

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 (látka 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, Ditmarsch 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, Ditmarsch 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 Evincumab 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.