

Zníženie reziduálneho rizika je jedným z kľúčových aspektov liečby dyslipidemií. Základom liečby na zníženie reziduálneho rizika v klinickej lipidológii sú v medicíne dôkazov (EBM) dlhodobo statíny. U pacientov s vysokým pripočítateľným kardiovaskulárnym rizikom vedie zníženie hladiny LDL-cholesterolu k dokázateľnému benefitu z hľadiska morbidity aj mortality. Pri tejto liečbe sa v dennej klinickej praxi stále riadime platnými odporúčaniami, ktoré sú založené na stanovení rizika daného pacienta. Sú to SCORE (The Systematic Coronary Risk Evaluation) a QRISK 1 a 2 zavedené vo Veľkej Británii. Súčasný SCORE algoritmus je založený na poolovaných údajoch vyše 250 000 osôb z 12 krajín Európy, pričom je kalibrovaný na krajiny s vysokým rizikom a nízkym rizikom kardiovaskulárných ochorení. Pochopiteľne Slovensko patrí stále ku krajinám s vysokým pripočítateľným kardiovaskulárnym rizikom.

Klinické implikácie

Dosiahnutie liečebných cieľov liečbou. V súčasnosti vieme, že stálym problémom je dosiahnutie požadovaných cieľových hodnôt a tiež perzistencia na statínovej

liečbe. Vieme, že v biologickom systéme sú konštanty, ktoré majú svoju biologickú variabilitu, ako je napríklad krvný tlak. Vieme, že aj hladiny lipidov v sére majú svoju variabilitu (1). Ak má mať statínová liečba svoj dokázateľný benefit, musí byť vedená na dosahovanie hladín LDL-cholesterolu podľa platných odporúčaní. To je však v každodennej klinickej praxi významne limitované (2, 3).

VICTORION INITIATE štúdia predstavuje stratégiu okamžitého podania inclisiranu, keď hladina LDL-cholesterolu poklesne pod 70 mg/dl (1,8 mmol/l) napriek maximálne tolerovanej dávke statínu (4). Liek v dávke 284 mg sa podával v dňoch 0, 90, 270. Po 330 dňoch tohto postupu cieľovú hodnotu LDL-cholesterolu dosiahlo 81,8 % pacientov v porovnaní s 22,2 % pri obvyklej dávke a hladinu LDL-cholesterolu < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) 71,6 % v porovnaní s 8,9 %. V skupine pacientov s prvým podaním inclisiranu došlo k významnému poklesu častosti prerušenia statínovej liečby (6,0 % oproti 16,7 %). Ukázalo sa, že včasné zahrnutie inclisiranu do štandardnej liečby nielen urýchlilo dosiahnutie cieľových hodnôt, ale aj znížilo pravdepodobnosť prerušenia liečby statínom a zvýšilo celkovú bezpečnosť

liečby. Akokoľvek však 20 – 30 % pacientov stále nedosiahne požadované ciele.

Kombinovaná liečba

Inou možnosťou začatia liečby môže byť iniciácia už kombináciou liečby (napr. statínu s ezetimibom, ideálne vo fixnej kombinácii). Tento liečebný postup zvýši proporciu pacientov na dosiahnutie cieľa LDL-cholesterolu najmenej o 10 % a použitie ich fixnej kombinácie zlepšením adherencie liečby o ďalších 10 % (5). Umožní nielen dosiahnuť väčšiemu počtu pacientov cieľové hodnoty, ale aj významne zníži riziko prerušenia liečby a výskyt vedľajších nežiaducich účinkov liečby (6).

Na tomto mieste však treba uviesť, že outcomové štúdie s inclisiranom neboli dosiaľ publikované (ORION-4, VICTORIO-1 PREVENT a VICTORIO-2 PREVENT), takže na výsledky takehoto nového prístupu liečby ešte stále musíme počkať.

Iný strategický postup u pacientov, kde nedošlo k dosiahnutiu cieľových hodnôt LDL-cholesterolu, bol sledovaný v štúdií ROSE2 (7). Obicetrapib v dávke 10 mg v monoterapii, alebo v kombinácii s ezetimibom v dávke 10 mg boli sledované po dobu 12 týždňov. Obe sledované liečby znížili hladiny LDL-cholesterolu monoterapia o 43,5 % oproti kombinácii 63,4 %. Non-HDL cholesterol o 37,5 % oproti 55,6 %, apoB 24,2 % oproti 34,4 %, celkový počet LDL partikul o 54,8 % a 72,1 %, malých LDL partikul o 92,7 % a 95,4 % a malých denzných LDL partikul o 30,9 % oproti 44,4 %. Liečba zvýšila HDL-partikuly o 142 % a 136 %. Cieľové hodnoty LDL-cholesterolu <5 5mg/dl (1,4 mmol/l) dosiahlo 42,3 % pri monoterapii a 93,5 % pacientov, pri dobrom bezpečnostnom profile. Kombinácia liečba prináša nielen dodatočný synergický, ale aj aditívny efekt (8). Preto sa v súčasnosti čaká na výsledky ďalších EBM štúdií.

Porovnanie vysokoúčinných statínov – rosuvastatín a atorvastatín

Ide o dôležitú otázku liečby pacientov pre našu klinickú prax. Metaanalýza z 8 randomizovaných klinických štúdií publikovaná tohto roku zahrnula 4518 pacientov liečených rosuvastatínom a 4253 pacientov liečených atorvastatínom, kde všetci pacienti mali dokázané kardiovaskulárne ochorenie. Výsledok liečby oboma porovnateľnými vysokoúčinnými statínmi bol rovnaký a nepreukázal sa rozdiel v liečbe či hydrofilným, alebo lipofilným statínom (9). Výskyt závažných kardiovaskulárnych príhod (MACE): OR: 1,03 (95% CI 0,87 – 1,22), mortalita pre všetky príčiny: OR: 1,09 (95% CI 0,50 – 1,79), infarkt myokardu: OR: 1,18 (95% CI 0,85 – 1,64), mozgovocievna príhoda: OR: 1,23 (95% CI 0,71 – 2,12), koronárna revaskularizácia: OR: 1,01 (95% CI 0,81 – 1,26) (9). Rovnaké výsledky preukázala aj metaanalýza randomizovaných klinických štúdií na 7378 pacientov s kardiovaskulárnym ochorením publikovaná v minulom roku (10). Výsledkom pre našu každodennú klinickú prax, že oba statíny prinášajú po-

rovnateľný kardiovaskulárny benefit v sekundárnej prevencii, ale dôležitou otázkou liečby je adherencia a perzistencia na statínovú liečbu, ktorá stále žiaľ zostáva suboptimálna (11).

Hoci stále je kľúčovým faktorom manažment LDL-cholesterolu, pre klinickú prax vyvstáva aj dôležitosť aj iných lipidových frakcií, menovite Lp(a), ako aditívny liečebný cieľ. V súčasnosti vieme, že zvýšenie Lp(a) je nezávislým prediktorom závažných kardiovaskulárnych príhod u pacientov s koncentraciami LDL-cholesterolu ≥ 100 mg/dl (2,5 mmol/l) (12).

Stabilizácia vulnerabilného aterosklerotického plaku

V otázke aterosklerozy v EBM boli veľmi dôležité výsledky štúdie PREVENT s 5627 pacientmi s angiograficky dokázaným významným aterosklerotickým plakom (> 50 %) (13). U nich boli sledované výsledky dvoch liečebných prístupov – optimálnej medikamentózne liečby a intervenčnej liečby pomocou PCI. Dvojročné sledované obdobie ukázalo, že preventívny výkon PCI u pacientov s tzv. nonflow-limiting vulnerabilným plakom významne znížilo závažné kardiovaskulárne príhody (MACE) v porovnaní so samotnou optimálnou medikamentóznou liečbou: HR: 0,54 (95% CI 0,33 – 0,87), pričom benefit pretrvával 7 rokov (6). Aj keď štúdia ukázala benefit intervenčnej liečby, pre korektnosť treba uviesť niekoľko faktov: ako každá štúdia v rámci EBM má aj svoje limitácie. Sledovaní boli pacienti z južnej Kórey, Japonska, Taiwanu a Nového Zélandu, populácia, ktorá sa geneticky líši od našej, pričom bola otvorená (open label) a primárny cieľ v tejto štúdií bol oveľa nižší, ako sa očakával. Hladiny LDL-cholesterolu boli 88 mg/dl (2,28 mmol/l) v PCI skupine a 93 mg/dl (2,41 mmol/l), čo nie sú opisované optimálne hladiny (8). V súčasnosti pri optimálnej liečbe na stabilizáciu aterosklerotického plaku má potenciál aj skupina SGLT2 inhibítorov, takže nové farmakologické stratégie tejto skupiny pacientov v diferentných populáciách sa zrejme budú zlepšovať (14).

Triacylglyceroly a liečba hypertriacylglycerolémie

V klinickej praxi sú zvýšené koncentrácie triacylglycerolov a lipoproteínov bohatých na triacylglyceroly veľmi častou lipidovou poruchou. Epidemiológovia uvádzajú ich výskyt v populácii sveta na takmer 30 % (15). Reziduálne riziko tejto dyslipidémie je napriek liečbe na zníženie LDL-cholesterolu stále významné, pričom predstavuje celkom nezávislý kardiovaskulárny rizikový faktor (15, 16). Je dokázaným rizikovým faktorom nielen pre koronárnu chorobu srdca, infarkt myokardu, ischemickú mozgovocievnu príhodu, ale aj pre mortalitu na všetky príčiny (17, 18). Súčasná možnosť liečby v našich podmienkach sú stále limitované na fenofibrát a omega-3 mastné kyseliny (+icosapentyl etyl). V súčasnosti sú však k dispozícii efektívne lieky na zníženie hypertriacylglycerolémie (s odporúčanou cieľovou hladinou < 100 mg/dl /1,1 mmol/l) (19).

Štúdia SHASTA-2 sledovala liečbu plozasiranom (ovplyvňujúcim apolipoproteín C-III cez RNA) u 229 pacientov s hypertriacylglycerolémiou > 500 mg/dl (5,6 mmol/l). Liečba subkutánne podávaným plozasiranom v 12-týždňovej liečbe viedla k zníženiu apo C-III o 77 % a triacylglycerolov o 54 % (20). 90 % pacientov pri tejto liečbe dosiahlo požadované cieľové hodnoty triacylglycerolov < 500 mg/dl (5,6 mmol/l) počas 24 týždňov, čím sa aj významne znížilo riziko vzniku akútnej pankreatitídy. Okrem toho liečba plozasiranom viedla k 57 % zníženiu hladiny cholesterolu a 68 % zvýšeniu hladiny HDL-cholesterolu, pri dobrom bezpečnostnom profile liečby (20).

The Bridge CS8-TIMI 73a štúdia sledovala účinnosť liečby olezarsenom (antisense oligonukleotidom ovplyvňujúcim apo-CIII mRNA) (21). Sledovala 154 pacientov s miernou hypertriacylglycerolémiou (150 - 499 mg/dl - 1,7 - 5,6 mmol/l) a zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom, mesačným subkutánnym podaním 50 mg alebo 80 mg olezarsenu po dobu 6 mesiacov. Pri liečbe došlo k významnému zníženiu hladín triacylglycerolov po uvedených dvoch dávkach o 49,3 % a 53,1 %, apo-CII 64,2 % a 73,2 %, VLDL 46,2 % a 49,7 %, apoB 18,2 % a 18,5 %, nonHDL-C 25,4 % a 23,1 %, LDL-C 9,9 % a 7,7 %, celkového cholesterolu 9,8 % a 9,5 %; k zvýšeniu HDL-C 39,6 pri oboch dávkach a apoA1 14,5 % a 12,1 %, pri dobrej znášateľnosti a bezpečnosti. Bezpečnostný profil olezarsenu bol lepší ako pri jeho prechodcovi volanesorsene, kde liečba bola spojená s rizikom trombocytopenie, hepatocelulárnym poškodením a zvýšením hladiny bilirubínu (21).

Na rozdiel oproti súčasnej existujúcej liečbe u pacientov s hypertriacylglycerolémiou a zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom nová liečba dokáže významne znížiť ich koncentrácie približne 50 %. Hľadajú sa nové možnosti liečby v tejto skupine pacientov, pričom olezarsen významne znižuje hladiny markerov aterosklerózy ako apoB a nonHDL-cholesterol. Súčasné armamentárium liekov znižujúcich hladiny triacylglycerolov je totiž veľmi malé a patria tam iba statíny, fenofibrát a omega-3 mastné kyseliny.

Omega-3 mastné kyseliny

Štúdia REDUCE-IT sledovala vplyv ikosapent etylu (IPE) u pacientov s hypertriacylglycerolémiou na MACE a koncentrácie Lp(a). Je známe, že zvýšené koncentrácie Lp(a) asociujú so zvýšením rizika na MACE. IPE významne znižujú tieto asociácie bez ohľadu na hladiny Lp(a) prostredníctvom viacerých patofyziologických ciest (22, 23). V metaanalýze na 127 779 pacientov zo 16 RCT štúdií sa dokázalo, že samotná kyselina eicosapentaénová v porovnaní s jej kombináciou s kyselinou docosahexaénovou (EPA/DHA) na kardiovaskulárnu mortalitu v primárnej, ako aj sekundárnej prevencii toto riziko znižuje, samotná EPA však efektívnejšie než kombinácia (24, 25). EPA: HR: 0,92 (95% CI 0,84 - 1,0) oproti EPA/DHA: HR: 0,82 (95% CI 0,70 - 0,96). Štúdia REDUCE-IT je jedinou väčšou štúdiou, ktorá preukázala benefit IPA v kontexte kardiovaskulárnej mortality, takže

definitívne závery v otázke omega-3 mastných kyselín sú zatiaľ nie celkom známe.

HDL-cholesterol

Doterajšie sledovania vplyvu liečby inhibítormi cholesterol ester transfer proteínmi (CETP) so zvyšovaním hladín HDL-cholesterolu nevedli k významnému poklesu kardiovaskulárneho rizika. Preto sa výskumná pozornosť zamerala na funkcionálnosť a kvalitu tejto lipoproteínovej frakcie (26, 27). V štúdiu AEGIS-II na 18 219 pacientoch s akútnym infarktom myokardu, postihnutím viacerých vetiev koronárnych artérií a ďalšími prítomnými rizikovými faktormi sa podali infúzie apolipoproteínu A1 v prvých piatich dňoch akútnej udalosti. Po sledovaní 90 dní táto liečba nevedla k zníženiu rizika infarktu myokardu, mozgovocievnej príhody a kardiovaskulárnej mortality (28). Zdá sa preto, že kardiovaskulárny benefit môže byť skôr so súčasným znižovaním LDL-C/apoB (8).

Zníženie reziduálneho kardiovaskulárneho rizika

Dnes je už dokázaným faktom, že veľmi dôležitým faktorom asociovaného kardiovaskulárneho rizika k lipidom je systémový zápal (29, 30). Dnes je už aj zakotvený v potrebe protizápalovej liečby u pacientov (kolchicín) s dyslipidémiou a zápalom. Štúdia FOURIER s 27 564 pacientmi analyzovala aj skupinu pacientov s autoimunitnými ochoreniami z hľadiska liečby PCSK-9 inhibítormi evolocumabom. Liečba významne znižovala riziko kardiovaskulárnej mortality, infarktu myokardu, mozgovocievnej príhody, nestabilnej anginy pectoris, alebo koronárnej revaskularizácie významnejšie u pacientov s autoimunitným ochorením (HR = 0,58) v porovnaní bez tohto ochorenia (HR = 0,86) (31). Pre klinickú prax je preto dôležité súčasné ovplyvnenie dyslipidémie aj zápalu. Ďalej sa zo štúdie FOURIER ukázalo, že benefit je vo všetkých skupinách pacientov: > 75 rokov aj < 75 rokov počas sledovaných 8,6 roka (31). Opäť pre klinickú prax je preto dôležitá personalizovaná liečba vysokorizikových pacientov.

PCSK-9 inhibícia - tretia generácia inhibítormi

Liek lerodalcibep je malá bielkovina pozostávajúca z adnektínu (odvodeného z humánneho fibronektínu), spojená s ľudským sérovým albumínom, ktorá má plazmatický polčas 12 - 15 dní (31). Podobne ako antiproteín konvertáza subtilizín/kexín typu 9 (PCSK-9) monoklonálne protilátky liek blokuje interakciu s LDL-receptorom, vedie k prevencii jeho degradácie, podporuje recykláciu receptora, a tým aj jeho klírens (33). Na rozdiel od doterajších liekov dvoch generácií PCSK-9 inhibítormi má lerodalcibep malú veľkosť (77 kDa) a vysokú rozpustnosť, čo umožňuje významné zmenšenie objemu v injekcii, slabilný a prolongovaný pokles LDL-C medzi jednotlivými injekciami (32). Štúdia LIBerate-HR je RCT s 922 vysokorizikovými kardiovaskulárnymi pacientmi na súčasnej liečbe statínom s lerodalcibepom 300 mg počas trvania liečby 52 týždňov. Liečba významne znížila hladiny LDL-C o 56,3 %. Až 94 % pa-

cientov na tejto liečbe dosiahlo viac ako 50 % pokles LDL-C v porovnaní s 19 % na štandardnej liečbe. Bol dokumentovaný 47 % pokles non-HDL-C, 43 % apoB, 33 % Lp(a) a 17 % pokles hladín triacylglycerolov – všetko pri dobrom bezpečnostnom profile. Veľmi dôležité je, že liečba nevedla k in vivo tvorbe protilátok proti lieku, ani neutralizačným protilátkam, ktoré by znížovali efektivitu liečby PCSK inhibítormi. Podstatné zníženie LDL-C spolu s perorálnymi existujúcimi liekmi dokáže u 90 % pacientov dosiahnuť cieľové hodnoty podľa súčasných platných odporúčaní. Práve prebiehajúce štúdie LIBerate-VI, LIBerate-HR, LIBerate-OLE, LIBerate-CVD, LIBerate-H2H a LIBerate-FH preukážu miesto lerodalcibepu v súčasnej liečbe dyslipidémií (8).

Záver

Posledné obdobie zaznamenávame významné pokroky na poli porúch lipidového metabolizmu. Problém nadobúda alarmujúce proporcie, keďže epidemiológia upozorňuje, že až 70 % populácie je rizikových z hľadiska dyslipidémie a približne iba 15 % osôb pozná svoju hladinu cholesterolu. Reziiduálne kardiovaskulárne riziko je nesmierne vysoké, lebo iba 20 – 25 % postihnutých pacientov vo svojom manažmente dosahuje požadované cieľové hodnoty celkového cholesterolu podľa posledných platných odporúčaní (8, 33). Súčasný stav je veľmi komplikovaný nezmýslami, zavádzaním, nekorrektnými informáciami šírenými novými prostriedkami informatiky v celkovej populácii. Dezinformácie našej populácie z hľadiska statínovej liečby, úlohy LDL-cholesterolu, či diéty sú žiaľ odbornosti dobre známe. Preto autori predkladajú súhrn nových poznatkov (na úrovni roka 2024) na orientáciu odbornej verejnosti s cieľom optimalizácie postupov pre našu klinickú prax. Epidemiológia vysokej záťaže kardiovaskulárnych ochorení v našej populácii v terajších podmienkach si to totiž vyžaduje. Detailné nové informácie si nájde čitateľ publikované v záveroch ACC (American College of Cardiology) Scientific Sessions z Atlanty v dňoch 6-8. apríla 2024 (8, 33).*

*Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. DUKÁT A, KRIŠKA M, PAYER J. Variabilita lipidov. *Kardiolog Rev Int Med* 2019, 21 (2): 70–72.
2. MENSAH GA, FUSTER V, MURRAY CJL, ROTH GA. Global burden of cardiovascular diseases nad risk collaborators. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol* 2023, 82 (25): 2350-2473.
3. STARK B, BENZIGER CP, ROTH GA. Modifiable risk factors and attributable ischemic heart disease mortality for US States 1990-2021. *J Am Coll Cardiol* 2024, 83 (Suppl 13) S1191.
4. KOREN MJ, RODRIGUEZ F, EAST C, et al. An inclisiran first strategy as usual care in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2024. Doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.382.
5. KATZMANN JL, SORIO-VILELA F, DORNSTAUER E, et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol* 2022, 111 (3): 243-252.
6. LEWEK J, NIETZIELA J, DESPERAK P, et al. Intensive statin therapy versus upfront combination therapy of statin and ezetimibe in patients with acute coronary syndrome: a propensity score matching analysis based on the PL-ACS data. *J Am Heart Assoc* 2023, 12 (18): e030414.
7. HSIEH A, DAVIDSON MH, DITMARSCH M, et al. Synergistic effect of obicetrapib and ezetimibe on circulating LDL particles. *J Am Coll Cardiol* 2024, 83 (Suppl 13): S1952.
8. BANACH M, SHAPIRO MD, SURMA S. Breaking new ground in lipid management: Insights from the 2024 American College of Cardiology Scientific Sessions. *Pharmacol Res* 2024, 205: 1-6. Doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107246.
9. SINGH S, TANTRY U, BLIDEN K, et al. Meta-analysis of rosuvastatin vs atorvastatin in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2024, 83 (Suppl 13): S1225.
10. WEI CR, LAKHDIR F, RAWAT A, et al. Comparison of the efficacy of atorvastatin with rosuvastatin in preventing cardiovascular events among patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *Cureus* 2023, 15 (13): e50421.
11. DI PALO KE, CEN D, MILLER M, et al. Real-world evaluation of lipid-lowering pharmacotherapy in very high-risk persons at discharge and 1 year following acute ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2024, 83 (Suppl 13): S1207.
12. YADALAM AK, RAZAVI AC, JAIN V, et al. Lipoprotein(a) as a predictor of incident cardiovascular events in coronary artery disease stratified by low-density lipoprotein levels. *J Am Coll Cardiol* 2024, 83 (Suppl 13): S1200.
13. PARK SJ, AHN JM, KANG DY, et al. Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2024. Doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00413-6.
14. KUROZUMI A, SHISHIDO K, YAMASHITA T, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors stabilize coronary plaques in acute coronary syndrome with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2024, 214: 47-54.
15. RUIZ-GARCIA A, ARRANZ-MARTINEZ E, LÓPEZ-URRIARTE B, et al. Prevalence of hypertriglyceridaemia in adults and related cardiometabolic factors. SIMETAP-HTG study. *Clin Invest Atheroscler* 2020, 32 (6): 242-255.
16. DREXEL H, TAMARGO J, KASKI JC, et al. Triglycerides revisited: is hypertriglyceridaemia a necessary therapeutic target in cardiovascular disease. *Lancet* 2014, 384 (9943): 626-635.
17. NORDESTGAARD BG, VARBO A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014, 384 (9943): 636-645.
18. MARSTON NA, GIUGLIANO RP, IM K, et al. Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2019, 140 (16): 1308-1317.
19. SOLNICA B, SYGITOWICZ G, SITKIEWICZ S, et al. Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics and the Polish Lipid Association on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Arch Med Sci* 2024, 20 (2): 357-374.

-
20. GAUDET D, PALL D, WATTS GF, et al. Plozasiran (ARO-APOC3) for severe hypertriglyceridemia: the SHASTA-2 randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2024. Doi.org/ 10.1001/jamacardio.2024.0959.
 21. BERGMARK BA, MARSTON NA, PROHASKA TA, et al. Olezarsen for hypertriglyceridemia in patients at high cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2024. Doi.org/10.1056/NEJMoa2402309.
 22. SZAREK M, BHATT DL, BRINTON EA, et al. Icosapent ethyl reduces mace in patients with elevated triglycerides and high or low lipoprotein(A) concentrations: a REDUCE-IT subanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2024, 83 (Suppl 13): S1167.
 23. BORGI C, BRAGAGNI A. Clinical results and mechanism of action of icosapent ethyl. *Eur Heart J* 2023, Suppl 25 (Suppl.B): S37-S40.
 24. SHERRATT S, LIBBY P, BHATT DL, et al. Eicosapenoic acid inhibits lipoprotein(a) oxidation due to scavenging mechanisms in vitro. *J Am Coll Cardiol* 2024, 83 (Suppl 13): S1167.
 25. SHEPPARD JP, PALANTIC L, LAKSHMANAN S, et al. Effects of purified eicosapentaenoic acid versus mixed eicosapentaenoic/docosahexaenoic acid on cardiovascular mortality: meta-analysis of randomized clinical endpoint trials. *J Am Coll Cardiol* 2024, 83 (Suppl 13): S1272.
 26. BALLANTYNE CM, NAMBI V. HDL-therapeutics - Time for a Courtain Call or Time to Reconceptualize? *N Engl J Med* 2024. Doi.org/10.1056/NEJMe2403036.
 27. GIBSON CM, DUFFY D, KORJIAN S, et al. Apolipoprotein a1 infusions and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2024. Doi.org/10.1056/NEJMoa 2400969.
 28. DUKÁT A. Reziduálne kardiovaskulárne riziko – závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy. *Cardiol* 2008, 17: 229-233.
 29. DUKÁT A, PAYER J, KYSELOVIČ J, et al. Reziduálne zápalové riziko – perspektívny cieľ terapie na zníženie vysokého reziduálneho kardiovaskulárneho rizika. *Lek Obz* 2023, 72 (11-12): 480-482.
 30. TIMERMAN A, GIUGLIANO RP, KUNZLER A, et al. Cardiovascular benefit of evolocumab in 27 564 patients with and without autoimmune or inflammatory diseases: an analysis of the FOURIER trial. *J Am Coll Cardiol* 2024, 83 (Suppl 13): S1682.
 31. SAID SA, O'DONOGHUE ML, RAN X, et al. Long-term evolocumab in elderly patients with established atherosclerotic cardiovascular disease: analysis from FOURIER and FOURIER-OLE. *J Am Coll Cardiol* 2024, 83 (Suppl 13): S2078.
 32. www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2024/04/05/0434/liberate-hr.
- Do redakcie došlo 9. 9. 2024.
- Adresa pre korešpondenciu:**
Prof. MUDr. A. Dukát, PhD.
V. interná klinika LF UK a UNB
Ružinovská 26
826 06 Bratislava
E-mail: andrej.dukat@fmed.uniba.sk