

Kam směřuje léčba aterosklerózy?

prof. MUDr. Otto Mayer, CSc.

II. interní klinika UK LF a FN Plzeň

Význam prevence aterosklerotických vaskulárních chorob zůstává zcela klíčový pro celkové zdraví populace. Je tudíž nezbytné, abychom měli v této oblasti k dispozici i dostatečné množství lékových skupin s prokázaným přínosem pro pacienty. Neméně důležité však je, abychom také nové léčebné možnosti v praxi důsledně využívali a snažili se aktivně dosáhnout definovaných léčebných cílů pro jednotlivé rizikové faktory.

Klíčová slova: kardiovaskulární choroby, sekundární prevence, lipidy.

Where is the treatment of atherosclerosis heading?

The prevention of atherosclerotic vascular diseases remains crucial for global population health. Therefore, it is essential that we have a sufficient number of drug classes with proven benefits for patients in this area. However, it is equally important to consistently use all these new treatment possibilities in real clinical practice and actively pursue to achieve defined treatment goals for individual risk factors.

Key words: cardiovascular disease, secondary prevention, lipids.

Aterosklerotické vaskulární choroby (ASKVO) zůstávají nadále hlavní populační zdravotní zátěží a vedoucí příčinou úmrtí. Toto platí i navzdory tomu, že uběhlé tři dekády nám přinesly naprosto bezprecedentní možnosti léčby kardiovaskulárních (KV) příhod nejen v akutním stadiu, ale i v dlouhodobém měřítku (sekundární prevenci). Paradoxně díky zlepšenému přežívání však logicky narůstá absolutní počet pacientů s chronickými formami ASKVO a jejich komplikacemi (především chronickým srdečním selháním), což celkový zdravotní dopad problému dále prohlubuje.

Základním principem prevence ASKVO je komplexní ovlivnění rizikových faktorů ateroskleroze, a dále pak snaha o terapeutické ovlivnění dalších patofyziologických dějů, které při manifestaci KV příhody mohou hrát roli. To se týká především vzniku trombu nasedajícího na sklerotický plát, ale např. také nestabilitu onoho sklerotického plátu či dalších jevů. Jakkoliv hlavní rizikové faktory aterosklerózy (tj. kouření, dyslipidemie, hypertenze a porucha glukózového metabolismu) působí do určité míry univerzálně, přece jenom vliv jednotlivých faktorů na příslušnou manifestaci

ASKVO (lokalizaci v daném tepenném řečišti) není zcela uniformní. V případě ischemické choroby srdeční (ICHS) je tím dominantním rizikovým faktorem (a tudíž i nejdůležitějším cílem intervence) dyslipidemie, především v podobě zvýšené hodnoty LDL cholesterolu. Na druhé straně svou etiologickou roli zde hrají i ostatní komponenty lipidového spektra a díky pokrokům základního výzkumu nám (po dlouhém období stagnace) poslední léta přinesla celou řadu velmi nadějných léčebných přístupů. Změnu paradigmatu přinesl nástup monoklonálních protilátek, nicméně pro praxi budou možná ještě zásadnější přístupy ovlivňující metabolismus lipidů na úrovni regulace genové exprese.

Co již máme k dispozici (ale v praxi příliš nepoužíváme)

Pokud se vrátíme zpět k LDL cholesterolu, v praxi zde v současné době vyvstává nutnost léčebně kontrolovat LDL cholesterol k cílové hodnotě 1,4 mmol/l (resp. dokonce 1,0 mmol/l v případě recidivující akutní koronární příhody) (1). Fakticky jsme se této hodnotě po dlouhá léta u naprosté většiny pacientů

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: Med. Praxi. 2025;22(4):259-262

<https://doi.org/10.36290/med.2025.050>

Článek přijat redakcí: 23. 5. 2025

Článek přijat k tisku: 9. 6. 2025

prof. MUDr. Otto Mayer, CSc.

mayero@fnplzen.cz

ani nepřibližovali. Například na základě naší vlastní analýzy českých dat souboru studie EUROASPIRE dosahovalo této hodnoty v roce 2017 jen necelých 12 % pacientů s chronickou ICHS (po infarktu a/nebo revaskularizaci myokardu) (2). Co se od té doby ale změnilo je, že nyní lze již této (svého času nepředstavitelné) cílové hodnoty LDL teoreticky dosáhnout u překvapivě velké části pacientů. V praxi bychom asi měli používat „kaskádový přístup“, kdy prvním krokem u každého pacienta po infarktu (ještě během hospitalizace) by mělo být zahájení léčby statinem v maximální dávce (tudiž v úvahu tak připadá pouze 80 mg atorvastatinu či 40 mg rosuvastatinu), druhým krokem přidání ezetimibu a třetím krokem kombinace s inhibítorem PCSK-9 (proprotein konvertáza subtilisin-kexin typ 9). Pokud jsme namodelovali teoretický hypolipidemický efekt těchto opatření na výše zmíněném souboru pacientů s ICHS, dospěli jsme k závěru, že použití pouhé maximální dávky statinu lze cílové hodnoty LDL dosáhnout pouze u necelých 17 %, v kombinaci s ezetimibem asi u 35 %, zatím po přidání PCSK-9 inhibítora asi u 62 % (2). Nutno ještě zmínit fakt, že ačkoliv ani při kombinaci všech těchto 3 lékových skupin nedosáhneme zdaleka u všech pacientů cílové hodnoty 1,4 mmol/l, adherence ke starší a méně striktní cílové hodnotě 1,8 mmol/l se teoreticky může pohybovat až kolem 98 % a poklesu hodnoty LDL na polovinu (což je alternativní cíl) (1) dosáhneme zřejmě u všech léčených pacientů. Co je ovšem nejpodstatnější, všechny tyto kroky mají oporu v důkazech ve směru přínosu z hlediska redukce rizika fatálních či nefatálních KV příhod. Zatímco léčba statinem byla v metaanalýze „první generace“ statinových studií spojena s asi 31% poklesem rizika velkých kardiiovaskulárních příhod oproti placebu (3), maximalizace dávky (viz výše) přináší v tomto směru další aditivní (tj. oproti standardní dávce statinu) pokles asi o 16 % (4), a to přestože vlastní hypolipidemický efekt již není příliš velký (každé zdvojnásobení dávky je spojeno jen s asi 4% poklesem LDL). Pokud byl k léčbě statinem přidán ezetimib, je zde prokázán další asi 20% pokles hladiny LDL cholesterolu, provázený cca 6 % poklesem rizika velkých KV příhod. Zcela zásadní zlepšení situace však přináší až léčba založená na inhibici PCSK-9. Tyto preparáty fungují buď na prin-

cipu monoklonální protilátky (evolucumab, alirocumab...) nebo tzv. krátké interferující RNA (siRNA), což je inkisiran. Jejich hypolipidemický potenciál je enormní (dalších až ≈60 % poklesu LDL, pokud jsou přidány ke stávající léčbě, založené na vysokodávkovaném statinu v kombinaci s ezetimibem). Co je však ještě důležitější, pokles LDL byl vesměs provázen v sekundární prevenci ICHS i signifikantním poklesem rizika (15–18 %) recidivy velké KV příhody oproti dosavadní léčbě (statin + ezetimib) (5–7). Metaanalýza zahrnující více než 57 000 pacientů léčených některým z léčiv založených na inhibici PCSK-9 prokázala v souhrnu dokonce až 30% pokles rizika KV endpointů (8). Pokud tedy máme odpověď na otázku vznesenou názvem tohoto článku, první místo, kam kráčí léčba ASKVO (či lépe, kam by kráčet měla), je lepší implantace těchto zcela přelomových léčebných možností do klinické praxe. Je třeba zdůraznit, že politika zdravotního pojištění tomu tentokrát výrazně nahrává. Zatímco léčba založená na monoklonálních protilátkách proti PCSK-9 nadále zůstává centrová, inkisiran byl uvolněn pro většinu ambulantních specialistů (vnitřní lékařství, kardiologie, diabetologie, endokrinologie, dětská kardiologie, angiologie, neurologie, dětská neurologie ...). Kvalifikačním kritériem je kromě familiálních forem hypercholesterolemie také manifestní ASKVO (tj. jmenovitě infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické poškození karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více). Podmínkou preskripce/úhrady je (u těchto pacientů s ASKVO), že stávající hypolipidemická léčba maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL alespoň 2 mmol/l (nesnášenlivost statinu či nepoužití ezetimibu je třeba medicínsky doložit a úhrada inkisiranu je rovněž ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta nebo pokud touto léčbou nebylo dosaženo alespoň 40% snížení LDL). Dle názoru autora takováto v podstatě velmi měkká kritéria umožní preskribci této nejmodernější léčby takřka každému pacientovi, který to bude vyžadovat, abychom zásadně nezlepšili také adherenci k cílové hodnotě LDL v klinické praxi. Přidatným benefitem může

být i fakt, že tato léčba se podává pouze 1x za 6 měsíců (po počátečních 2 dávkách à 3 měsíce), což je jistě pro pacienta i jeho lékaře velmi pohodlné.

Jsou ve výhledu ještě nějaké další možnosti snižování LDL?

Za relativně nadějný směr lze v tomto směru považovat snahu o renesanci lékové skupiny tzv. CEPT (cholesterol-ester transport protein) inhibitorů. První generace těchto léčiv (torcetrapid, evacetrapid, anacetrapid a dalcetrapid) se zaměřovala na jejich schopnost zvyšovat HDL cholesterol a z hlediska snížení KV rizika v podstatě selhala (podobně jako vlastně celý koncept založený na „ochranné funkci“ HDL cholesterolu) (9). Novější zástupce téže skupiny, tj. obicetrapid, však vykazuje velmi robustní potenciál ke snížení LDL cholesterolu (zhruba 30–40 %, a to i pokud byl přidán ke statinu/ezetimibu) (10). Recentně publikovaná studie BROADWAY byla realizována u 2 530 pacientů s heterozygotní familiální hypercholesterolemií nebo manifestní ASKVO, léčených maximální tolerovanou hypolipidemickou léčbou, ale přesto nedosahujících doporučené cílové hodnoty LDL. Obicetrapid v dávce 10 mg přidán k dosavadní léčbě vedl k dalšímu asi 30% poklesu LDL a tato léčba byla dokonce provázena i 21% poklesem incidence velkých KV příhod (jakkoliv na tuto otázku nebyla studie primárně designována) (11). V loňském roce zahájená studie PREVAIL by měla zahrnovat již více než 9 500 probandů s manifestní ASKVO a zaměřena je právě na redukci rizika velké KV příhody; výsledky se očekávají již koncem roku 2026.

Pro úplnost ještě nutno zmínit i kyselinu bependoovou, která je prvním registrovaným představitelem „ne-statinového“ inhibítora syntézy cholesterolu. Tato léčba byla provázena nejen signifikantním poklesem LDL cholesterolu (asi 21–23 %), ale ve studii CLEAR-OUTCOME (12) i následnou redukcí incidence KV příhod asi o 13 %. Problémem tohoto preparátu však je, že je vnímán spíše jen jako náhrada statinu u intolerantních pacientů než jako preparát do kombinační hypolipidemické léčby (čemuž odpovídají i jeho indikační/úhradová kritéria); tudíž v praxi nám ve smyslu zlepšeního dosahování cílové hodnoty LDL v sekundární prevenci příliš nepomůže.

Jakou naději představuje léčba Lp(a)?

Druhou oblastí, kam možná již mílovými kroky směřujeme, je léčba tzv. lipoproteinu malé a (Lp(a)). Tento specifický typ lipoproteinu byl poprvé popsán již v roce 1962 (13), nicméně po dlouhá léta nedosáhl větší pozornosti (teprve od roku 2010 (14) je u jedinců s vysokým kardiovaskulárním rizikem doporučován jeho screening). Jeho zvláštností je poněkud komplikovanější struktura, ale hlavně fakt, že je z více než 90 % geneticky determinován variabilitou v genu pro jednu z jeho klíčových součástí (tzv. apolipoprotein(a)). Poslední dekáda přinesla celou škálu důkazů o jeho zřejmě dosti klíčové roli v aterogenezi a riziku KV příhod. Subanalýza Copenhagen City Heart Study zahrnující 9 330 osob bez KV choroby zjistila, že incidence infarktu myokardu narůstala (curvi-)lineárně se stoupající koncentrací Lp(a); riziko incidence infarktu myokardu nabylo statistické významnosti zhruba na hranici nejvyššího tercilu a od 95 % percentilu výše bylo dokonce až 3,6× vyšší (15). Metaanalýza 7 studií zahrnujících více než 29 000 pacientů v sekundární prevenci prokázala, že koncentrace Lp(a) ≥ 50 mg/dl (≈ 125 nmol/l) byla spojena s asi o 43 % vyšším rizikem velké KV příhody a (což je velmi důležité) nezávisle na hodnotě LDL, a i u pacientů léčených statinem (16). Důkaz kauzality Lp(a) v etiologii aterosklerózy a ASKVO chorob potvrdily i studie s tzv. mendelovskou randomizací v souborech o mnoha desítkách tisíc participantů (15, 17). Pro klinickou praxi je však daleko podstatnější, že farmaceutický průmysl zareagoval též neobvykle rychle a ve vývoji máme nyní dokonce několik různých preparátů cíleně designovaných ke snížení tohoto faktoru.

Olpasiran patří mezi léčiva typu siRNA a studie fáze II (OCEAN(a)-DOSE) (18) prokázala, že tento přípravek, podávaný každých 12 týdnů subkutánně, vedl k takřka 98% poklesu Lp(a) oproti placebo; takřka u všech léčených pacientů bylo touto léčbou dosaženo hladin menších než 125 nmol/l (konsenzuálně považovaných za dolní hranici rizikové koncentrace). V běhu je rovněž již studie III fáze (OCEAN(a)-OUTCOMES) zaměřená na snížení rizika recidivy velké KV příhody u pacientů s manifestní ICHS (tedy v sekundární prevenci)

a hladinou Lp(a) alespoň 200 nmol/l; výsledky jsou očekávány koncem roku 2026. Dalším preparátem, který je v poměrně pokročilém stadiu vývoje je pelacarsen. Tentokrát se jedná o látku typu ASO (antisense oligonucleotide, obecně opět jednovláknový krátký fragment nukleové kyseliny, cílící na inaktivaci genu pro syntézu apolipoproteinu(a)). Studie fáze II s tímto preparátem (19) opět prokázala markantní (asi 72%) pokles Lp(a) při dávkování 1× za měsíc. Studie fáze III (Lp(a) HORIZON) v sekundární prevenci by dle vyjádření výrobce měla být dokonce již ukončena a prezentace výsledků se očekává ještě v tomto roce. Dále jsou ve vývoji další dva preparáty typu siRNA (zerlasiran a lepodisiran) a dokonce i jedno orální léčivo (muvalaplin). Problematika Lp(a) rozhodně není okrajová ani z epidemiologického hlediska. Prevalence rizikové hodnoty Lp(a) se v různých populacích pohybuje zhruba v rozmezí 7–26 %; v té české by to mohlo být dle našich vlastních (doposud nepublikovaných) dat z populační studie MONICA asi 13 %. U osob s manifestní ASKVO však tento počet může stoupnout až na dvojnásobek. Tudíž pokud se skutečně potvrdí přínos cílené léčby Lp(a) ve smyslu redukce mortality či morbidit, mohlo by to na celkové kardiovaskulární zdraví populace mít poměrně zásadní dopad.

Budeme moci něco (konečně) dělat s vysokými triglyceridy?

Velmi nadějnou oblast léčby zaměřené na lipidové spektrum představuje obecně problematika triglyceridů, lipoproteinů bohatých na triglyceridy (TRLs) a tzv. remnantního cholesterolu. Očividně pro pacienty s hypertriglyceridemii toho v současné době nad rámec intervence životního stylu (pokud budeme zároveň respektovat pravidla medicíny založené na důkazu) mnoho udělat nemůžeme. To výrazně kontrastuje s faktem že o klinickém významu TRLs se konsenzuálně celkem nepochybuje; dokonce některé důkazy naznačují, že jsou přinejmenším stejně aterogenní jako LDL (20). Klasické preparáty ze skupiny fibrátů sice triglyceridy účinně snižují, nikdy ale spolehlivě svůj kardiovaskulární benefit neprokázaly. Jejich velký problém je ve faktu, že je prakticky nelze z bezpečnostních důvodů kombinovat s vysokou dávkou statinu,

kteřá je naopak v sekundární prevenci ASKVO v podstatě mandatorní (a při nízké dávce statinu tato kombinace nebyla ani provázána významnějším kardiovaskulárním benefitem (21)).

Novou nadějí v tomto směru přináší skupina hypolipidemik cílená na apolipoprotein C III, a to opět moderním mechanismem pomocí krátkých úseků nukleové kyseliny. Především je to olezarsen (jedná se o tzv. GalNac3- konjugovanou protilátku cílící na mRNA apolipoprotein C III). Ve studii BRIDGE-TIMI73a realizované u pacientů s hypertriglyceridemii ($\geq 1,7$ mmol/l) snižoval olezarsen hodnoty triglyceridů asi o 50 % (spolu s dalšími parametry z oblasti TRLs) a v dávce 80 mg vedl k „normalizaci“ triglyceridů (pokles pod 1,7 mmol/l) u více než 93 % zařazených probandů (22). Dosti podobnou látkou (fungující mechanismem ASO) je volanesorsen, který má opět potenciál snížit hladinu triglyceridů o více než 50 % (23). Tento preparát je již dokonce v EU registrován, ovšem zatím pouze v indikaci familiární hyperchylomikronemie (tudíž spíše v prevenci pankreatitis a dalších komplikací tohoto stavu); zdali se uvažuje testovat tento preparát také v intervenci kardiovaskulárního rizika není jasné (spíše asi ne). Třetím zástupcem z této oblasti léčby cílené na apolipoprotein C III je plozasiran (fungující tentokrát mechanismem siRNA). Ve studii fáze IIb tento preparát podávaný buď 1× za 3 měsíce nebo ve vyšší dávce 1× za půl roku snižoval triglyceridy o 50 %, resp. až o 62 % (24). Zahájení studie fáze III s tímto preparátem, zaměřené na kardiovaskulární riziko, byla již výrobcem ohlášena v druhé polovině roku 2024.

Druhý potenciálně farmakologicky ovlivnitelný cíl z oblasti TRLs představuje ANGPTL3 (angiopoietin-like 3), který je důležitým regulátorem lipidového spektra cestou inhibice lipoproteinové a endoteliální lipázy. Inhibice ANGPTL3 pomocí monoklonální protilátky (evinacumab) byla při podání každé 4 týdny provázána více než 68% redukcí hladiny triglyceridů. Evinacumab však vykazuje i robustní potenciál ke snížení LDL cholesterolu. Pozorován byl u něj cca 45–55% pokles LDL u pacientů s těžkou refrakterní hypercholesterolemií, kteří v naprosté většina zároveň užívali PCSK-9 inhibitor a statin (25). Jeho další

klinický výzkum je ale v tuto dobu směřován spíše ve směru právě těžkých, geneticky podmíněných hyperlipoproteinemií. Jinou terapeutickou možností ve směru inhibice ANGPTL3 představoval ještě dosti nedávno vupanorsen (látky typu ASO), jehož potenciál ke snížení triglyceridů činil ve studii TRANSLATE-TIMI70 asi 40–55 % (26); jeho vývoj však byl výrobcem přerušen. K dokreslení potenciálního významu ANGPTL3 jakožto specifického léčebného cíle nutno zmínit i fakt, že je uvažován i ve směru trvalé editace souvisejícího genu (tj. příslušná léčba by byla podána jen jednorázově) při těžké familiární hypercholesterolemii (studie fáze I by měla být právě zahájena).

Pro úplnost této sekce nutno zmínit i pemafibrat, který je modernějším zástupcem skupiny fibrátů (působí mechanismem selektivní modulace tzv. PPARα). V poměrně rozsáhlé studii PROMINENT (více než 10 000 pacientů s diabetem a hypertriglyceridemií) však nebyl prokázán žádný signifikantní přínos ve smyslu KV rizika, a to přestože hladina triglyceridů

významně poklesla asi o 26 % oproti placebu (27). Nakolik je tento negativní výsledek pouze specifikum skupiny fibrátů, či zda zcela zpochybňuje celý koncept léčby zaměřené na snižování triglyceridů/TRLs, opět ukáže až budoucnost, poté co obdržíme výsledky studií s výše zmíněnými „ne-fibrátovými“ preparáty.

Závěr

Výše uvedený výčet je zaměřen exkluzivně na oblast lipidů a jistě ani v tom není kompletní. Tento pohled samozřejmě nijak nesnižuje prioritu komplexně ovlivnit všechny rizikové faktory současně (velmi „rádo“ se zde například opomíjí kouření). Nutno též konstatovat, že i v oblasti intervence ostatních rizikových faktorů probíhá celkem intenzivní výzkum, který již občas přináší zajímavé výsledky (velký krok byl v poslední dekádě učiněn např. v léčbě diabetu); obsáhnout vše toto je ale mimo možnosti rozsahu jednoho článku. Naopak v řadě oblastí aterogeneze a etiologie KV přínos zase ani dlouholetá snaha žádné nové

lékové třídy s nepochybnitelným přínosem pro pacienta nepřinesla (typickým příkladem je oblast subklinického zánětu), resp. ještě spíše „cesta je lemována (velmi drahými) neúspěchy“. Pro praxi je však zejména klíčové, abychom nové léčebné možnosti (pokud je již máme k dispozici) u pacientů skutečně využívali. Neměli bychom být vedeni snahou pacienta „uchránit“ před intenzivnější léčbou, neboť ve skutečnosti nepoužití příslušné indikované léčby má na jeho zdraví obvykle násobně škodlivější dopad než např. (mnohdy silně hypotetické) riziko nežádoucího účinku. Typicky v sekundární prevenci také mohou často jak pacienti, tak i lékaři podlehnout falešnému dojmu, že choroba je „vyřešena“ již jen tím, že v úvodu byl proveden intervenční zákrok (koronární tepna je tzv. opravena). Ve skutečnosti celá věc v tu chvíli naopak začíná a individuální přínos sebedokonalejší technologie v akutním stadiu může zcela vymazat nedůsledně vedená péče v následné sekundární prevenci.

LITERATURA

- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337.
- Vorlickova P, Mayer O, Bruthans J, et al. The changes in achievement of target LDL-cholesterol levels between 2006 and 2017 in Czech patients with chronic coronary heart disease. *Cor Et Vasa*. 2019;61:E20-E6.
- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 1999;282:2340-6.
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48:438-45.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2017;376:1713-1722.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *The New England journal of medicine*. 2018;379:2097-107.
- Landmesser U, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients with prior myocardial infarction: A post hoc pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomized trials. *Atherosclerosis*. 2023;386:117354.
- Cordero A, Santos-Gallego CG, Fácila L, et al. Estimation of the major cardiovascular events prevention with Inclisiran. *Atherosclerosis*. 2020;313:76-80.
- Taheri H, Filion KB, Windle SB, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitors and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology*. 2020;145:236-50.

- Nicholls SJ, Nelson AJ, Dittmarsch M, et al. Obicetrapib on top of maximally tolerated lipid-modifying therapies in participants with or at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease: rationale and designs of BROADWAY and BROOKLYN. *American heart journal*. 2024;274:32-45.
- Nicholls SJ, Nelson AJ, Dittmarsch M, et al. Safety and Efficacy of Obicetrapib in Patients at High Cardiovascular Risk. *The New England journal of medicine*. 2025;393(1):51-61.
- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *The New England journal of medicine*. 2023;388:1353-64.
- Berg K. A NEW SERUM TYPE SYSTEM IN MAN--THE LP SYSTEM. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963;59:369-82.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844-53.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *Jama*. 2009;301:2331-9.
- Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*. 2018;392:1311-20.
- Lamina C. Mendelian Randomization: Principles and its usage in Lp(a) research. *Atherosclerosis*. 2022;349:36-41.
- O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2022;387:1855-64.
- Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) Reduction

- in Persons with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382:244-55.
- Packard CJ. Remnants, LDL, and the Quantification of Lipoprotein-Associated Risk in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24:133-42.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2010;362:1563-74.
- Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, et al. Olezarsen for Hypertriglyceridemia in Patients at High Cardiovascular Risk. *The New England journal of medicine*. 2024;390:1770-80.
- Jones A, Peers K, Wierzbicki AS, et al. Long-term effects of volanesorsen on triglycerides and pancreatitis in patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS) in the UK Early Access to Medicines Scheme (EAMS). *Atherosclerosis*. 2023;375:67-74.
- Ballantyne CM, Vasas S, Azizad M, et al. Plozasiran, an RNA Interference Agent Targeting APOC3, for Mixed Hyperlipidemia. *The New England journal of medicine*. 2024;391:899-912.
- Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Longer-Term Efficacy and Safety of Evinacumab in Patients With Refractory Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2023;8:1070-6.
- Zimmerman A, Wiviott SD, Park JG, et al. Reductions in remnant cholesterol and VLDL cholesterol through inhibition of ANGPTL3 protein synthesis: an analysis from the TRANSLATE-TIMI 70 trial. *European journal of preventive cardiology*. 2024;31:1216-23.
- Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *The New England journal of medicine*. 2022;387:1923-34.