

Je mi 55 let, můj cholesterol je 6,5 mmol/l a nechci brát statin

I am 55 years old, my cholesterol is 6.5 mmol/l and I do not want statin

Jan Piřha¹, Michal Vrablík²

¹Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny, Klinika kardiologie, Kardiocentrum, IKEM

²Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ prof. MUDr. Jan Piřha, CSc. | japi@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 7. 4. 2024

Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii | Accepted 24. 4. 2024

Abstrakt

V tomto článku představujeme systematický přístup k osobě, které byl poprvé v 55 letech změřen lipidogram a byly zjiřtény středně zvýšené koncentrace LDL-cholesterolu a která má výrazné obavy užívat inhibitory 3-metyl 3-glutaryl CoA reduktázy (statiny). Kromě tradičních možností dostupných při běžném ambulantním vyšetřeni stručně zmiňujeme i další možnosti zahrnující genetické vyšetřeni a zobrazovací metody a diskutujeme jejich možný přínos k řešení této situace. Současně je podán přehled současných možností nestatinové léčby.

Klíčová slova: detekce kardiovaskulárního rizika – dyslipidemie – statiny

Abstract

In this article, we present a systematic approach to a person who has had a lipidogram measured for the first time at the age of 55 and has moderately elevated LDL cholesterol concentrations and who has significant concerns about the use of 3-methyl 3-glutaryl CoA reductase inhibitors (statins). In addition to the traditional options available in a routine outpatient examination, we also briefly mention other options including genetic testing and imaging methods and discuss their possible contribution to solving this situation. In addition, we present an overview of the available non-statin therapy.

Key words: detection of cardiovascular risk – dyslipidemia – statins

Úvod

Dyslipidemie jsou hlavním rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění aterosklerotického původu (ASKVO) a výsledky jejich důsledné intervence patří k největším úspěchům současné medicíny. Nicméně, tato léčba nepřitahuje tolik pozornosti odborné ani laické veřejnosti a často jsou mediálně prezentovány neověřené informace o škodlivosti nízkých hladin lipidů, případně o nevhodnosti hypolipidemické terapie. Proto má léčba dyslipidemie i přes jasné klinické a vědecké úspěchy řadu úskalí, zvláště jedná-li se o konkrétního pacienta. Může docházet k tomu, že pokud zahájíme léčbu příliš brzy, některé osoby jsou zbytečně stresovány nadhodnocením rizika a stres také zvyšuje koncentrace cholesterolu i kardiovaskulární (KV) riziko. Ještě závažnějším problémem však je, že řadu pacientů léčíme až v době, kdy již aterosklerotický proces postihuje většinu tepenného systému či jeho kritických oblastí a je méně citlivý

i k agresivní léčbě. Z tohoto pohledu jsou největším problémem asymptomatictí pacienti s mírně až středně zvýšenými koncentracemi cholesterolu v krvi.

Proto v tomto článku představujeme (na počátku bezpohlavní) osobu, které byl poprvé v 55 letech změřen lipidogram a byly zjiřtény zvýšené koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) pohybující se mezi 4–5 mmol/l (při běžných hodnotách triglyceridů a HDL-cholesterolu odpovídá 6–7 mmol/l celkového cholesterolu). Situaci komplikuje fakt, že tato osoba byla informována o tom, že inhibitory 3-metyl 3-glutaryl CoA reduktázy (statiny) nejsou bezpečné, a proto statin zásadně brát nechce. Konkrétně si přečetla na internetu článek, který mimo jiné doslova (a zřejmě i pomocí doslovného překladu) uvádí: „... přesto se dnes exponovaní lidé mnohem nižšího věku dennodenně preparují statiny, samozřejmě s laskavým přispěním prodavačů v bílých pláštích, pardon, lékařů, protože drogy na této bázi jsou jen na

předpis“ [1]. Na rozdíl od autorů citovaného sdělení chceme v tomto článku prezentovat méně emotivní a více racionální přístup k léčbě dyslipidemie u asymptomatických a ke statinům odmítavých pacientů.

Vyšetření asymptomatické osoby s vyšší hladinou cholesterolu a averzí ke statinům

Prvním krokem je co nejpřesněji určení kardiovaskulárního rizika, tedy anamnéza, fyzikální vyšetření, spolehlivá laboratorní analýza případně další specifická vyšetření (schéma).

Anamnéza

I když uvedenou osobu považujeme za asymptomatickou, není zbytečné se opakovaně zeptat, zda při rychlejší chůzi, dobíhání prostředků hromadné dopravy a podobně necítí diskomfort v oblasti hrudníku. Někdy se překvapivě změní asymptomatická osoba v symptomatickou, tedy ve velmi vysokém riziku manifestace často fatální ASKVO. Dalším dotazem je zjištění rodinné anamnézy, kterou považujeme za jisté pozitivní při manifestaci ASKVO před 60. rokem věku u prvostupňových příbuzných, tedy rodičů a sourozenců; vzhledem ke zvyšujícímu se věku je doporučována hranice 65. roku věku. Dále je vhodné zjistit přítomnost ostatních rizikových faktorů – kouření, diabetes mellitus a hypertenze, případně vyloučit onemocnění, která mohou riziko i lipidogram vyšetřované osoby ovlivnit (porucha funkce štítné žlázy, systémová onemocnění včetně léčby kortikoidy, stav po aktino- nebo chemoterapii onkologických onemocnění a další).

Zcela zásadní je pokusit se zjistit dobu trvání dyslipidemie. Zde jde o dobu expozice vyšším hladinám aterogenních lipidů. Je jisté zásadní rozdíly mezi pacientem s genetikou poruchou projevující se vyššími hodnotami dyslipidemie již od dětského věku a ženou, u které se dyslipidemie objevila až po menopauze a trvá maximálně několik let. To má v 55 letech zásadní význam.

Fyzikální vyšetření

Fyzikální vyšetření nabízí poměrně chudé specifické nálezy. Kromě vzácněji se vyskytujících známek dyslipidemie typu

šlachových xantomů, xantelezmat víček a arcus lipoides corneae lze zachytit šelesty nad karotickými a femorálními arteriemi, případně v oblasti aortální chlopně nebo abdominální aorty jako známky postižení těchto oblastí. U většiny osob je nejčastějším nálezem centrální obezita, kterou lze velmi jednoduše stanovit podle obvodu pasu měřeným 5 cm nad pupeční jizvou obyčejným papírovým metrem. Pokud je větší než 80 cm u žen a 94 cm u mužů, není vhodné dále přibývat; pokud je větším než 88 cm a 102 cm, je vhodné ubrat. Kromě obvodu pasu, výšky a váhy je samozřejmě vhodné změřit krevní tlak (nejméně 2krát s časovým odstupem alespoň 1 minuty).

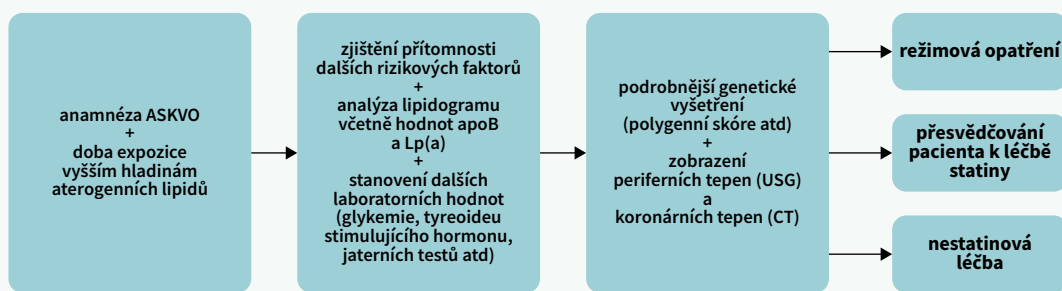
Laboratorní vyšetření

Zásadní je zhodnotit všechny složky lipidogramu – LDL-C, nonHDL-C, ideálně stanovit i koncentraci apolipoproteinu B a lipoprotein(a). Z jednoho náběru lze zjistit hodnoty glykemie, kyseliny močové, tyreoidu stimulujícího hormonu, jaterních testů a další laboratorní parametry dle klinického nálezu; tyto hodnoty nás mohou upozornit na sekundární příčinu dyslipidemie i další rizikové faktory. Do laboratorní diagnostiky lze zařadit genetické analýzy. V současnosti jsou diskutována polygenická riziková skóre [2]. Nejjednodušším, ale užitečným testem je v současné době stanovení polymorfismu genu *apoE*, protože nositelé homozygotní formy *ApoE2/2* mohou mít sklon k dysbetalipoproteinemii, velmi rizikové dyslipidemii vedoucí k ASKVO a ischemické chorobě dolních končetin [3], nicméně tato porucha je poměrně vzácná (frekvence přibližně 1 na 60 000 osob).

Zobrazovací metody

Zásadní výhodu zobrazení aterosklerózy představuje fakt, že vidíme kumulaci účinků rizikových faktorů v čase. Detekce změn na periferně probíhajících arteriích (především karotických, méně často na femorálních arteriích) pomocí duplexního ultrasonografického zobrazení je používána již řadu let. Tato metoda umožňuje hodnocení fokálních změn, zesílení cévní stěny, tedy především aterosklerotické pláty, které jsou zřejmě specifičtější, ale hůře standardizované. Určitým kompromisem je Belcarovo skóre [4], které je sice čas-

Schéma | Postup u pacienta s hodnotou T-C 6,5 mmol/l



ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění apoB – apolipoprotein B CT – výpočetní tomografie/Computed Tomography Lp(a) – lipoprotein a T-C celkový cholesterol/Total Cholesterol USG – ultrasonografie/UltraSonoGraphy

tečně zatíženo subjektivním hodnocením, ale i dle našich zkušeností má velice dobrou variabilitu, a tedy i klinickou použitelnost. Jsou však popisovány i mnohem sofistikovanější přístupy ke stanovení postižení karotických tepen [5]. Druhou nejvíce používanou metodou je stanovení kalciového skóre koronárních tepen výpočetní tomografií, které významně koreluje s následnými koronárními příhodami [6]. Jedná o zatím nejlépe standardizovanou metodu stanovení preklinických aterosklerotických změn. Jeho potenciální nevýhodou je expozice radioaktivnímu záření, ale radiační zátěž je velmi malá.

Zobrazovací metody mohou plnit dvě funkce, jednak upřesnit odhad rizika ASKVO, jednak demonstrovat rizikové osobě cévní poškození, a tím ji získat k lepší spolupráci. První přínos je, že pokud se při sonografickém vyšetření skutečně objeví pláty v karotické arterii či ve femorálních tepnách, dle jejich počtu [4,7] nebo sonografických charakteristik, je možné KV-riziko upřesnit. V případě hodnot kalciového skóre koronárních tepen nad 300 (Agatstonových) jednotek se jedná o velmi rizikovou osobu a měla by být léčena jako osoba s již přítomným ASKVO [8]. Druhým přínosem zobrazovacích metod je, že informace o přítomnosti plátů při sonografickém vyšetření karotických anebo femorálních tepen, nebo o vyšším kalciovém skóre koronárních tepen může vést k lepší spolupráci včetně souhlasu s léčbou statiny. Dle dosavadních studií v této oblasti se předpokládá, že zatímco do 55 let věku má vyšší výpovědní hodnotu zobrazení periferně probíhajících tepen ultrazvukem, nad 55 let převažuje přínos stanovení kalciového skóre koronárních tepen. Proto lze virtuální osobě z úvodu tohoto článku nabídnout vyšetření kalciového skóre a podrobně ji informovat o přínosech tohoto vyšetření i o menší radiační zátěži.

Postup na základě výše uvedených vyšetření

Nízké riziko nevyžadující farmakologickou intervenci

Pokud zjistíme velmi nízkou hodnotu rizika, tedy absenci ASKVO, dalších rizikových faktorů a absenci známek preklinické aterosklerózy, tedy v případě 55leté osoby kalciové skóre koronárních tepen od nulové hodnoty do přibližně hodnoty 100, lze prozatím zůstat u režimových opatření, případně doporučit nutraceutika (viz dále). U námi diskutované modelové osoby ve věku 55 let je nulové kalciové skóre skutečně spojeno s velmi dobrou prognózou. Z hlediska KV-rizika je nyní doporučována pescovegetariánská dieta [9], jejímž základem je středomořská dieta, jejíž efekt byl prokázán v randomizované, prospektivní studii Predimed [10] a která skutečně snížila významně výskyt KV-příhod. Přísnější, modifikovanou veganskou dietou, „Portfolio“ [11] je možné snížit aterogenní LDL-C i zánětlivé parametry, podobně jako střední dávky středně účinných statinů. U kuřáků jistě není možné vynechat důrazné doporučení k ukončení kouření.

Vysoké riziko vyžadující farmakologickou intervenci

U pacientů ve vysokém riziku je nutné zopakovat, že naprostá většina studií se statiny prokázala jasný a dlouhodobý efekt na redukcí KV-příhod a nevedla k většímu výskytu nežádoucích účinků a že se tedy jedná o stále nejúspěšnější skupinu léčiv k prevenci a léčbě aterosklerotického postižení [12]. Současně je třeba opět zdůraznit poslední doporučení odborných společností, které se touto problematikou dlouhodobě zabývají, případně jejich český souhrn a interpretaci [9] a tato doporučení podpořit zjištěnými cévními změnami typu kalciového skóre koronárních tepen.

Možnosti nestatinové terapie

Je-li ke snížení LDL-C a snížení rizika rozvoje ASKVO nutná farmakoterapie, můžeme dnes nabídnout pacientům i celou řadu možností nestatinové hypolipidemické léčby. Připomeňme, že statiny mají tvořit základ farmakoterapie a pro řadu nemocných jejich vynechání v kombinačních hypolipidemických režimech chybí a nemožní dosáhnout účinné kontroly dyslipidemie.

Nutraceutika

Schopnost ovlivňovat hladiny krevních lipidů má i řada látek vyskytujících se v potravinách. Jejich koncentrací a přípravou potravinových doplňků s jejich obsahem vznikají nutraceutika. Ta mohou představovat vhodný doplněk k dietě u osob s nízkým rizikem ASKVO a vyšší hladinou LDL-C. Hypolipidemický efekt nutraceutik nedosahuje účinnosti ani základních dávek statinů a většinou se pohybuje kolem 5–10 %. Výjimku reprezentuje extrakt z červené fermentované rýže obsahující monakolin K (chemicky identický s lovastatinem), u něž byl pozorován pokles LDL-C až o 21 % [13].

Ezetimib

Již dlouhou dobu používáme selektivní inhibitor absorpce cholesterolu z tenkého střeva ezetimib. Jde o nestatinovou léčbu, která má dokumentován účinky z řádně provedených studií [14]. Při použití v monoterapii ale efekt snížení absorpce cholesterolu ve střevě kompenzuje zvýšená endogenní produkce jaterní buňkou. V naší praxi nemůžeme potvrdit optimistické pozorování poklesu LDL-C při léčbě samotným ezetimibem o 17 % publikované v roce 2002 [15]. Pakliže není jaterní produkce cholesterolu tlumena alespoň malou dávkou statinu, většinou se při monoterapii ezetimibem nepodaří snížit hladiny LDL-C o > 10 %. Proto vítáme možnost kombinace ezetimibu s další nestatinovou léčbou.

Sekvestranty žlučových kyselin, resiny

Sekvestranty žlučových kyselin patří k nejbezpečnějším léčivům, neboť se nevstřebávají z trávicího traktu. Jsou spíše doplňkovým lékem ke statinům, případně se používají u dětí a žen ve fertilním věku. LDL-C snižují o 15–20 %, HDL-C zvyšují o 3–5 %, triglyceridy mají tendenci spíše zvyšovat. Nicméně jejich tolerance je velmi nízká (gastrointestinální obtíže).

Bempeoová kyselina

Poslední přírůstek do rodiny hypolipidemik je inhibitor kyselý citrát lyázy – enzymu katalyzujícího jeden z kroků biosyntézy cholesterolu v kaskádě reakcí nad HMG-CoA reduktázou. Kyselina bempeoová je podávána jako prolečivo a není aktivována jinde než v hepatocytech [16]. Proto je velmi dobře snášena i pacienty s anamnézou statinové intolerance. V kombinaci s ezetimibem poskytuje možnost snížení LDL-C až o 40 % [17]. Pro našeho modelového pacienta jde o ideální volbu. Kromě hypolipidemického účinku připomeňme dokumentaci účinku podávání kyseliny bempeoové na klinické ukazatele ve studii CLEAR OUTCOMES, v níž byl benefit nejmarkantnější u pacientů v primární prevenci [18].

Terapie ovlivňující PCSK9

Interference s aktivitou proprotein konvertázy subtilizin-kexin 9 (PCSK9) přináší výrazné snížení LDL-C. K dispozici zatím máme dvě varianty parenterálně podávané terapie – monoklonální protilátky a krátkou interferující RNA.

Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky proti PCSK9 používáme v Česku v praxi od roku 2018 a za tuto dobu jsme ověřili, že v podmínkách reálné klinické praxe platí výsledky rozsáhlých klinických studií s těmito léčivy [19]. Kromě poklesu LDL-C až o 60 % dochází při jejich podávání k příznivému ovlivnění dalších aterogenních lipoproteinů a, především, k poklesu rizika ASKVO. Léčba je velmi dobře snášena a nevyvolává svalové nežádoucí účinky. Podmínky úhrady omezují použití a náš modelový pacient by si terapii musel uhradit jako samoplátce.

Inklisiran

Podobné omezení platí i pro další anti-PCSK9 terapii – inkliširan. Jedná se o krátký 2řetězcový fragment RNA, po jehož subkutánním podání dochází k rychlému specifickému vychytání většiny podané látky v hepatocytu. Intracelulárně se od sebe řetězce RNA oddělují a v tzv. RISC-komplexu dochází k interakci mezi vodícím RNA-vláknem inkliširanu a mRNA pro PCSK9, čímž dojde k zabránění translace proteinu. Biologický efekt inkliširanu je mimořádně vytrvalý a umožňuje dávkování v intervalu 6 měsíců. Snížení LDL-C při terapii inkliširanem je menší než v případě monoklonálních protilátek, ale pravidelně vidáme snížení od 45–50 % [20]. Výhodou je také podávání v ordinacích, čímž je zaručena adherence a persistence k léčbě. Podmínky úhrady jsou velmi podobné s PCSK9 inhibitory a inkliširan by si tedy náš modelový pacient rovněž musel plně hradit.

Fibráty

Agonisty nitrojaderných receptorů PPAR-alfa – fibráty bychom u našeho pacienta s vysokou hladinou cholesterolu spíše nedoporučovali, ale do výčtu možné nestatinové farmakoterapie patří. V Česku ve studiích prokázal dominantní fenofibrát

vliv na výskyt nefatálních infarktů myokardu u pacientů s diabetes mellitus a jeho efekty se zdály být výraznější u osob se smíšenou dyslipidemií v kontextu inzulinové rezistence. Těžiště jejich použití vidíme u pacientů s významnou hypertriglyceridemií a v kombinaci se statinem [21]. Pro našeho modelového pacienta se doporučení podávání fenofibrátu jeví jako méně vhodné a od monoterapie fibrátem bychom v tomto konkrétním případě příznivé ovlivnění lipidogramu ani prognózy nečekali.

Možnost fixní kombinace statinu s antihypertenzní terapií

Pokud má riziková osoba i vyšší hodnotu krevního tlaku, což jí posouvá do vyššího rizika ASKVO, a zároveň nechce užívat statin pouze proto, že jí vadí nutnost užívat více tablet, má dobrý efekt i fixní kombinace s antihypertenzní terapií [22].

Závěr: stále nejdostupnější a nejověřenější jsou statiny

V současnosti máme to štěstí mít k dispozici poměrně rozsáhlý arzenál vyšetření, zahrnující kromě laboratorních a genetických metod i metody zobrazovací, které mohou jednak upřesnit riziko vyšetřovaných osob, jednak tyto osoby motivovat k větší spolupráci při léčbě a prevenci ASKVO. Současně máme data o nestatinových léčích, kterými můžeme také příznivě ovlivnit osud našich pacientů. Hlavním úkolem je o těchto skutečnostech přesvědčit i naše kolegy a pacienty. Nicméně přes všechny rozšiřující se možnosti ovlivnění lipidogramu a rizika ASKVO novými hypolipidemiky představují statiny nadále základ terapie s prokazatelným benefitem. Ačkoli „mediální obraz“ statinů často není dobrý, měli bychom našim pacientům pomoci tuto terapii první volby akceptovat. I při výskytu nežádoucích účinků lze většinou nalézt alternativní statin s uspokojivou tolerancí [23]. Důležité je pacienta náležitě (a často i opakovaně) poučit a posilovat jeho důvěru v tato osvědčená léčiva. Dnešní přístup, zejména v kontextu primární prevence, akcentuje při rozhodování o léčbě princip partnerství s pacientem, který má být aktivně zapojen do léčby. Tak lze pravděpodobně snížit počet pacientů, kteří odmítají terapii statinem i jenom vyzkoušet.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“) a Supported by the project National Institute for Research of Metabolic and Cardiovascular Diseases (Programme EXCELES, ID Project No. LX22NPO5104) – Funded by the European Union – Next Generation EU.

Literatura:

1. Podfuk s cholesterolem. Dostupné z WWW: <<https://www.celostnime-dicina.cz/podfuk-s-cholesterolem>>.
2. Fahed AC, Natarajan P. Clinical applications of polygenic risk score for coronary artery disease through the life course. *Atherosclerosis* 2023; 386: 117356. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117356>>.

3. Marais AD. Apolipoprotein E and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2021; 23(7): 34. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1007/s11883-021-00933-4](https://doi.org/10.1007/s11883-021-00933-4)>.
4. Griffin M, Nicolaidis AN, Belcaro G et al. Cardiovascular risk assessment using ultrasound: the value of arterial wall changes including the presence, severity and character of plaques. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32(5-6): 367-370. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1159/000073602](https://doi.org/10.1159/000073602)>.
5. Saba L, Antignani PL, Gupta A et al. International Union of Angiology (IUA) consensus paper on imaging strategies in atherosclerotic carotid artery imaging: From basic strategies to advanced approaches. *Atherosclerosis* 2022; 354: 23-40. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1014](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1014)>.
6. Cournot M, Bura A, Cambou JP et al. Arterial ultrasound screening as a tool for coronary risk assessment in asymptomatic men and women. *Angiology* 2012; 63(4): 282-288. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1177/0003319711414865](https://doi.org/10.1177/0003319711414865)>.
7. Griffin M, Nicolaidis A, Tyllis T et al. Carotid and femoral arterial wall changes and the prevalence of clinical cardiovascular disease. *Vasc Med* 2009; 14(3): 227-232. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1177/1358863X08101542](https://doi.org/10.1177/1358863X08101542)>.
8. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8(5): 579-596. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1016/j.jcmg.2015.02.006](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.02.006)>.
9. Vrablík M, Cífková R, Tuka V et al. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi 2021. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2022; 64(2): 165-211. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.33678/cor.2022.035](https://doi.org/10.33678/cor.2022.035)>.
10. Estruch R, Ros, E, Salas-Salvadó J et al. PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368(14): 1279-1290. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1056/NEJMoa1200303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303)>.
11. Keith M, Kuliszewski MA, Liao C, et al. A modified portfolio diet complements medical management to reduce cardiovascular risk factors in diabetic patients with coronary artery disease. *Clin Nutr* 2015; 34(3): 541-548. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1016/j.clnu.2014.06.010](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.06.010)>.
12. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M et al. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J* 2019; 210: 18-28. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1016/j.ahj.2018.12.007](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.007)>.
13. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev* 2017; 75(9): 731-767. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1093/nutrit/nux047](https://doi.org/10.1093/nutrit/nux047)>.
14. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA et al. IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137(15): 1571-1582. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950)>.
15. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90(10): 1092-1097. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1016/s0002-9149\(02\)02798-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02798-4)>.
16. Tůmová E, Vrablík M. Kyselina bempedoová v kontextu současných možností hypolipidemické léčby a výsledků studie CLEAR OUTCOMES. *AtheroRev* 2023; 8(2): 77-83.
17. Pella D. Význam nestatinových liekov pre znižovanie LDL-cholesterolu v manažmente veľmi vysokého a vysokého aterosklerotického kardiovaskulárneho rizika. *AtheroRev* 2023; 8(2): 77-83.
18. Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ et al. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. *JAMA* 2023; 330(2): 131-140. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1001/jama.2023.9696](https://doi.org/10.1001/jama.2023.9696)>.
19. Altschmiedová T, Todorovová V, Šnejdrová M et al. PCSK9 Inhibitors in Real-world Practice: Analysis of Data from 314 Patients and 2 Years of Experience in a Center of Preventive Cardiology. *Curr Atheroscler Rep* 2022; 24(5): 357-363. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1007/s11883-022-01008-8](https://doi.org/10.1007/s11883-022-01008-8)>.
20. Karásek D. Inklusiran – nový reprezentant biologické léčby dyslipidemie. *Klin Farmakol Farm* 2023; 37(3): 112-114.
21. Češka R, Vrablík M, Štulc T. Fibráty v roce 2018 – příběh pokračuje. *AtheroRev* 2018; 3(3): 161-168.
22. Agnello F, Finocchiaro S, Laudani C et al. A review of polypharmaceuticals for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Am Heart J* 2023; 266: 74-85. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1016/j.ahj.2023.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2023.08.012)>.
23. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24(10): 1057-1066. Dostupné z DOI: <[https://doi: 10.1016/j.numecd.2014.05.009](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.009)>.