proLékaře.cz | 25.11.2026

Novinky z predšpecifikovaných podskupinových analýz štúdie CLEAR-Outcomes

News from pre-specified subgroup analyzes of the CLEAR-Outcomes trial

Ľubomíra Fábryová[1,2,3,4]

[1]MetabolKLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, MED PED centrum, Bratislava
[2]Ústav výživy FOaZOŠ, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave
[3]Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Bratislava
[4]Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Inštitút prevencie a intervencie, Bratislava

✉ **doc. MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD., MPH** | lfabryova@metabolklinik.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 29. 2. 2024
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 22. 3. 2024

Abstrakt
Počet pacientov užívajúcich hypolipidemickú liečbu z roka na rok narastá. V celosvetovom meradle najčastejšie predpisovanými hypolipidemikami sú statíny, ktoré sa stali liekmi prvej línie, ako aj základným kameňom kombinovanej hypolipidemickej liečby. Suboptimálna adherencia ku hypolipidemickej liečbe je spojená so suboptimálnou kontrolou lipidového spektra, s nárastom kardiovaskulárnych ochorení a úmrtí, ako aj so zvyšujúcimi sa nákladmi na manažment liečby dyslipidémií a s ňou súvisiacich pridružených ochorení a komplikácií. Najčastejšou príčinou nonadherencie alebo prerušenia hypolipidemickej liečby býva svalová symptomatológia s následnou intoleranciou statínov, pre ktorú máme zadefinované presné postupy. Možnosťou pokračovania liečby je použitie kombinovanej hypolipidemickej liečby s použitím ezetimibu alebo kyseliny bempedoovej, prípadne ich fixných kombinácií. Recentne publikované predšpecifikované analýzy štúdie CLEAR-Outcomes dokázali, že kyselina bempedoová je účinná v redukcii ďalších (nasledujúcich) kardiovaskulárnych príhod, je účinná u pacientov s rôznymi stupňami poruchy tolerancie glukózy, bez zvýšenia rizika rozvoja novovzniknutého diabetes mellitus a môže byť bezpečne a efektívne použitá v kombinácii s ezetimibom u jedincov s intoleranciou statínov.

Kľúčové slová: ezetimib – kyselina bempedoová – predšpecifikované podskupinové analýzy – statínová intolerancia – štúdia CLEAR-Outcomes

Abstract
The number of patients using hypolipidemic treatment is increasing from year to year. On a global scale, the most frequently prescribed hypolipidemic drugs are statins, which have become first-line drugs as well as the cornerstone of combined hypolipidemic therapy. Suboptimal adherence to hypolipidemic treatment is associated with suboptimal control of the lipid spectrum, with an increase in cardiovascular disease and death, as well as with increasing costs for the management of dyslipidemia treatment and associated diseases and complications. The most common cause of non-adherence or interruption of hypolipidemic treatment is muscle symptomatology with subsequent statin intolerance, for which we have defined precise procedures. The possibility of continuing the treatment is the use of combined hypolipidemic treatment with the use of ezetimibe and/or bempedoic acid, or their fixed combinations. Recently published pre-specified analyzes of the CLEAR-Outcomes trial proved that bempedoic acid is effective in reducing further (subsequent) cardiovascular events, is effective in patients with various degrees of impaired glucose tolerance, without increasing the risk of developing new-onset diabetes mellitus and can be safely and effectively used in combination with ezetimibe in individuals with statin intolerance.

Key words: bempedoic acid – CLEAR-Outcomes trial – ezetimibe – pre-specified subgroup analysis – statin intolerance

Úvod

Počet pacientov užívajúcich hypolipidemickú liečbu z roka na rok narastá. V celosvetovom meradle najčastejšie predpisovanými hypolipidemikami sú statíny, ktoré sa stali liekmi prvej línie, ako aj základným kameňom kombinovanej hypolipidemickej liečby. Statíny patria do skupiny najviac skúma-

proLékaře.cz | 25.11.2026

ných a klinickými štúdiami, ako aj klinickou praxou preverených medikamentov. Rozsiahle údaje z medicíny založenej na dôkazoch (Evidence-Based Medicine – EBM) potvrdzujú vysokú efektivitu liečby statínmi (ako aj kombinovanej liečby statínmi s nestatínovými hypolipidemikami) v redukcii kardiocerebrovaskulárnej morbidity a mortality, ako aj celkovej mortality naprieč širokým spektrom pacientov v primárnej i sekundárnej prevencii [1–3].

Suboptimálna adherencia ku hypolipidemickej liečbe je spojená so suboptimálnou kontrolou lipidového spektra, s nárastom kardiovaskulárnych (KV) ochorení (KVO) a úmrtí, ako aj so zvyšujúcimi sa nákladmi na manažment liečby dyslipidémie a s ňou súvisiacich pridružených ochorení a komplikácií [4].

Príčinou suboptimálnej adherencie k hypolipidemickej liečbe je najčastejšie statínová intolerancia, ktorá zahŕňa nielen svalové ťažkosti, ale aj zvýšenie pečeňových enzýmov, alergické reakcie, alopéciu, poruchy kognitívnych funkcií, poruchy tolerancie glukózy, gastrointestinálne ťažkosti, nespavosť, artralgie, intoleranciu fyzickej námahy, depresie a únavu [5].

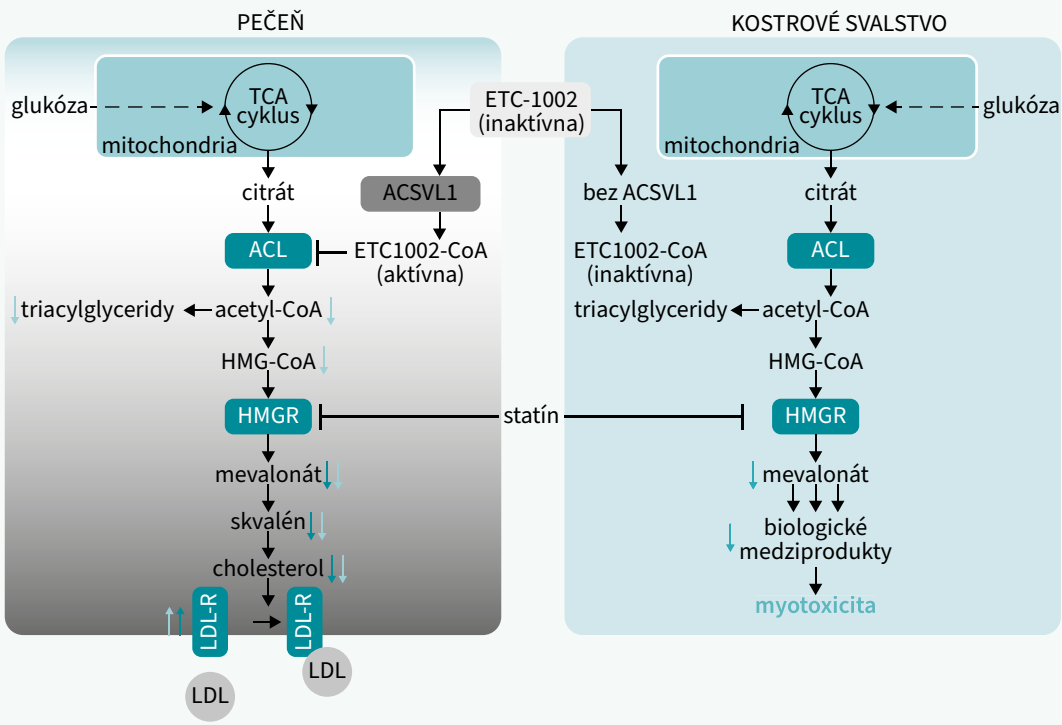
Najčastejšou príčinou nonadherencie alebo prerušenia hypolipidemickej liečby však býva svalová symptomatológia [6,7].

Systematické zhodnotenie výskytu možnej statínovej intolerancie je kritické pre udržanie adherencie k statínovej liečbe. Podrobná anamnéza nám pomôže určiť, či symptomatológia skutočne súvisí s intoleranciou statínov (myalgie alebo slabosť veľkých proximálnych svalových skupín). Musíme vylúčiť aj ostatné príčiny svalovej symptomatológie (hypotyreóza, deficit vitamínu D, fyzická námaha, liekové interakcie). Niektorí pacienti, napr. ženy alebo starší pacienti môžu byť vo vyššom riziku rozvoja myopatie súvisiacej s liečbou statínmi. Súčasťou zhodnotenia statínovej intolerancie by malo byť prerušenie statínovej liečby s jej následným znovu nasadením a verifikáciou rekurencie svalovej symptomatológie pri minimálne 2–3 rôznych statínoch metabolizovaných rôznou metabolickou cestou, s rozdielnou lipofilitou a jedným, ktorý je predpísaný v najnižšej odporúčanej dávke. Pokiaľ pacient netoleruje najnižšiu dávku rôznych statínov podávaných denne, môžeme použiť alternatívne dávkovanie statínov s dlhým polčasom (3-krát za týždeň alebo raz do týždňa). Pri pretrvávaní svalovej symptomatológie aj pri tomto dávkovaní je ďalším krokom použitie kombinovanej hypolipidemickej liečby s použitím ezetimibu alebo kyseliny bempedoovej (k dispozícii od 1. augusta 2023), prípadne ich fixných kombinácií [8].

Kyselina bempedoová

Kyselina bempedoová (KB) je malá molekula, ktorá znižuje hladinu cholesterolu tým, že inhibuje enzým ATP-citrát lyázu (ACL) v biosyntetickom reťazci nad HMG-CoA reduktázou. Ide o prvoliečivo (prodrug), ktoré je konvertované na aktívnu formu enzýmom acyl-CoA-syntáza 1 s veľmi dlhým

Schéma 1 | Mechanizmus účinku kyseliny bempedoovej. Upravené podľa [11]



ACL – ATP-citrát lyáza **ACSVL1** – Acyl-CoA-syntáza 1 **CoA** – Coenzyme A/koenzym A **ETC** – kyselina bempedoová **HMG** – 3-Hydroxy-3-Metyl-Glutaryl **HMGR** – 3-Hydroxy-3-Metyl-Glutaryl Reduktáza **LDL-R** – LDL-receptor **TCA** – TriCarboxylic Acid cycle/cyklus trikarboxylových kyselín

proLékaře.cz | 25.11.2026

reťazcom (ASCVL1). Tento enzým pôsobí takmer výlučne v pečeni a vo väčšine tkanív, ani vo svaloch sa nenachádza. Preto je kyselina bempedoová veľmi dobre tolerovaná, bez výskytu myopatií. Podobne ako pri statínoch následkom inhibície syntézy cholesterolu dochádza k up-regulácii LDL-receptorov, čo vedie k zníženiu hladín LDL-cholesterolu (LDL-C), schéma 1, [9,10,11].

Program klinických štúdií CLEAR

Účinnosť a bezpečnosť podávania kyseliny bempedoovej (KB) a kombinácie kyseliny bempedoovej s ezetimibom bola sledovaná v programe klinických štúdií CLEAR.

KB v monoterapii 180 mg denne viedla v 12. týždni po pridaní k stabilnej maximálne tolerovanej dávke hypolipidemickej terapie u pacientov s aterosklerózou podmieneným kardiovaskulárnym ochorením (ASKVO), u pacientov s heterozygótnou formou familiárnej hypercholesterolémie (FH) ku štatisticky významnej redukcii LDL-C o 17,4–18,1 %. V 2 štúdiách vykonaných u pacientov užívajúcich nízku dávku statínu alebo u pacientov s intoleranciou statínov bol pokles LDL-C 21,4–28,5 %. Podobná redukcia bola pozorovaná aj pre celkový cholesterol (Total Cholesterol – TC), non-HDL-cholesterol a apo B. Kombinácia KB s ezetimibom viedla u pacientov na maximálne tolerovanej dávke statínov v 12. týždni k 38 % redukcii LDL-C v porovnaní s placebom ($p < 0,001$).

Kombinácia kyseliny bempedoovej s ezetimibom v porovnaní s placebom viedla k štatisticky významnej redukci LDL-C oproti placebu v rozsahu 17,4–38,0 %.

Program CLEAR preukázal účinnosť KB v širokom spektre podskupín pacientov, vrátane pacientov s maximálne tolerovanými statínmi a inými perorálnymi hypolipidemikami, u diabetikov, pacientov s ASKVO, FH alebo intoleranciou statínov, schéma 2, [10,12,13].

Výsledky štúdie CLEAR-Outcomes

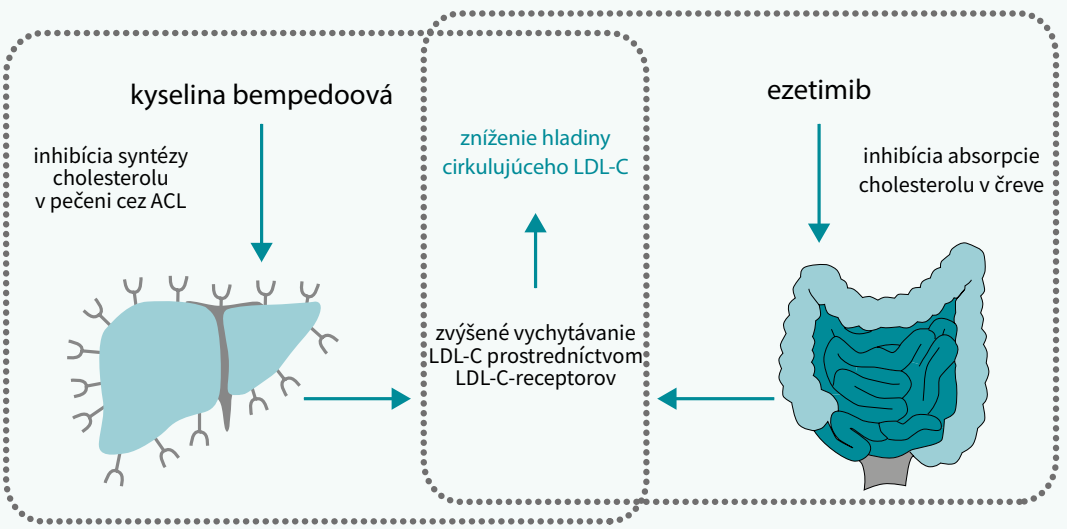
V roku 2023 boli publikované výsledky štúdie CLEAR-Outcomes, ktorá sledovala efekt liečby KB u pacientov s vysokým KV-rizikom, ktorí neužívali statín z dôvodu jeho intolerancie. Celkovo bolo randomizovaných 13 970 pacientov: 6 992 bolo zaradených do skupiny s KB a 6 978 do skupiny s placebom, medián trvania sledovania bol 40,6 mesiaca [14].

Primárny cieľ bol zložený zo 4 komponentov (4-zložkový MACE): úmrtie z KV-príčin, nefatálny infarkt myokardu (IM), nefatálna cievna mozgová príhoda (CMP) a koronárna revaskularizácia. Sekundárny cieľ bol zložený z 3 komponentov (3-zložkový MACE): úmrtie z KV-príčin, nefatálny infarkt IM, nefatálna CMP.

Pacienti na liečbe KB 180 mg denne dosiahli o 21,1 % nižšiu hladinu LDL-C (2,85 mmol/l) a mali o 13,3 % nižší výskyt primárneho endpointu (HR 0,87; 95% CI 0,79–0,96; P = 0,004) v porovnaní s pacientami na placebe. U pacientov s intoleranciou statínov bola liečba KB spojená s nižším rizikom závažných nežiaducich KV-príhod (smrť z KV-príčin, nefatálny IM, nefatálna CMP alebo koronárna revaskularizácia).

ATP-citrát lyáza nie je exprimovaná v kostrovom svale, preto nevedie k prejavom svalovej symptomatológie (myopatiám). Výskyt dny a cholelitiázy bol vyšší pri KB ako pri placebe (3,1 % oproti 2,1 % a 2,2 % oproti 1,2 %), rovnako ako aj malý nárast sérového kreatinínu, kyseliny močovej a hepatálnych enzýmov. Liečba KB bola dobre tolerovaná, so zriedkavým výskytom nežiaducich udalostí (NU) [15].

Schéma 2 | Mechanizmus ovplyvnenia dyslipidémie kombináciou kyseliny bempedoové s ezetimibom. Upravené podľa [12]



ACL – ATP-citrát lyáza

proLékaře.cz | 25.11.2026

Ďalšia zo štúdií sledovala podskupinu vysokorizikových statín-intolerantných pacientov v primárnej prevencii (n = 4 206). Primárnym cieľom bol čas od randomizácie po prvý výskyt ktorejkoľvek udalosti z vyššie popísaného 4-zložkového MACE. Liečba KB viedla oproti placebu k redukcii veľkých KV-príhod [16].

Nedávno boli prezentované a publikované výsledky zaujímavých predšpecifikovaných podskupinových analýz štúdie CLEAR-Outcomes.

Predšpecifikovaná analýza CLEAR-Outcomes zameraná na celkové KV-príhody

Veľké randomizované kardiovaskulárne štúdie (Cardio Vascular Outcomes Trial – CVOT) sú typicky zamerané na výskyt prvej KV-príhody, avšak pacienti môžu v priebehu štúdie prekonať aj ďalšie – následné KV príhody. Predšpecifikovaná analýza CLEAR-Outcomes skúmala impakt BK na celkovú incidenciu všetkých veľkých kardiovaskulárnych príhod (MACE). Po prvej príhode sa vyskytlo 915 nasledujúcich príhod z definovaného 4-zložkoveho MACE. Prvé KV-príhody (65,6 %) pozostávali z KV-úmrtí (24,4 %), nefatálnych IM (29,3 %), nefatálnych CMP (13,5 %) a koronárnych revaskularizácií (32,8 %). Nasledujúce príhody (34,4 %) pozostávali najmä z koronárnej revaskularizácie (69,4 %) a v nižšom percentuálnom zastúpení nefatálnych IM (14,3 %), KV-úmrtí (10,9 %)a nefatálnych CMP (5,4 %).

Efekt BK na prvý výskyt 4-zložkového MACE (HR 0,80; 95% CI 0,72–0,89) sa rozšíril aj na nasledujúce udalosti. Počet nasledujúcich udalostí sa u pacientov liečených BK vyskytol oveľa menej často v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo (HR 0,52; CI 0,31–0,88). Efekt BK na prvý výskyt 4-zložkového MACE môžeme na základe údajov z uvedenej podskupinovej analýzy rozšíriť aj na nasledujúce príhody s 20 % redukciou celkového 4-zložkového MACE [17].

Predšpecifikovaná analýza CLEAR-Outcomes u pacientov s rôznymi stupňami poruchy tolerancie glukózy

Výskyt diabetes mellitus 2. typu (DM2T) celosvetovo narastá, v roku 2021 bol odhadovaný počet pacientov s DM2T 529 miliónov a súčasné odhady hovoria o náraste do roku 2050 až na 1,3 miliardy. Prítomnosť diabetes mellitus zdvojnásobuje riziko rozvoja srdcovocievnych ochorení, skracuje život a zvyšuje úmrtnosť na KV-ochorenia. Redukcia LDL-C vedie k zníženiu KVO u diabetikov v primárnej prevencii, pričom aj v tejto populácii sú statíny prvolíniovou farmakoterapiou. Liečba statínmi vedie k nárastu glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) v závislosti od dávky a aj k nárastu novovzniknutého DM2T [18,19].

Randomizované štúdie 3. fázy klinického skúšania s KB však ukázali, že liečba bola spojená so zlepšením HbA_{1c} a nižším rizikom rozvoja novovzniknutého DM2T, avšak tieto štúdie boli krátkotrvajúce (12–52 týždňov). Recentne boli publikované výsledky predšpecifikovanej analýzy, pochádzajúce zo štúdie CLEAR Outcomes, ktoré zhodnotili riziko rozvoja novovzniknutého DM a zvýšenia HbA_{1c} u pacientov nediabetikov, prediabetikov a diabetikov.

Do štúdie CLEAR-Outcomes (n = 13 970) bolo zaradených 6 373 (45,6 %) pacientov s DM, 5 796 (41,5 %) s prediabetom a 1 801 (12,9 %) nediabetikov. Počas mediánu 3,4 rokov dosiahli pacienti s DM pri liečbe KB významné relatívne a absolútne zníženie KV rizika v 4-bodovom MACE (HR 0,83; 95 % IS 0,72–0,95; absolútne zníženie rizika o 2,4 %) v porovnaní s placebom, bez štatistického dôkazu modifikácie účinku naprieč všetkými „glykemickými" skupinami (nediabetici, prediabetici, diabetici). Podiel pacientov, u ktorých sa rozvinul novovzniknutý DM, bol podobný v skupine s KB aj placebom (429 z 3 848 (11,1 %) na liečbe KB oproti 433 z 3 749 (11,5 %) na liečbe placebom (HR 0,95; 95 % IS 0,83–1,09). Koncentrácie HbA_{1c} v 12. mesiaci a na konci štúdie boli podobné medzi pacientami s prediabetom a normoglykémiu. Po 6-mesačnej liečbe KB došlo k redukcii LDL-cholesterolu aj hs-CRP vo všetkých skupinách (diabetici, prediabetici, nediabetici), všetci $p < 0,001$.

U pacientov s DM znižuje kyselina bempedoová LDL-cholesterol, vysoko senzitívny C reaktívny proteín (hs-CRP) a riziko kardiovaskulárnych príhod [20]. U pacientov nediabetikov liečených kyselinou bempedoovou nebol vyšší výskyt novovzniknutého DM a nedošlo ani k zhoršeniu HbA_{1c}. Účinnosť a kardiometabolický bezpečnostný profil poskytuje klinickú možnosť využiť túto liečbu tak pre diabetikov ako aj nediabetikov [21].

Predšpecifikovaná analýza CLEAR-Outcomes zameraná na pacientov užívajúcich ezetimib

Do štúdie CLEAR-Outcomes bolo zaradených 1 612 pacientov (11,5 %) užívajúcich aj ezetimib s mediánom sledovania 3,4 roka [15]. V predšpecifikovanej podskupinovej analýze u 1 612 pacientov na pozadí ezetimibu po pridaní BK došlo k podobnej redukcii LDL-C ako v základnej štúdii. Tak isto aj vplyv na redukciu MACE u pacientov s/bez základného použitia ezetimibu boli podobné. 4-zložkový MACE sa vyskytol u 261 a 3-zložkový MACE u 160 pacientov. Liečba BK viedla k podobnej redukcii 4-zložkového a 3-zložkového MACE, nezávisle od vstupného použitia ezetimibu. Liečba BK bola dobre tolerovaná a efektívna pri použití v kombinácii s ezetimibom [22].

Záver

Z roka na rok narastá počet pacientov užívajúcich hypolipidemickú liečbu, najčastejšie predpisovanými hypolipidemikami na Slovensku sú statíny. Napriek bezpečnosti tejto liečby nárast preskripcie vedie aj k nárastu výskytu možných nežiaducich udalostí. Z nich sa najčastejšie vyskytujú statínmi indukované svalové ťažkosti. Musíme si uvedomiť, že bezdôvodným vysadením indikovanej hypolipidemickej liečby zvyšujeme u našich pacientov riziko rozvoja kardiocerebrovaskulárnych komplikácií. Možnosťou voľby pre pacientov so statínovou intoleranciou je použitie nižších tolerovateľných dávok statínu a pridanie alebo prechod na terapiu ezetimibom alebo kyselinou bempedoovou (aj ich

proLékaře.cz | 25.11.2026

fixných kombinácií), samozrejme s rešpektovaním indikačných obmedzení.

Recentne publikované predšpecifikované analýzy štúdie CLEAR-Outcomes dokázali, že kyselina bempedoová je účinná v redukcii ďalších (nasledujúcich) KV-príhod, je účinná u pacientov s rôznymi stupňami poruchy tolerancie glukózy, bez zvýšenia rizika rozvoja novovzniknutého DM a môže byť bezpečne a efektívne použitá v kombinácii s ezetimibom u jedincov s intoleranciou statínov.

Literatúra

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2020; 41(1): 111–188. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>. Erratum et Corrigendum: 2019 ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41(44): 4255. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz826>.

2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42(34): 3227–3337. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>. Erratum: Eur Heart J 2022; 43(42): 4468. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac458>.

3. Marx N, Federici M, Schütt K et al. [ESC Scientific Document Group]. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J 2023; 44(39): 4043–4140. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>. Erratum: Eur Heart J 2023; 44(48): 5060. Dostupné u DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad774>. Erratum: Eur Heart J 2024; 45(7): 518. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad857>.

4. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. Eur Heart J 2016 Mar; 37(11): 908–916. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv641>.

5. Jacobson TA, Cheeley MK, Jones PH et al. The statin adverse treatment experience survey: experience of patients reporting side effects of statin therapy. J Clin Lipidol 2019; 13(3): 415–424. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2019.04.011>.

6. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. Eur Heart J 2015; 36(17): 1012–1022. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>.

7. Li JJ, Liu HH, Wu NQ et al. Statin intolerance: an updated, narrative review mainly focusing on muscle adverse effects. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2020; 16(9): 837–851. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1802426>.

8. Fábryová Ľ. Manažment pacienta so statínovou intoleranciou v ambulancii všeobecného lekára. Všeobec Lék 2023; 2(2): 73–78.

9. Gažová A. Kyselina bempedoová – liečivo ovplyvňujúce dyslipidémiu zatiaľ nepoužívaným mechanizmom účinku. Nové Lieky 2023; (Suppl 2): 9–12.

10. Soška V, Kyselák O. Kyselina bempedová – nový lék ke snižování hladiny LDL-cholesterolu. AtheroRev 2022; 7(3): 147–151.

11. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA et al. Liver specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. Nat Commun 2016; 28(7):13457. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms13457>.

12. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. Eur J Prev Cardiol 2020; 27(6): 593–603. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2047487319864671>.

13. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL et al. Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice. Cardiovasc Drugs Ther 2021; 35(4): 853–864. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-021-07147-5>. Erratum: Cardiovasc Drugs Ther 2021; 35(4): 865. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-021-07188-w>.

14. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. Am Heart J 2021; 235: 104–112. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.060>.

15. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al. CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med 2023; 388(15): 1353–1364. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>.

16. 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: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.9696>.

17. Nicholls SJ. Impact of Bempedoic Acid on Total Cardiovascular Events: Pre-Specified Analysis of the CLEAR Outcomes Study. Presented on 26 August as a late-breaker oral presentation at ESC 2023, Amsterdam, Netherlands.

18. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010; 375(9716): 735–742. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6>.

19. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011; 305(24): 2556–2564. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.860>.

20. Ridker PM, Lei L, Louie MJ et al. [CLEAR Outcomes Investigators]. Inflammation and Cholesterol as Predictors of Cardiovascular Events Among 13 970 Contemporary High-Risk Patients With Statin Intolerance. Circulation 2024; 149(1): 28–35. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066213>.

21. Ray KK, Nicholls SJ, Li N et al. CLEAR OUTCOMES Committees and Investigators. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2024; 12(1): 19–28. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00316-9>.

22. Laffin LJ, Brennan D, Mason D et al. Background Ezetimibe Use Among Participants in the CLEAR Outcomes Trial. Poster ID: 316 presented at the American Society for Preventive Cardiology (ASPC) Congress – 21st-23rd July 2023.