

# Prečo je dôležité upraviť hladinu sérového cholesterolu po vykonaní perkutánnej koronárnej intervencie

## Why we need to improve serum levels of cholesterol after percutaneous coronary intervention

Ján Murín<sup>1</sup>, Jozef Bulas<sup>1</sup>, Martin Wawruch<sup>2</sup>, Alexander Klabník<sup>4</sup>, Ľudovít Gašpar<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

<sup>2</sup>Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave

<sup>3</sup>Fakulta zdravotníckych vied Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave

<sup>4</sup>Kardiologická ambulancia, Oravská poliklinika Námestovo

✉ prof. MUDr. Ján Murín, CSc. | | jan.murin@gmail.com | www.fmed.uniba.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 26. 11. 2020

Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii | Accepted 13. 1. 2021

### Abstrakt

Perkutánná koronárna intervencia (PKI) sa využíva často v liečbe pacientov s ischemickou chorobou srdca, obvykle pri akútnom koronárnom syndróme. Po zákroku PKI ostávajú však pacienti naďalej vo vysokom riziku vývoja kardiovaskulárnych (KV) príhod. Lepšia kontrola sérových hladín LDL-C zlepšuje prognózu po PKI, ale praktické guidelines nemajú špecifické odporúčenia ako a kedy u týchto chorých upravovať sérové LDL-C hladiny. Cieľom štúdie bolo vyhodnotiť testovanie sérových hladín LDL-C po výkone PKI a zhodnotiť asociáciu medzi sérovými hladinami LDL-C a výskytom KV-príhod v dlhodobom režime po PKI. V období 10/2011–12/2014 v Ontáriu vytvorili register pacientov, ktorí podstúpili zákrok PKI. Pacientov, ktorým zhodnotili LDL-C hladinu v sére do 6 mesiacov od zákroku PKI, rozdelili do 3 podskupín: < 1,81 mmol/l, 1,81–2,58 mmol/l a ≥ 2,58 mmol/l. Primárnym zloženým endpointom boli výskyt KV-mortality, infarktu myokardu, koronárnej revaskularizácie a cievej mozgovej príhody v období do decembra 2016. Medzi 47 884 zahrnutými pacientami malo 52 % z nich analyzovanú sérovú hladinu LDL-C a 57 % malo túto LDL-C hladinu < 1,81 mmol/l. V priebehu 3,2 rokov (medián) sledovania pacientov bol výskyt KV-príhod 55,2/1 000 paciento-rokov v podskupine s LDL-C < 1,81 mmol/l, v podskupine s LDL-C 1,81–2,58 mmol/l bol 60,3/1000 paciento-rokov a v podskupine s LDL-C ≥ 2,58 mmol/l bol 94/1000 paciento-rokov. A relatívne riziká (RR) oproti prvej podskupine chorých boli v druhej podskupine 1,17 a v tretej podskupine 1,78. Vyššie sérové hladiny LDL-C asociujú s nárastom výskytu KV-príhod po PKI. Treba preto zlepšovať cholesterolový manažment po PKI.

**Kľúčové slová:** ischemická choroba srdca – liečba cholesterolémie – perkutánna koronárna intervencia – sérové hladiny cholesterolu

### Abstract

Percutaneous coronary intervention (PCI) is used frequently as a treatment for patients with ischemic heart disease (IHD), mostly during acute coronary syndrome. After PCIs patients still remain at high risk of developing late cardiovascular (CV) events. Although controlling LDL-C may improve outcomes after PCI, practice guidelines do not have specific recommendations on LDL-C management for this subgroup of patients. The aim of the study was to evaluate LDL-C testing and levels after PCI and to assess the association between serum levels of LDL-C and longer-term CV events after PCI. From 10/2011 – 12/2014 in Ontario all patients who received their first PCI were included into registry. Patients who had LDL-C measurement within 6 months after PCI were categorized as: < 1.81 mmol/l, 1.81–2.58 mmol/l and ≥ 2.58 mmol/l. The primary composite outcome was CV death, myocardial infarction, coronary revascularization and stroke through december 2016. Among 47 884 included patients, 52 % had LDL-C measured within 6 months of PCI and 57 % had LDL-C < 1.81 mmol/l. After a median 3.2 years the rates of CV events were 55.2/1000 person-years for LDL-C < 1.81 mmol/l subgroup, 60.3/1000 person-years for 1.81–

2.58 mmol/l subgroup and 94/1000 person-years for  $\geq 2.58$  mmol/l subgroup, with hazard ratios 1.17 (2<sup>nd</sup> subgroup) and 1.78 (3<sup>rd</sup> subgroup) when compared to 1st subgroup of LDL-C. Conclusion: higher levels of LDL-C were associated with an increase of late CV events after PCI. We should improve cholesterol management after PCI.

**Key words:** cholesterol levels – ischemic heart disease – percutaneous coronary intervention – treatment of cholesterol levels

## Úvod

Perkutánna koronárna intervencia (PKI) sa užíva pomerne často ako významný liečebný prístup u chorých s ischemickou (koronárnou) chorobou srdca (ICHS). Napriek významným technickým intervenčným zlepšeniam a i pokrokom v prídatoj medikamentóznej (antitrombotickej) liečbe sú však títo pacienti stále veľmi rizikovní pre výskyt kardiovaskulárnych (KV) príhod v dlhodobom časovom období po zákroku. Údaje z registra CathPCI preukazujú, že jeden zo šiestich takto liečených pacientov utrpí veľkú KV-príhodu do roka od liečebnej PKI-procedúry [1,2]. V oblasti výkonu PKI a antitrombotickej okamžitej liečby sa udialo veľa pozitívnych liečebných prístupov, ale je potrebné vyplniť aj medzeru v liečebnom prístupe po zákroku a po prepustení pacienta domov. Viaceré údaje, hlavne z registrov z nedávnej minulosti, preukázali, že treba optimalizovať i prístup k (dlhodobej) liečbe dyslipidémie, osobitne k úprave sérového cholesterolu.

Treba opätovne pripomenúť štúdiu z minulosti, ktoré jasne preukázali asociáciu medzi nízkou sérovou hladinou LDL-cholesterolu (LDL-C) a lepšou prognózou chorých s ICHS [3,4]. Avšak v klinických štúdiách zameraných na revaskularizáciu pacientov a súčasne na optimálnu následnú medikamentóznú liečbu sa trochu pozabudlo na dôslednú úpravu sérových hladín LDL-C [5]. Aj observačné štúdie preukázali nedostatočnú kontrolu sérovej hladiny LDL-C v klinickej praxi, preukázali nedobrá adhérenciu chorých k statínovej liečbe, preukázali nedostatočné užívanie silných statínov (atorvastatín, rosuvastatín) u vysoko rizikových pacientov s ICHS, a to napriek publikovaným odporúčaniam [6–8]. A u pacientov, ktorí podstúpili PKI pre ICHS, sa môže stať, že po zákroku už nemajú angínózne ťažkosti a mohli by sa tak domnievať, že ďalšiu liečbu nepotrebujú (teda ani hypolipidemickú). A viaceré praktické odporúčania (k liečbe hypolipidemickej) nenašepkávajú, kedy po PKI treba kontrolovať sérové lipidy a kedy treba nasadiť hypolipidemickú liečbu a aké majú byť jej ciele (t. j. optimálne sérové hladiny LDL-C po PKI) [9–11].

Nedávno Sud et al 2020 [12] zhodnotili výsledky populačnej štúdie v reálnej klinickej praxi, ktorá analyzovala hladiny sérových lipidov (aj LDL-C) u chorých, ktorí podstúpili PKI, a tiež analyzovali vzťah medzi hladinami LDL-C v sére chorých a výskytom následných KV-príhod v období po výkone PKI.

## Charakteristika CorHealth Ontario registra

Ide o klinický register z oblasti Ontária v Kanade, ktorý znamená prospektívne klinické a procedurálne (PKI) údaje všetkých pacientov, ktorí postupujú invazívne kardiálne pro-

cedúry v 19 regionálnych centrách, slúžiacich oblasti so 14,6 mil. rezidentov.

V tejto analýze ide o kohortu pacientov, ktorí podstúpili PKI-procedúru v období 10/2011–9/2014. Zahrnuli iba pacientov po prvej PKI procedúre, a vyradili zo zaradenia polymorbídne osoby s pravdepodobne krátkym dožitím (ktorých vylúčili mnohí autori aj v minulosti zo zaradenia do klinických štúdií s hypolipidemickou liečbou). Boli to osoby s ťažkým srdcovým zlyhávaním (ejekčná frakcia < 20 %), osoby s ťažkou chronickou obličkovou chorobou (s GF – glomerulárnou filtráciou < 30 ml/min), osoby po hemoragickej mozgovej príhode, osoby s ťažkým pečevným ochorením, osoby s demenciou, s anamnézou onkologického ochorenia, osoby po orgánovej transplantácii a tiež veľmi „krehkých pacientov“. Nakoniec vyradili i osoby s ťažkou triacylglyceridmiou ( $\geq 400$  mg/dl) lebo by to ovplyvňovalo i sérové hodnoty LDL-C.

Hlavným cieľom tejto analýzy bolo pozbierať prvé hodnoty sérového LDL-C po výkone PKI, a to v časovom intervale do 6 mesiacov od procedúry. Vylúčili hodnoty LDL-C získané u pacienta v čase KV-príhody, nakoľko tieto bývajú KV-príhodou ovplyvnené. V tejto oblasti klinickej praxe nie je dostupný v provincii Ontário jasný protokol o hypolipidemickej liečbe chorých po výkone PKI, ale pacienti sú po PKI obvykle kontrolovaní špecialistami, a tí rozhodujú, kedy treba kontrolovať sérové lipidy po PKI a tiež rozhodujú i o následnej hypolipidemickej liečbe [13]. Autori tejto analýzy kategorizovali zaradených pacientov do 3 podskupín podľa sérovej hladiny LDL-C: 1. podskupina s hodnotou < 1,81 mmol/l (70 mg/dl), 2. podskupina s hodnotami 1,81–2,58 mmol/l (70–100 mg/dl) a 3. podskupina s hodnotou > 2,58 mmol/l (100 mg/dl), pričom vychádzali z údajov praktických odporúčaní [14,15].

Súčasne sa zhodnocoval a registroval i výskyt KV-príhod po PKI, tzv. veľké príhody: KV-úmrť, hospitalizácia pre infarkt myokardu alebo pre cievnú mozgovú príhodu či pre koronárnu revaskularizáciu. Výskyt spomenutých veľkých KV-príhod po PKI sa analyzoval časovo až od prvej kontroly sérovej hladiny LDL-C. Spomenuté príhody sa analyzovali nielen pospolu (ako klastery), ale i zvlášť – a to vo vzťahu k sérovým hladinám LDL-C u pacienta.

## Výsledky registra CorHealth v Ontário

Kohorta zaradených pacientov: spolu našli 69 039 chorých po PKI z daného obdobia, ale po vyradení „nezaraditeľných“ pacientov ich ostalo nakoniec 47 884 – no a z nich len u 24 931 pacientov (t. j. u 52 %) sa uskutočnilo do 6 mesiacov po PKI prvé vyšetrenie sérovej hladiny LDL-C (o nich ďalej autori referujú).

Vstupné charakteristiky zaradených: medián veku (63 rokov), proporcia žien (27 %), výskyt akútneho koronárneho syndrómu v čase PKI (62 %). Medián doby do získania prvej hodnoty LDL-C v sére (po výkone PKI) bol 45 dní (18–88 dní) a medián hodnoty LDL-C v sére bol 1,68 mmol/l (65 mg/dl) s rozsahom 1,32–2,20 mmol/l (51–85 mg/dl). Rozdelenie súboru podľa sérovej hladiny LDL-C realizovanej do 6 mesiacov od PKI: 1. v podskupine s hladinou LDL-C > 1,81 mmol/l (70 mg/dl) bolo 14 293 (57 %) pacientov, 2. v podskupine s hodnotou LDL-C medzi 1,81 – 2,58 mmol/l (70–100 mg/dl) bolo 6 880 (28 %) pacientov a 3. v podskupine s hodnotou LDL-C  $\geq$  2,58 mmol/l (100 mg/dl) bolo 3 758 (15 %) pacientov. Pacienti s hodnotou sérového LDL-C < 1,81 mmol/l (70 mg/dl) boli starší (64 rokov vs 60 rokov, rozdiel významný) a tiež mali vyšší výskyt KV-komorbidity ako prekonaný infarkt myokardu (41 % vs 29 %), hypertenziu (66 % vs 56 %) alebo diabetes (30 % vs 18 %) oproti pacientom v podskupine s LDL-C  $\geq$  2,58 mmol/l (100 mg/dl).

Preskripcia statínov bola k dispozícii v tomto projekte (registre) u 10 622 pacientov starších ako 65 rokov: statíny boli predpísané u 87 % pacientov v podskupine s hodnotami LDL-C v sére < 1,81 mmol/l (70 mg/dl); statíny boli predpísané u 75 % pacientov v podskupine s LDL-C v sére 1,81–2,58 mmol/l (70–100 mg/dl), ale len u 34 % pacientov s hodnotami LDL-C v sére  $\geq$  2,58 mmol/l (100 mg/dl). A predpis tzv. silných statínov (v rovnakom poradí podskupín s LDL-C v sére) bol nasledovný: 59 % chorých, 41 % chorých a 13 % chorých (rozdiele významné). Preskripcia ezetimibu bola nasledovná (doplňok k liečbe statínom): 1. podskupina 6 % chorých, 2. podskupina 7 % chorých a 3. podskupina 9 % chorých. A podobné trendy v „používaní“ tzv. EBM (Evidence Based Medicine) liečby boli i pre antiagreganciu, pre blokátory renín-angiotenzín-aldosterónového systému a pre betablokátory. Najnižšie užívanie statínov bolo u pacientov s hodnotou sérového LDL-C  $\geq$  2,58 mmol/l (100 mg/dl), a to v 3. mesiaci po výkone PKI.

Asociácia medzi kategóriami pacientov podľa sérových hodnôt LDL-C a výskytom veľkých KV-príhod po výkone PKI: po období (medián) 3,17 rokov sledovania pacientov bol výskyt veľkých KV-príhod u 4 660 pacientov (proporčne 18,7 % zo všetkých). Výskyt týchto príhod bol 55,2/1 000 osobo-rokov u pacientov v podskupine s LDL-C v sére < 1,81 mmol/l (70 mg/dl), v podskupine s LDL-C v sére 1,81–2,58 mmol/l (70–100 mg/dl) to bolo 60,3/1 000 osobo-rokov a v podskupine s LDL-C v sére  $\geq$  2,58 mmol/l (100 mg/dl) to bolo až 94/1 000 osobo-rokov u pacientov. A relatívne riziko (RR) bolo (oproti podskupine osôb s LDL-C < 1,81 mmol/l ev. 70 mg/dl) v druhej podskupine osôb (s LDL-C 1,81–2,58 mmol/l ev. 70–100 mg/dl) s hodnotou 1,17 (95% CI: 1,09–1,26) a v tretej podskupine to bolo (s LDL-C v sére  $\geq$  2,58 mmol/l ev. 100 mg/dl) s hodnotou 1,78 (95% CI: 1,64–1,94). Podobné trendy boli i pre dlhšie kardiovaskulárne ochorenia (KVO) v asociácii so vzostupom sérových hladín LDL-C: pre KV-úmrtnie bolo RR v 3. podskupine (LDL-C  $\geq$  2,58 mmol/l ev. 100 mg/dl) oproti 1. podskupine s LDL-C < 1,81 mmol/l ev. 70 mg/dl) v hodnote 1,33 (95% CI: 1,05–1,68). Pre výskyt infarktu myokardu

bolo RR 2,18 (95% CI: 1,89–2,50), pre koronárnu revaskularizáciu bolo RR 1,73 (95% CI: 1,57–1,90) a pre výskyt cievnych mozgových príhod bolo RR 1,36 (95% CI: 0,97–1,93).

Ďalšia analýza vzťahu hladiny LDL-C v sére k výskytu veľkých KV-príhod preukázala, že tento vzťah bol lineárny, pokiaľ išlo o rozsah LDL-C 1,81–5,17 (70–200 mg/l) a prepočet (analýza) ukázal, že „každý vzostup sérového LDL-C o 0,25 mmol/l (10 mg/dl) asocioval s 1,6 % vyššou incidenciou veľkých KV-príhod“ v období sledovania 3 rokov. Tento vzťah (asociácia) medzi LDL-C v sére a výskytom veľkých KV-príhod nebol modifikovaný vekom (> 65 r a  $\leq$  65 r), ani statínovou liečbou v podskupine > 65 rokov, bol však modifikovaný typom KVO, pri ktorom realizovali PKI – v prípade akútneho koronárneho syndrómu u pacientov v pásme sérového LDL-C  $\geq$  2,58 mmol/l (100 mg/dl) bolo RR (pre výskyt veľkých KV-príhod) oproti pacientom v pásme sérového cholesterolu < 1,81 mmol/l (70 mg/dl) v hodnote 1,93 (95% CI: 1,74–2,14) a v prípade PKI pre stabilnú anginu pectoris bolo RR len 1,39 (95% CI: 1,19–1,61). Autori ešte pridali informáciu o vzťahu medzi hodnotami sérového LDL-C v období 3 mesiacov po PKI a výskytom následných veľkých KV-príhod, hoci tento súbor bol počtom menší ako ten predošlý (do 6 mesiacov od PKI). A analýza preukázala podobný vzťah ako pri analýze LDL-C po 6 mesiacoch od PKI.

### Komentár k výsledkom a posolstvo metaanalýzy

U pacientov, ktorí pre KVO (ICHHS) podstúpili PKI, len asi u polovice z nich (52 %) bol do 6 mesiacov od zákroku analyzovaný sérový LDL-C. A u testovaných osôb len polovica (57 %) mala optimálnu hodnotu LDL-C podľa odporúčaní, t. j. < 1,81 mmol/l (70 mg/dl). Pacienti s vyššou sérovou hladinou LDL-C po PKI mali podstatne vyšší výskyt následných KV-príhod – hlavne v podskupine s LDL-C v sére  $\geq$  2,58 mmol/l (100 mg/dl) a týkalo sa to incidencie KV-mortality, infarktu myokardu i koronárnej revaskularizácie. Možno sa domnievať, že kontrola LDL-C v sére po vykonaní PKI, napr. v období 3–6 mesiacov, by viedla k správnej liečbe statínmi u väčšiny pacientov, a prispelo by to k lepšej prognóze pacientov.

Nedávne klinické štúdie sa nevenovali hladinám sérového LDL-C u pacientov po PKI procedúre. Isté observačné štúdie u chorých s ICHHS preukazovali suboptimálnu kontrolu sérových hladín LDL-C v klinickej praxi [7,8,16,17]. Databáza v USA [18] preukázala u vysoko-rizikových pacientov s ICHHS skutočnosť, že až 80 % pacientov malo LDL-C sérové hladiny > 1,81 mmol/l (70 mg/dl) pri statínovej liečbe a v Európskej štúdii [7] to bolo podobné. Tiež málo sa využívala liečba tzv. silnými (atorvastatín, rosuvastatín) statínmi. Takže posolstvom uvedenej metaanalýzy je tá istá skutočnosť – ale je tu iste i nádej, že prognózu chorých po PKI vieme v budúcnosti významne zlepšiť.

Veď len 43 % pacientov po PKI malo dobrú kontrolu (< 1,81 mmol/l ev. 70 mg/dl) sérovej hladiny LDL-C, ďalej mnohí pacienti (48 %) vôbec sérovú hodnotu do 6 mesiacov po PKI nemali ani určenú (kontrolovanú), u podskupiny star-

ších pacientov ( $\geq 65$  rokov) len 48 % chorých bolo na liečbe silnými statínmi a 22 % chorých žiadnu statínovú liečbu ani nedostalo. Vážnym zistením je i skutočnosť, že u chorých s vyššími sérovými hladinami LDL-C sa menej využívala i ostatná „liečba sekundárnej KV-prevenencie“ (antiagregačná, antihypertenzívna a pod).

Pritom odporúčania pre prevenciu/liečbu kardiovaskulárnych aterosklerotických ochorení jasne hovoria, že po infarkte myokardu, po cievej mozgovej príhode, po revaskularizáciách treba vyšetriť sérové lipidy (osobitne LDL-C) a upraviť ich liečbou (statínmi, osobitne tými silnými, niekedy treba k statínovej liečbe pridať ezetimib, či ďalšie hypolipidemiká) a nezabúdať ani na úpravu (liečbou) ďalších KV-rizikových faktorov/ochorení (hypertenzie, diabetu, odstrániť fajčenie, zmeniť životný štýl) – nakoľko len tak významne zlepšime prognózu týchto pacientov [19–26].

Nedávno prekonaný akútny infarkt myokardu jasne identifikuje vysoko rizikových pacientov s prítomnou ICHS – mávajú progresiu aterosklerotických plakov, prítomný nárast reziduálnej zápalovej aktivity v koronárnych plakoch, a tým zvýšenú plakovú nestabilitu. Register REACH (Reduction in Atherothrombosis for Continued Health) preukázal, že pacienti s ICHS, ktorí nedávno prekonali infarkt myokardu, mávajú asi 2-násobne vyššie riziko pre budúci výskyt kardiálnych príhod v porovnaní s chorými, ktorí trpia stabilnou formou ICHS [22]. A preto Európske odporúčania [19] dnes odporúčajú vyšetrenie sérových hladín LDL-C po 4–6 týždňoch od prekonania akútneho koronárneho syndrómu – aby sa zhodnotilo KV-riziko pacienta a nasadila či upravila statínová liečba. A to isté by malo platiť i pre chorých ošetrovaných zákrokom PKI. Netreba tiež zabúdať, že u veľmi KV-rizikových pacientov možno siahnuť i po kombinácii statínu a PCSK9 inhibítora – veď už sú k dispozícii výsledky veľkých klinických štúdií [21–23,27].

U chorého s akútnym koronárnym syndrómom, ktorý podstúpil liečbu PKI, ale tiež u iných chorých s ICHS (ak podstúpili liečbu PKI), by sa malo siahnuť následne po intenzívnej liečbe v rámci sekundárnej KV-prevenencie – t. j. mali by mať výbornú liečbu diabetu, hypertenzie, dyslipidémie a dobrú edukáciu o zmene životného štýlu (včítane prerušenia fajčenia). Takí pacienti mávajú vždy lepšiu následnú prognózu.

## Literatúra

- Alkhouli M, Alqahtani F, Kalra A et al. Trends in characteristics and outcomes of patients undergoing coronary revascularization in the United States 2003–2006. *JAMA Netw Open* 2020; 3(2): e1921326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.21326>>.
- Fanaroff AC, Zakrofsky P, Wojdyla D et al. Relationship between operator volume and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2019; 139(4): 458–472. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033325>>.
- Frost PH, Verter J, Miller D. Serum lipids and lipoproteins after myocardial infarction: associations with cardiovascular mortality and experience in the Aspirin Myocardial Infarction Study. *Am Heart J* 1987; 113(6): 1356–1364. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(87\)90648-x](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(87)90648-x)>.
- Pekkanen J, Linn S, Heiss G et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without pre-

existing cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322(24): 1700–1707. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199006143222403>>.

- Farkouh ME, Boden WE, Bittner V et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(15): 1607–1615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.044>>.
- Colantonio LD, Huang L, Monda KL et al. Adherence to high-intensity statins following a myocardial infarction hospitalization among Medicare beneficiaries. *JAMA Cardiol* 2017; 2(8): 890–895. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0911>>.
- Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease results from the Dyslipidemia International study II. *Atherosclerosis* 2017; 266: 158–166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.013>>.
- Kuiper JG, Sanchez RJ, Houben E et al. Use of Lipid-modifying therapy and LDL-C goal attainment in a high-cardiovascular-risk population in the Netherlands. *Clin Ther* 2017; 39(4):819–827.e1. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.03.001>>.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guideline. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(24): e285–e350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>>. Erratum in Correction. [No authors listed] *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(24): 3237–3241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.013>>.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines And the Society for Cardiovascular Angiography and Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(24): e44–e122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.007>>.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017; 23(Suppl 2): 1–87. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP171764.APPGL>>.
- Sud M, Han L, Koh M et al. Low-density lipoprotein cholesterol and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(12): 1440–1450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.033>>.
- Luca SR, Koh M, Qiu F et al. Stress testing after percutaneous coronary interventions: a population-based study. *CMAJ Open* 2017; 5(2): E417–E423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.9778/cmajo.20160159>>.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt): 2889–2934. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002>>.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Mez CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(3): 720–732. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.001>>.
- Danchin N, Almahmeed W, Al-Rasadi K et al. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals in 18 countries outside Western Europe. The International Cholesterol management Practice Study (ICLPS). *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25(10): 1087–1094. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2047487318777079>>.
- Marz W, Dippel FW, Theobald K et al. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis* 2018; 268: 99–107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.020>>.
- Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis. *J Am Heart Assoc* 2012; 1(6): e001800. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.112.001800>>.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascu-

- lar risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>>.
20. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307(12): 1302–1309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.366>>.
21. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>>.
22. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304(12): 1350–1357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1322>>.
23. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>>.
24. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-Cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURNIER trial. *Lancet* 2017; 390(10106): 1962–1971. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)>.
25. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013; 29(2): 151–167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2012.11.032>>.
26. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, et al. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation* 2016; 134(24): 1931–1943. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024604>>.
27. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA* 2010; 304(12): 1350–1357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1322>>.