

# Velmi nízký LDL-cholesterol při akutním koronárním syndromu

## Very low LDL cholesterol in acute coronary syndrome

Jan Piňha<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

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

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 1. 4. 2020

Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii | Accepted 17. 4. 2020

### Abstrakt

Doporučení cílových hodnot LDL-cholesterolu (LDL-C) k velmi nízkým plazmatickým koncentracím (< 1,4, u opakovaných příhod dokonce < 1,0 mmol/l) se týkají především vysoce rizikových pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS). Právě u pacientů s AKS je nutné rychle a důsledně zahájit terapii dyslipidemií k prevenci dalších, často fatálních příhod. Určité rozpaky mohou nastat u pacientů s čerstvým AKS a současně velmi nízkými hodnotami LDL-C (nejčastěji < 1,4 mmol/l). V následujícím článku se chceme zaměřit na některé praktické aspekty léčby těchto pacientů a zdůraznit, že i u naprosté většiny těchto pacientů je farmakologická léčba zásadní. Je nutné si uvědomit, že především u takto rizikových pacientů neexistuje nebezpečně nízká hladina LDL-C dosažená hypolipidemickou léčbou.

**Klíčová slova:** akutní koronární syndrom – hypolipidemická léčba – nízký LDL-cholesterol

### Abstract

Recommended very low target values of LDL cholesterol (less than 1.4, and 1.0 mmol/l in the case of recurrent events) are to be reached primary in patients with acute coronary syndrome (ACS), which are at the highest risk for subsequent events. Therefore, in these patients, dyslipidemia therapy should be initiated as soon and as aggressively as possible. In this context some uncertainties could be faced in patients with recent ACS and with very low LDL cholesterol levels (below 1.4 mmol/l). In the following article we focused on some practical aspects in the treatment of these patients, emphasizing that in most cases pharmacological treatment is absolutely needed even in this group. In principle, in patients at such risk there is no dangerously low LDL cholesterol level achieved by hypolipidemic treatment.

**Key words:** acute coronary syndrome – hypolipidemic therapy – low LDL cholesterol

### Úvod

Manifestace akutního koronárního syndromu (AKS) jakoukoli formou znamená již velice pokročilé stadium aterosklerotického procesu. Na počátku tohoto procesu jsou, či přesněji řečeno, byly LDL-částice kvantifikovatelné jako LDL-cholesterol (LDL-C). Optimální je zastavit proces aterosklerózy již na počátku a současná data ukazují, že vrozené velice nízké koncentrace LDL-C již od dětství proti AKS významně chrání [1]. Navíc dle observačních studií je u více než poloviny pacientů první manifestací pokročilé aterosklerózy náhlá smrt [2]. U pacientů s AKS již čelíme poměrně komplexnímu procesu, v němž do hry vstupuje celá řada dalších faktorů a samotný LDL-C již nemusí být jediným viníkem. Pláty v koro-

nárních i dalších tepnách mohou být tak komplexní, že jejich vývoj a případná destabilizace již do značné míry nezávisí na složení cirkulující krve a významnou úlohu v tomto procesu mohou hrát i kmenové buňky [3]. Tuto úvahu podporují i výsledky některých studií zaměřených na ovlivnění zánětlivých změn u pacientů s pokročilou, tedy manifestní ischemickou chorobou srdeční [4,5]. Je však nutné zdůraznit, že se jedná o pacienty bezprostředně po AKS, jednak ne všechny „protizánětlivé“ studie dopadly příznivě [6]; nejprůkaznější data máme proto stále pro příznivé ovlivnění látkové výměny lipidů, především pro včasnou a razantní snížení LDL-C. Nicméně doporučení cílových hodnot k doposud až nepředstavitelně nízkým hodnotám nastolují některé otázky.

Protože právě u pacientů s AKS je nutné rychle a důsledně zahájit terapii k prevenci dalších a často fatálních příhod, věnovali bychom se praktickým otázkám v jejich léčbě, konkrétně postupu u pacientů s AKS a současně s velmi nízkými hladinami LDL-C.

### Co znamená velmi nízký LDL-cholesterol?

Dle neustále přibývajících dat ani extrémně nízké hodnoty LDL-C neškodí, dokonce prospívají. Výjimkou je abetalipoproteinemie, velmi vzácné metabolické onemocnění, při němž je postižena tvorba lipidových částic, současně je však postižena řada dalších metabolických pochodů [7], tyto pacienti se však na koronárních jednotkách nevyskytují, převažuje u nich neurologická a gastrointestinální symptomatologie. Dlouhodobě i velmi nízké koncentrace LDL-C způsobené zvýšením odsunu LDL-částic z oběhu je výrazně protektivní [1], příznivý efekt měl dokonce i historicky používaný ileální bypass [8]. Další důkazy přinesly studie s novými léky typu vakcín, inhibitory proprotein konvertázy subtilizin kexin 9 (PCSK9i), které snižují LDL-C až k desetinám mmol/l a i při těchto hladinách pacienti nejevili žádné nežádoucí účinky a z této léčby dále profitovali poklesem klinických příhod [9], zvláště pokud měli postižených více řečišť (tab. 1) [10]. V současnosti máme možnosti, jak LDL-C významně snížit použitím vysokých dávek účinných inhibitorů 3-metyl 3-glutaryl CoA reductázy (sta-

tinů), to znamená denní dávkou atorvastatinu 80 mg nebo rosuvastatinu (40 mg), doplněním této léčby ezetimibem, případně použít agresivnější metody právě typu PCSK9i, v extrémních případech u těžkých dědičných poruch i lipoproteinovou aferézou; poslední dva přístupy jsou vázány na specializovaná centra (tab. 2). Z těchto faktů vycházejí i poslední doporučení Evropské kardiologické a aterosklerotické společnosti (tab. 3) [11], v nichž jsou pacienti s AKS zařazeni do velmi vysokého, případně extrémního rizika a cílové hladiny LDL-C jsou u této populace doporučovány < 1,4 případně až < 1,0 mmol/l. Za velmi nízké koncentrace LDL-C bychom tedy mohli považovat tyto hodnoty.

### Jak často velmi nízký LDL-cholesterol u pacientů s AKS nacházíme?

V rámci studie probíhající na koronární jednotce Kliniky kardiologie Institutu klinické a experimentální medicíny (KK IKEM) jsme hodnotili i rizikový profil pacientů přijatých na koronární jednotku v letech 2005–2017 s AKS [12]. Tito pacienti byli selektováni pouze věkem (muži mladší než 65 a ženy mladší než 75 let). Z 2 038 mužů a 724 žen; 116 (5,7 %) mužů a 44 (6,0 %) žen mělo při přijetí koncentraci LDL-C < 1,4 mmol/l; 24 mužů (1,1 %) a 12 žen (1,7 %) pak mělo koncentrace < 1,1 mmol/l (nepublikovaná data, prezentováno na 23. kongresu ČSAT v Plzni). Teoreticky se

Tab. 1 | Pokles rizika (hazard ratio) klinických příhod dle dosažených hodnot LDL-C při léčbě PCSK9i. Upraveno podle [9]

| LDL-C (mmol/l)              | > 2,6              | 1,8–2,6          | 1,3–1,8          | 0,5–1,3          | < 0,5            |
|-----------------------------|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| adjustované riziko (95% CI) | referenční hodnota | 0,97 (0,86–1,09) | 0,94 (0,82–1,09) | 0,85 (0,76–0,96) | 0,76 (0,64–0,90) |

Tab. 2 | Současné možnosti snižování LDL-C

|                                                    | statiny (+ ezetimib)                            | PCSK9i                                    | lipoproteinová aferéza                                         |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| snížení LDL-C                                      | 30–60 %                                         | 50–60 %                                   | 50–70 %                                                        |
| snížení lipoproteinů (a)                           | 0 %                                             | 20 %                                      | 60–80 %                                                        |
| snížení triglyceridů                               | 10–20 %                                         | 10 %                                      | 20–30 %                                                        |
| ovlivnění dalších potenciálně aterogenních faktorů | zánětlivé parametry                             | zatím není známo                          | fibrinogen, zánětlivé parametry, snížení viskozity plazmy, ... |
| ovlivnění klinických příhod                        | významné                                        | významné                                  | významné (retrospektivní studie s historickými kontrolami)     |
| aplikace léčby                                     | perorální každý den/ob den                      | subkutánní aplikace 2krát měsíčně         | žilní přístup 1krát za 1–2 týdny                               |
| závažné nežádoucí účinky                           | rabdomyolýza (velmi vzácné)                     | zatím žádné (faryngitida, lokální reakce) | symptomatická hypotenze, krvácení, anafylaxe (velmi vzácné)    |
| dostupnost                                         | prakticky bez preskripčních/indikacních omezení | specializovaná centra                     | specializovaná centra                                          |

Tab. 3 | Cílové hodnoty LDL-C dle rizika aterosklerotických kardiovaskulárních příhod. Upraveno podle [11]

| riziko         | nízké | středně zvýšené                               | vysoké                                        | velmi vysoké AKS                              | extrémní opakované AKS                        |
|----------------|-------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| LDL-C (mmol/l) | < 3,0 | < 2,6<br>+ snížení nejméně o 50 % před léčbou | < 1,8<br>+ snížení nejméně o 50 % před léčbou | < 1,4<br>+ snížení nejméně o 50 % před léčbou | < 1,0<br>+ snížení nejméně o 50 % před léčbou |

můžeme ještě setkat s takto nízkými koncentracemi LDL-C u pacientů s maligním onemocněním, pacientů s renálním selháním léčených hemodialyzou a velmi vzácně u pacientů s výrazně zvýšenou funkcí štítné žlázy. U nikoho ze sledovaných však tato onemocnění nalezena nebyla. Více než dvě třetiny těchto pacientů již užívaly statiny, nicméně nikdo ve vysoké dávce (atorvastatin 80 mg, rosuvastatin 40 mg).

Z hlediska nízkých koncentrací LDL-C je třeba ještě doplnit, že především u hemodialyzovaných pacientů se může jednat o tzv. obrácenou epidemiologii (protein energy wasting disease), při níž velmi nízké hladiny cholesterolu znamenají horší prognózu pro již převládající katabolické děje. I když je třeba na tyto možnosti myslet, jsou skutečně velice vzácné a vyžadují individuální a multidisciplinární postup z hlediska agresivity jak intervenční, tak následné preventivní terapie, a tato problematika se vymyká rámci tohoto článku.

### **Je stanovení LDL-C po prodělaném infarktu myokardu spolehlivé? Nedochází k jeho poklesu, který může být pro léčbu zavádějící?**

Názory na změny hladin lipidů včetně LDL-C během 4–7 dnů po AKS nejsou jednotné. Některé práce neprokázaly jeho výrazné změny během dnů po AKS [13], jiné práce výrazné rozdíly nalezly [14,15]. Z praktického hlediska se však teoretickými úvahami o poklesu cholesterolu nemusíme příliš zabývat. Jinými slovy, u pacientů s LDL-C > 1,4 mmol/l i v té nejakutnější fázi, nemá příliš smysl bát, jak a zda LDL-C kolísá, tedy příliš neklesá. I zdánlivě nízké koncentrace LDL-C jsou příliš vysoké a musí být sníženy. Jak bylo ukázáno, hladiny > 1,4 mmol/l jsou nalézány u drtivé většiny (přibližně 95 %) pacientů s AKS. Spíše je důležité zachytit a zdokumentovat výrazně vyšší hladiny LDL-C (> 4–5 mmol/l) pro budoucí léčbu, včetně zvážení rychlého nasazení PCSK9i, v tomto případě je však nutné splnit určitá kritéria [16]: jak bylo řečeno, i včasné nasazení účinné léčby je velmi důležité. U těchto hodnot již nemá vůbec smysl o kolísání LDL-C v akutní fázi uvažovat. Vyšetření lipidů v krvi při AKS není tedy pro rozhodování o léčbě statiny podstatné, může však být užitečné jako základ pro další hodnocení účinnosti léčby v následujících týdnech a měsících. Navíc u takto akutního stavu nejsou hladiny LDL-C často stanovovány.

### **Je skutečně nutné při LDL-C < 1,4 či dokonce < 1,0 mmol/l nasazovat statiny, a to v maximální dávce?**

Pravidlem je, že u každého AKS by měla být zahájena léčba statinem v maximální tolerované dávce, tedy v nepřítomnosti jasných kontraindikací (viz dále) již první den hospitalizace, a to v zásadě bez ohledu na hladiny LDL-C. Nejlepší výsledky ze studií u AKS jsou dostupné pro 80 mg atorvastatinu, nasazeného v řádu desítek hodin po příhodě [17], případně pro kombinaci simvastatinu s ezetimibem [18]. Z hlediska prosté hypolipidemické účinnosti lze považovat za srovnatelnou alternativu 40 mg rosuvastatinu. V posledních doporučeních zmíněných mezinárodních společností [11] je dokonce doporučeno zvážit i léčbu PCSK9i; je však

nutné zdůraznit, že toto není zatím akceptováno plátcí léčebné péče. Kromě cílových hodnot je doporučeno snížit LDL-C o 50 %, pokud přesahuje cílové hodnoty; logické vysvětlení je, že pokud pacient prodělal AKS, byl pro něj i relativně nízký LDL-C příliš vysoký. I když se toto původně týkalo pacientů s výrazně vysokými hodnotami (50% snížení má klinický význam, i když není dosaženo cílových hodnot), nyní se toto doporučení týká všech nově léčených pacientů, a to bez ohledu na počáteční koncentraci LDL-C. Například to znamená, že u pacienta s AKS a LDL-C 1,6 mmol/l, by měla cílová hodnota být 0,8 mmol/l, u hodnoty 1,2 mmol/l a extrémního rizika (opakované AKS v posledních 2 letech) pak dokonce 0,6 mmol/l. Nemělo by se také zapomínat na možné doplnění léčby ezetimibem, který by bylo vhodné nasadit již při hospitalizaci, pokud jsou hodnoty LDL-C výrazně vyšší než doporučené (LDL-C > 3,0 mmol/l), jistě je dobré doporučit zvážení této léčby v propouštěcí zprávě.

Z praktického hlediska lze rozdělit pacienty s nízkými hladinami cholesterolu do dvou skupin:

- **Pacienti, kteří statiny dosud neužívali:** u nich je jistě vhodné vyloučit malignitu, hypertyreózu, v tomto případě lze začít menšími dávkami (atorvastatin 40 mg nebo rosuvastatin 20 mg) pokud možno již první den hospitalizace a zkontrolovat účinek hypolipidemické léčby s odstupem několika týdnů. Tento postup volíme i u pacientů se zvýšeným rizikem rozvoje nežádoucích účinků (viz níže).
- **Léčba statiny u pacientů, kteří statiny již užívají:** jistě statiny nevysazovat ani nesnižovat jejich dávku, vyloučit malignitu, hypertyreózu, nicméně i při známé malignitě či hypertyreóze statiny v této fázi nevysazovat, pokud nepůsobí zjevnou myopatii, či jiné obtíže jasně spojené se statinovou terapií. Pokud pacienti nemají maximální dávky účinných statinů (atorvastatin 80 mg nebo rosuvastatin 40 mg), zjistit důvod. Pokud to nelze zjistit, považovat i relativně nízký LDL-C za příliš vysoký, řídit se pravidlem 50% redukce; pacienti i přes nižší hodnoty LDL-C prodělali AKS.

Je samozřejmě důležité vytipovat pacienty s vyšší pravděpodobností nežádoucích účinků, jak jsme již popsali v některých dřívějších doporučeních [19,20]. Do této skupiny patří pacienti s anamnesticky pravděpodobnou statinovou myopatií, vážnějším jaterním poškozením (jaterní testy v předchorobí vyšší než 3násobek referenčních hodnot), pacienti užívající imunosupresivní terapii (transplantovaní), makrolidová antibiotika, jiná hypolipemika (fibráty), pacienti s terminálním renálním selháním, polypragmazií, pacienti s nedostatečně kontrolovanou hypotyreózou/hypertyreózou, starší pacienti (nad 85 let) a pacienti, především ženy, drobnější postavy (hmotnost < 60 kg). V těchto případech léčbu zahajujeme nižší dávkou atorvastatinu (40 mg), rosuvastatinu (20 mg) nebo fluvastatinem (80 mg); i při této dávce má fluvastatin méně nežádoucích účinků (ale i méně účinně snižuje koncentraci LDL-C). Fluvastatin někdy upřednostňujeme i u pacientů s množstvím dalších léků (přibližně více než 5–6) a vyšším rizikem interakcí. Pokud má pacient v anam-

néze lehčí formu myopatie po některém konkrétním statinu, upřednostníme jiný statin a léčbu zahájíme nejnižší dostupnou dávkou včetně podávání ob den. Pokud nelze potřebný údaj za hospitalizace zjistit, zahájíme léčbu přednostně fluvastatinem, případně jeho kombinací s ezetimibem. Léčbu statiny nezahajujeme ani dávku nezvyšujeme u pacientů s předpokládanou délkou života méně než 6 měsíců (nejčastěji se jedná o terminální fázi srdečního selhání nebo generalizované nádorové onemocnění), s anamnézou závažné statinové myopatie vyžadující v minulosti hospitalizaci či dokonce hemodialýzu.

Další úpravu dávek statinu nebo změnu preparátu podle aktuálních hodnot lipidového spektra a bezpečnostních laboratorních ukazatelů ponecháme následným ambulantním kontrolám. Zcela zásadní je však do propouštěcí zprávy uvést cílovou koncentraci LDL-cholesterolu, která je pro pacienty v sekundární prevenci < 1,4 mmol/l, při opakovaných koronárních příhodách dokonce < 1,0 mmol/l.

Z hlediska prevence myopatie vyvolané podáváním statinů je nejdůležitější poučit pacienta, u kterého je léčba statiny zahájena, aby při nově vzniklých silnějších bolestech svalů neprodleně kontaktoval lékaře. U pacientů, kteří statiny skutečně netolerují, je vhodné zvážit i doplnění dalších hypolipidemik, nutraceutik i další méně standardní postupy; ty by však již měly být prováděny ve specializovaných lipidových ambulancích, kam by bylo vhodné tyto komplikované a zároveň velmi ohrožené pacienty doporučit.

### Na jaké další rizikové faktory je vhodné se (při LDL-C < 1,4) zaměřit, případně je intervenovat?

V již uvedené substudii pacientů s AKS na KK IKEM byly porovnány rizikové faktory mezi pacienty s hladinou LDL-C < 1,4 mmol/l a pacienty s LDL-C > 1,8 mmol/l při přijetí pro AKS. Jednalo se o zmíněných 2 038 mužů a 724 žen a v případě nižších hodnot LDL-C o velmi malé procento pacientů. V porovnání se skupinou s LDL-C > 1,8 mmol/l pacienti s LDL-C < 1,4 mmol/l výrazně častěji udávali diabetes mellitus (31,0 vs 19,0 %;  $p < 0,001$ ), méně často uváděli výskyt kardiovaskulárních onemocnění v rodinné anamnéze (15,0 vs 22,0 %;  $p = 0,033$ ), méně často před příhodou kouřili (51,0 vs 58,0 %;  $p = 0,035$ ) a častěji udávali léčbu statiny (69,0 vs 62,8 %;  $p = 0,077$ ). Nelišili se zastoupením mužů a žen, věkem, anamnézou hypertenze, obvodem pasu, hladinou HDL-C, triglyceridů a koncentracemi C-reaktivního proteinu. Z toho v zásadě vyplývá jistě nepřekvapivý důraz na důslednější intervenci kouření, korekci diabetes mellitus a další známé rizikové faktory právě u pacientů s nižší koncentrací LDL-C; ostatní rizikové faktory již v tomto případě mohou hrát zásadnější roli. Zásadní je samozřejmě spolupráce pacienta z hlediska režimových opatření; nicméně právě v období po AKS jsou pacienti více náchylní v tomto směru spolupracovat. Mezi v současnosti diskutované rizikové faktory řadíme i remnantní lipoproteiny [21], v běžné praxi počítané jako remnantní cholesterol (R-C):

$$R-C = T-C - LDL-C - HDL-C$$

(optimálně v postprandiální fázi; T-C – celkový cholesterol).

Nicméně, zejména v období akutních stavů je jejich měření méně spolehlivé, také neznáme hodnoty, na které je vhodné je snižovat, i když v citované práci [21] je již uváděno, že snížení o 0,8 mmol/l u pacientů po infarktu myokardu by teoreticky mohlo vést ke 20% snížení rizika opakované příhody. Interpretaci těchto dat také komplikuje postprandiální stanovení tohoto parametru, a tedy další faktor vnášející do měření tohoto parametru další variabilitu.

### Závěr

Jedním z nejprospěšnějších léčebných opatření u pacientů s akutním koronárním syndromem, kteří mají velmi nízký LDL-C, je včasné nasazení terapie maximálními tolerovanými dávkami účinných statinů, tedy učinit LDL-C ještě nižším. Dle současné robustní evidence neexistuje nebezpečně nízká hladina LDL-C způsobená hypolipidemickou léčbou. Dávka a síla statinu jsou určeny i klinickým stavem a celkovým rizikem pacienta a zvážením vlivu dalších přidružených onemocnění; důležité je vyloučit skrytou malignitu, zvýšenou funkci štítné žlázy; případně vzít v potaz „obrácenou“ epidemiologii u pacientů léčených hemodialýzou. LDL-C < 1,0 mmol/l při AKS by rozhodně neměl vést ke snížení dávek, či dokonce vysazování statinů. U pacientů s prokázanou intolerancí statinů je vhodné uvažovat o alternativní terapii, případně terapii novými léčebnými prostředky a postupy; tyto možnosti by navíc měly být zváženy i jako doplněk k léčbě statiny při koncentracích LDL-C u výrazně přesahující doporučené cílové hodnoty. Velmi nadějná a ověřená jsou nové léky PCSK9i, které jsou pro definovanou skupinu pacientů dostupné i v České republice.

*Tento projekt byl podpořen MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“)*

### Literatura

1. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1264–1272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054013>>.
2. Chambless L, Keil U, Dobson A et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985–1990. *Multinational MONItoring of Trends and Determinants in CArdiovascular Disease. Circulation* 1997; 96(11): 3849–3859. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.96.11.3849>>.
3. Dutta P, Courties G, Wei Y et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature* 2012; 487(7407): 325–329. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature11260>>.
4. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. CANTOS Trial Group. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12): 1119–1131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>>.
5. Tardif JC, Kouz S, Waters DD et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 381(26): 2497–2505. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>>.
6. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A et al. [CIRT Investigators]. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*

- 2019; 380(8): 752–762. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1809798>>.
7. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25(3): 161–168. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000072>>.
8. Moghadasian MH, Frohlich JJ, Saleem et al. Surgical management of dyslipidemia: clinical and experimental evidence. *J Invest Surg* 2001; 14(2): 71–78. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/08941930152024183>>.
9. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. [FOURIER Investigators]. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER 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)>.
10. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE et al. [ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators]. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(9): 1167–1176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013>>.
11. [Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies]. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>>. Erratum in Erratum to “2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk” [Atherosclerosis 290(2019) 140–205]. [Atherosclerosis. 2020]. Corrigendum to “2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk” [Atherosclerosis 290 (2019) 140–205]. [Atherosclerosis. 2020].
12. Piřha J, Staněk V, Gebauerová M et al. Rizikový profil pacientů s akutním koronárním syndromem a hodnotou LDL-cholesterolu < 1,4 mmol/l. *Vnitř Lek* 2019; 65(12 Suppl 2): 2S18–2S19 (Abstr 32US).
13. Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, et al. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(15): 1440–1445. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.075>>.
14. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A et al. Serial measurement of lipid profile and inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction. *EXCLI J* 2015; 14: 517–526. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.17179/excli2014-671>>.
15. Balci B. The modification of serum lipids after acute coronary syndrome and importance in clinical practice. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7(4): 272–276. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/157340311799960690>>.
16. Čeřka R, Táborský M, Vrablík M. Společné stanovisko odborných společností k předepisování PCSK9-inhibitorů. *AtheroRev* 2018; 3(3): 201–207.
17. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1495–1504. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040583>>. Erratum in *N Engl J Med* 2006; 354(7): 778.
18. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. [IMPROVE-IT Investigators]. 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>>.
19. Piřha J, Štulc T, Janota T et al. Léčba statiny u pacientů s akutním koronárním syndromem. Společné stanovisko České společnosti pro aterosklerózu, Pracovní skupiny akutní kardiologie České kardiologické společnosti a Pracovní skupiny akutní kardiologie Slovenskej kardiologickej spoločnosti. *Interv Akut Kardiol* 2012; 11(2): 89–90.
20. Pella D, Gvozdjáčková A, Lietava J et al. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu. *AtheroRev* 2016; 1(1): 7–13.
21. Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk. *J Intern Med* 2020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/joim.13059>>.