

Ako dnes postupovať s primárnou prevenciou kardiovaskulárneho ochorenia – údaje dotýkajúce sa žien

How should we proceed today with primary prevention of cardiovascular disease – data affects women

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Súhrn

Sérové hladiny vysoko-senzitívneho (high sensitive – hs) C-reaktívneho proteínu (hsCRP), LDL-cholesterolu (Low-Density Lipoprotein Cholesterol – LDL-C) a lipoproteínu(a) sú schopné predikovať 5-ročné aj 10-ročné kardiovaskulárne (KV) riziko a naznačujú cesty, ako máme pristúpiť k farmakologickej intervencii, aby sme spomenuté riziko redukovali. Potrebujeme viac informácií o užitočnosti spomenutých biomarkerov v predikcii KV-rizika počas dlhšieho časového obdobia sledovaním situácie u žien. Práve včasná časová intervencia spomenutých biomarkerov je spôsob ako zabezpečiť redukcii rizika týchto žien. Sérové hladiny hsCRP, LDL-C a lipoproteínu(a), získané vstupne u 27 939 zdravých žien, boli merané a následne kontrolované počas ich 30-ročného sledovania v klinickej štúdií. Primárnym cieľom (end-point) bol kompozitný výskyt prvej nežiaducej KV-príhody, t. j. infarktu myokardu, koronárnej revaskularizácie, cievnej náhlej mozgovej príhody alebo KV-úmrtia. Priemerný vek účastníčok štúdie vstupne bol 54,7 rokov. Počas 30-ročného sledovania sa zaznamenalo 3 662 prvých KV-príhod. Kvintily stúpajúcich vstupných sérových hladín hsCRP, LDL-C a lipoproteínu(a) predikovali 30-ročné KV-riziko. Relatívne riziko, zohľadňujúce kofaktory u pacientov pre primárny end-point pri porovnaní najvyššieho kvintilu hodnôt sérových biomarkerov s kvintilom ich najnižších hodnôt, bolo 1,70 (95% CI 1,52–1,90) pre hsCRP, 1,36 (95% CI 1,23–1,52) pre LDL-C a 1,33 (95% CI 1,21–1,47) pre lipoproteín(a). Nálezy o výskyte ischemickej choroby srdca a o výskyte cievnej mozgovej príhody boli podobné s nálezmi výskytu príhod primárneho end-pointu. Každý biomarker preukázal nezávisle, že prispieva osobitne k celkovému KV-riziku. Riziko bolo najlepšie vyhodnotené v modeli, ktorý zohľadnil všetky 3 biomarkery súčasne: teda kombinácia sérových biomarkerov hsCRP, LDL-C a lipoproteínu(a) u iniciálne zdravých žien predikuje výskyt KV-príhod v priebehu 30-ročného sledovania.

Kľúčové slová: dlhodobá štúdia u žien – hsCRP – cholesterol – KV-príhody – LDL-cholesterol – lipoproteín(a)

Summary

High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and lipoprotein(a) levels contribute to 5-year and 10-year predictions of cardiovascular risk and represent distinct pathways for pharmacologic intervention. More information about the usefulness of these biomarkers for predicting cardiovascular risk over longer time in women is needed. Early-life intervention represents an important risk-reduction method. High-sensitivity CRP, LDL cholesterol and lipoprotein(a) serum levels at baseline in 27 939 initially healthy women were measured and they were subsequently followed for 30 years. The primary end-point was a first major adverse cardiovascular event, which was a composite of myocardial infarction, coronary revascularization, stroke or death from cardiovascular causes. The mean age of participants at baseline was 54.7 years. During the 30-year follow-up, 3 662 first cardiovascular events occurred. Quintiles of increasing baseline levels of high-sensitivity CRP, LDL cholesterol and lipoprotein(a) all predicted 30-year risks. Covariable-adjusted hazard ratios for the primary end point in comparison of the top with the bottom quintile were 1.70 (95% CI was 1.52–1.90) for high sensitivity CRP, 1.36 (95% CI: 1.23–1.52) for LDL cholesterol and 1.33 (95% CI: 1.21–1.47) for lipoprotein(a). Findings for coronary heart disease and stroke appeared to be consistent with those for the primary end point. Each biomarker showed independent contributions to overall risk. The greatest spread for risk was obtained in models that incorporated all three biomarkers. A single combined

measure of high-sensitivity CRP, LDL cholesterol and lipoprotein(a) serum levels among initially healthy women was predictive of incident cardiovascular events during a 30-year period.

Keywords: cholesterol – CV-events – high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) – lipoprotein(a) – longlasting trial with women– low-density lipoprotein (LDL-C)

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

Doručené do redakcie | Received 1. 2. 2025

Prijaté po recenzii | Accepted 2. 4. 2025

Úvod

Isté biomarkery z krvi „vysvetľujú“ biologický proces ochorenia, v tomto prípade patogenézu/patofyziológiu aterogenézy: dobre to poznáme z opakovaných analýz sérovej hladiny cholesterolu o nízkej denzite (Low-Density Lipoprotein Cholesterol – LDL-C) pri jej farmakologickej redukcii. Dosahujeme to statínmi, ezetimibom či ďalšími liečivami u spomenutého sérového LDL-C, čo sa v sledovaní týchto pacientov dlhodobu prejavuje redukciovou kardiovaskulárnymi (KV) príhodami, t. j. akútneho koronárneho syndrómu, cievnych mozgových príhod (CMP) či iných ochorení [1].

Dnes hľadáme aj iné cesty pre redukciovú spomínaných KV-ochorení (KVO), pretože redukcia sérových hladín LDL-C je už v reálnej klinickej praxi dobre vydláždzená či zabehnutá. Nachádzame už aj novšie prístupy v liečbe aterosklerózou podmienených KVO:

- protizápalová liečba – prítomnosť vaskulárneho „nízkeho“ zápalu je zisťovaná prítomnosťou zvýšenej sérovej hladiny vysoko senzitivného C-reaktívneho proteínu (high sensitive C-Reactive Protein – hsCRP)
- liečba zvýšenej sérovej hladiny lipoproteínu(a), ktorý je lipidickou frakciou, geneticky determinovanou, no a tiež podporuje proces aterogenézy

Nateraz máme k dispozícii výsledky 3 klinických randomizovaných a placebo kontrolovaných klinických štúdií, ktoré potvrdili, že potlačenie zápalu (tzv. nízkeho zápalu v KV-systéme, iste však aj inde) významne redukuje incidencia KV-príhod [2–4]. Jeden z protizápalových liečiv, kolchicín v nízkej dávke, dostal povolenie k liečbe od amerického liekového regulátora (Food and Drug Administration – FDA) pre protizápalovú liečbu s cieľom redukovať výskyt aterosklerotických príhod [5]. A nedávno boli započaté viaceré klinické štúdie s liečivami, ktoré redukujú sérové hladiny lipoproteínu(a) – Lp(a) [6–9].

Dnešné odporúčania pre primárnu i sekundárnu prevenciu aterosklerózou podmieneného KVO (ASKVO) už nezodrazňujú kontrolovať len sérovú hladinu LDL-C pri liečbe statínmi, ezetimibom, či PCSK9i. Vzhľadom na výsledky výskumu i na výsledky niektorých novo-

publikovaných klinických protizápalových štúdií, ako aj nedávno spustených klinických štúdií zameraných na sérovú hladinu Lp(a), sa zmenil prístup k liečbe spomenutých KVO. Dnes sa už treba venovať nielen sérovej hladine LDL-C, ale aj sérovej hladine Lp(a), ale treba venovať pozornosť aj úrovni nízkeho vaskulárneho zápalu hodnoteného vyšetrením hsCRP. Potom treba aj liečbu zamerať na tieto 3 faktory podporujúce vývoj aterosklerotického procesu [10–14].

Súčasne je treba sa sústrediť u pacientov na ich dlhodobú KV-prognózu, t. j. na udržanie ich dobrého zdravotného života v dĺžke aj 25–30 rokov. Osobitne sa to týka hlavne žien, pretože KVO (s pozadím progresie aterosklerózy) sa vyvíja vlastne od narodenia a akceleruje spoluspôsobením ďalších KV-rizikových faktorov, napr. hypertenziou, obezitou, diabetom či fajčením. A preto liečba známych patogenetických sérových faktorov je tu celoživotná, no a čím skôr sa s ňou začne, tým lepšia je i prognóza pacienta. Zameranie na ženy je potrebné preto, že KVO bývajú u žien „poddiagnostikované“ a tiež „podliečované“, niekedy aj neliečené.

Sérové hladiny Lp(a) sú určované geneticky a bývajú stabilné v priebehu doby života pacienta, no a tak je odporúčané sérovú hladinu vyšetriť raz a netreba to opakovať. Dnes experti predpokladajú, že meranie sérových hladín hsCRP, LDL-C a Lp(a) u osoby je súčasne aj užitočnou metódou zhodnotenia celoživotného KV-rizika danej osoby.

A práve ten prístup (či hypotézu) zvolili autori v štúdiu Women's Health Study (WHS), ktorá zahrnuje prospektívnu kohortu 27 939 iniciálne zdravých žien v USA, ktorým analyzovali spomínané 3 biomarkery hneď pri zaradení do sledovania. Autori očakávali trvanie štúdie aspoň po dobu 30 rokov, kedy sa bude zhodnocovať u zaradených žien incidencia infarktu myokardu, koronárnej revaskularizácie, CMP aj KV-mortality [15].

Charakteristiky Women's Health Study

Women's Health Study (WHS) zahrnuje 39 876 zdravých žien (zdravotníčky) v USA v období 1992–1995 rokov [16]. Vstupne účastníčky informovali o svojom

životnom štýle a o zdravotnom stave, o veku a o rizikových faktoroch. Boli následne sledované až do januára 2023 a maximálna doba sledovania tu bola do 30 rokov.

Primárnym end-pointom bol výskyt prvej veľkej KV-príhody, teda kompozitný výskyt infarktu myokardu (pozitívne biomarkery myokardiálneho poškodenia alebo splnené diagnostické EKG-kritériá), náhlejšieho mozgového príhody (nový neurologický deficit perzistujúci ≥ 24 hodín, ktorý bol klasifikovaný ako hemoragická či ischemická príhoda podľa nálezu na CT-mozgu alebo pri vykonaní MRI mozgu), koronárnej revaskularizácie (nálež z hospitalizácie v nemocnici) a KV-úmrtnia (úmrtný list, prítomná správa).

Účastníci súhlasili s odberom krvnej vzorky (do skúmaviek EDTA, uskladnených centrálné v biobanke). Vstupné vzorky presunuli do certifikovaného laboratória k analýze: hsCRP (assay), LDL-C (assay) a Lp(a) (assay), analýzy sa udiali u 27 939 účastníčok [17,18].

Poznámka k štatistike: (1) populácia zaradených bola stratifikovaná na kvintily (podskupiny) od čísla 1 po číslo 5 (č. 1 – najnižšie sérové hodnoty hsCRP, LDL-C a Lp(a) vs č. 5 – najvyššie sérové hodnoty). (2) Bol použitý Coxov „proporčný“ model vyjadrujúci nárast výskytu príhody pomocou „relatívneho rizika“ (RR) vždy od kvantilu 2 po kvintil 5 vs kvintil 1 hodnôt spomenutých biomarkerov. Model zohľadňoval popritom vek zaradených, krvný tlak, fajčenie a diabetes, ďalej BMI a odhadovanú glomerulárnu filtráciu (eGF).

Výsledky

V čase zaradenia účastníčok do štúdie WHS bol ich priemerný vek 54,7 rokov, 25 % z nich trpelo hypertenziou, 12 % bolo fajčiarok (aktívnych), 2,5 % z nich trpelo diabetom, 14,4 % malo anamnézu prekonaného infarktu myokardu (IM) u rodičov pred ich 65. rokom života a 94 % účastníčok boli belošky. BMI bol 25,9 v priemere (kg/m^2). Korelácie medzi 3 biomarkermi boli (Spearmanov test) minimálne (teda sa vzájomne nepodporovali).

Vstupné charakteristiky zaradených podľa kvintilov nárastu jednotlivých sérových biomarkerov

hsCRP v sére

Kvintily: 1 ($< 0,65$ mg/l) ; 2 (od $0,65 \leq 1,47$ mg/l); 3 ($1,47 \leq 2,75$); 4 ($2,75 \text{ mg/l} \leq 5,18$ mg/l) a 5 ($\geq 5,18$ mg/l)

Počet zaradených v jednotlivých kvintilových skupinách bol 5 659; 5 575; 5 539; 5 582 a 5 584 osôb, **priemerný vek** v kvintiloch 51; 52; 53; 54 a 54 rokov, **výskyt hypertenzie (%)** 12,0; 19,2; 24,7; 30,6 a 39,5,

výskyt diabetu (%) 0,7; 1,2; 1,7; 2,8 a 5,9, **výskyt fajčiarok (%)** 10,1; 10,8; 11,6; 12,2 a 13,6

LDL-C v sére

Kvintily: 1 ($< 96,1$ mg/dl), 2 ($96,1 \leq 113,5$ mg/dl), 3 ($113,5 \leq 129,7$ mg/dl), 4 ($129,7 \leq 150,7$ mg/dl) a 5 ($\geq 150,7$ mg/dl)

Počet zaradených 5 616; 5 576; 5 583; 5 580 a 5 584, **priemerný vek** 51, 52, 53, 54, 55 rokov; **výskyt hypertenzie (%)** 20,5; 22,2; 25,5; 27,7 a 29,8, **výskyt diabetu (%)** 2,1; 2,2; 2,3; 2,6 a 3,1, **výskyt fajčiarok (%)** 9,7; 10,5; 10,8; 13,0 a 14,3

Lipoproteín(a) v sére

Kvintily: 1 ($< 3,6$ mg/dl), 2 ($3,6 \leq 7,6$ mg/dl), 3 ($7,6 \leq 15,5$ mg/dl), 4 ($15,5 \leq 44,1$ mg/dl) a 5 ($\geq 44,1$ mg/dl)

Počet zaradených 5 694; 5 366; 5 619; 5 524 a 5 545, **priemerný vek** 53, 53, 53, 53, a 53 rokov, **výskyt hypertenzie (%)** 26,9; 23,2; 23,6; 26,1 a 25,7, **výskyt diabetu (%)** 3,1; 2,4; 2,1; 2,3 a 2,4, **výskyt fajčiarok (%)** 11,9; 11,6; 11,4; 11,4 a 11,6

Primárny end-point

V priebehu 30 rokov sledovania zaradených (medián sledovania 27,4 rokov, rozpätie sledovania 22,6–28,4 rokov) sa udialo 3 662 prvých veľkých KV-príhod.

Hodnoty relatívneho rizika (RR) pre výskyt prvej veľkej príhody (v priebehu 30 rokov sledovania zaradených účastníčok) podľa už prezentovaných kvintilov sérových biomarkerov pri vstupe účastníčok do štúdie:

End-point – zohľadnenie veku

RR (95% CI) zohľadňujúce **vek zaradených** (referenčným parametrom biomarkerov je vždy hodnota v kvintile 1) a dotýkajúce sa sérovej hladiny hsCRP

RR (primárneho end-pointu) v kvintile 5 vs v kvintile 1 bolo 2,2 (95% CI 1,99–2,47), a toto RR per kvintil bolo 1,22 (95% CI 1,19–1,25).

RR (95% CI) a dotýkajúce sa sérovej hladiny LDL-C (primárneho end-pointu) bolo 1,48 (95% CI 1,33–1,64), a toto RR per kvintil bolo 1,11 (95% CI 1,09–1,40)

RR (95% CI) a dotýkajúce sa sérovej hladiny Lp(a) (primárneho end-pointu) bolo 1,30 (95% CI 1,18–1,44) a toto RR per kvintil bolo 1,06 (1,04–1,09)

End-point – zohľadnenie kofaktorov

RR (95% CI) zohľadňujúce **viaceré kofaktory** u zaradených (fajčenie, diabetes, krvný tlak) a tiež referenčným parametrom biomarkerov je vždy hodnota v prvom kvintile – najprv (ako aj v predošlom prípade) dotýkajúce sa sérovej hladiny hsCRP

RR (primárneho end-pointu) v kvintile 5 vs v kvintile 1 bolo 1,7 (95% CI 1,52–1,9) a toto RR per kvintil bolo 1,14 (95% CI 1,12–1,17)

RR (95% KI) dotýkajúce sa sérovej hladiny LDL-C

RR (primárneho end-pointu) kvintile 5 vs v kvintile 1 bolo 1,36 (95% CI 1,23–1,52) a toto RR per kvintil bolo 1,09 (95% CI 1,07–1,12)

RR (95% KI) dotýkajúce sa sérovej hladiny Lp(a)

RR (primárneho end-pointu) bolo 1,33 (95% CI 1,21–1,47) a toto RR pre kvintil bolo 1,07 (95% CI 1,04–1,09)

Zohľadnenie užívania hormonálnej náhradnej liečby, tiež hodnoty BMI a hodnoty eGF (odhadovanej glomerulárnej filtrácie) – už nemalo vplyv na hore uvedené RR.

Vplyv hsCRP a LDL-C na riziko primárneho end-pointu v čase 30 rokov sledovania zaradených sa ľahko zmierňoval a v prípade Lp(a) tomu v čase tak nebolo.

Výskyt ICHS a CMP

Biomarkery sérových hladín hsCRP, LDL-C a Lp(a) predpovedali (osobitne i pospolu) 30-ročné riziko vzniku ICHS či CMP.

Aký bol vplyv využitia všetkých troch biomarkerov v predpovedi KV-rizika

Sérové hladiny hsCRP, LDL-C a Lp(a) mali na sebe nezávislý vplyv v predpovedi KV-rizika zaradených. Užitočné v predpovedi bolo používať všetky 3 biomarkery v kombinácii.

Niektoré účastníčky štúdie WHS (len ojedinele sa tak stalo ešte pred zaradením do štúdie) v jej priebehu obdržali i liečbu statínmi, a to postupne v čase viac a viac – po 30 rokov sledovania to bolo 16 053 žien (57,5 %). V štúdiu sa vyskytlo 3 662 prvých veľkých KV-príhod, no a 2 151 príhod sa udialo u účastníčok, keď ešte neužívali liečbu statínmi.

Posolstvo štúdie WHS

V tejto klinickej štúdiu, do ktorej zahrnuli 27 939 iniciálne zdravých žien, u ktorých vstupne vyšetrili u každej z nich sérovú hladinu hsCRP, LDL-C a Lp(a), preukázali získané výsledky spomenutých biomarkerov zvýšené KV-riziko žien v priebehu ďalších 30 rokov. Každý zo spomenutých biomarkerov pridal riziková informáciu o danej pacientke, ale kombinácia výsledkov 3 biomarkerov vykázala KV-riziková predpoveď najlepšie. 30-ročné KV-riziko narastalo s každým kvintilom sérových hodnôt hsCRP a LDL-C a v prípade Lp(a) riziko narástlo hlavne v 5. kvintile.

Uvedené údaje sú významné z viacerých dôvodov v prevencii KVO:

- Tradičné modely predikcie KV-rizika boli založené na základe výsledkov sledovaní (štúdie, registre a pod)

po dobu 10 rokov. Ale dnes (ale iste i vtedy) už nás zaujíma prevencia KVO celoživotne [19]. Údaje štúdie s využitím kombinácie hodnôt sérových biomarkerov ukazujú predikciu KV-rizika oveľa ďalej v čase, než tomu bolo doteraz, kedy bývala predikcia „len“ po dobu 10 rokov.

- Pozoruhodným zistením WHS štúdie bol fakt, že jednotlivé vstupné vyššetrenia sérovej hladiny hsCRP jasne a dlhodobo (30 rokov) predikujú KV-riziko každej zaradenej ženy [20].
- Tieto údaje súčasne ukazujú ako a prečo treba zmeniť životný štýl pacientky a ako treba pristúpiť aj k farmakologickej liečbe s cieľom redukovať KV-riziko. Odporúčania o prevencii KVO, t. j. o diéte, o telesnej aktivite, o ukončení fajčenia a o redukcii stresu, sú účinnejšie vtedy, keď zmenu životného štýlu začíname skôr (t. j. v mladšom veku) a udržujeme ju dlhodobo. Hoci zmena životného štýlu dokáže redukovať hsCRP a LDL-C v sére, tak nevie redukovať sérovú hladinu Lp(a), pretože tá býva determinovaná geneticky.

Liečivá, ktoré sú schopné redukovať sérovú hladinu LDL-C, vedú redukovať aj KV-riziko [1]. Ale štúdia WHS súčasne ukazuje, že mnoho prípadov veľkých KV-príhod i pri liečbe statínmi rastie [14]. Našepkáva nám to jednak, aby sme pokračovali v liečbe statínmi, ev. vo vyššej dennej dávke, alebo aby sme liečbu statínmi doplnili aj inou liečbou dyslipidémie, ale štúdia WHS nám tiež ukazuje, že môžeme v týchto prípadoch siahnuť i po inhibícii vaskulárneho zápalu (napr. použitím nízkych dávok kolchicínu, t. j. 0,5 mg denne) [5]. V procese definovania svojej užitočnosti sú však i ďalšie protizápalové liečivá, napr. inhibítory interleukínu 6 [21], ale bolo tiež preukázané, že aj SGLT2i a GLP1-receptorové agonisty dokážu tiež redukovať sérové hladiny hsCRP, a asi aj preto redukujú incidencia vaskulárnych príhod [15]. Okrem toho boli spustené viaceré klinické štúdie aj s novými liečivami, ktoré dokážu ohromne redukovať sérové hladiny Lp(a) [15]. A práve súčasné vyššetrenie sérových hladín hsCRP, LDL-C a Lp(a) pomáha pri selekcii využitia farmakologickej liečby potláčajúcej proces aterogenézy. Dôležité je tiež potvrdenie, že máme dostatočné a nové údaje o užitočnosti tejto liečby počas 3 dekád liečenia. Predpokladáme, že to platí i pre mužov, je to však treba tiež potvrdiť. Čím skôr sa s liečbou a úpravou LDL-C, Lp(a) a hsCRP v sére započne, tým lepšiu dlhodobú prognózu pacient má.

Tento prístup je iste vhodný i pre nás na Slovensku, treba tiež o ňom uvažovať a postupne ho zaviesť do klinickej praxe.

Literatúra

1. Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J* 2022; 43(34): 3198–3208. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab841>>.
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory 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>>.
3. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017; 381(26): 2497–2505. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>>.
4. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020; 383(19): 1838–1847. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>>.
5. Nelson K, Fuster V, Ridker PM. Low-dose colchicine for secondary prevention of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82(7): 648–660. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.055>>.
6. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020; 382(3): 244–255. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1905239>>.
7. Nissen SE, Wolski K, Balog C et al. Single ascending dose study of a short interfering RNA to reduce lipoprotein(a) production in individuals with elevated plasma lipoprotein(a) levels. *JAMA* 2022; 327(17): 1679–1687. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.5050>>.
8. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2022; 387(20): 1855–1864. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2211023>>.
9. Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C et al. Muvalaplin, an oral small molecule inhibitor of lipoprotein(a) formation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 330(11): 1042–1053. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.16503>>.
10. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet* 2023; 401(10384): 1293–1301. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00215-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00215-5)>.
11. Ridker PM, Lei L, Louie MJ et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among 13 970 con-temporary high-risk patients with statin intolerance. *Circulation* 2024; 149(1): 28–35. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066213>>.
12. Arnold N, Blaum C, Goßling A et al. C-reactive protein modifies lipoprotein(a) – related risk for coronary heart disease: the Biomar-CaRE project. *Eur Heart J* 2024; 45(12): 1043–1054. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad867>>.
13. Puri R, Nissen SE, Arsenault BJ et al. Effect of C-reactive protein on lipoprotein(a) – associated cardiovascular risk in optimally treated patients with high-risk vascular disease: a prespecified secondary analysis of the ACCELERATE Trial. *JAMA Cardiol* 2020; 5(10): 1136–1143. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2413>>.
14. Zhang W, Speiser JL, Ye F et al. High-sensitivity C-reactive protein modifies the cardiovascular risk of lipoprotein(a): Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(11): 1083–1094. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.016>>.
15. Ridker PM, Moorthy MV, Cook NR et al. Inflammation, Cholesterol, Lipoprotein(a) and 30 Year Cardiovascular Outcomes in Women. *N Engl J Med* 2024; 391(22): 2087–2097. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2405182>>.
16. Buring JE, Hennekens CH. [The Women's Health Study Research Group]. Women's Health Study: Summary of the study design. *J Myocard Ischemia* 1992; 4: 27–29.
17. Ridker PM, Rifai N, Rose L et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347(20): 1557–1565. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021993>>.
18. Suk Danik J, Rifai N, Buring JE et al. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA* 2006; 296(11): 1363–1370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.11.1363>>.
19. Wilkins JT, Ning H, Berry J et al. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. *JAMA* 2012; 308(17): 1795–1801. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.14312>>.
20. Glyn RJ, MacFadyen JG, Ridker PM. Tracking of high-sensitivity C-reactive protein after an initially elevated concentration: the JUPITER Study. *Clin Chem* 2009; 55(2): 305–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2008.120642>>.
21. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res* 2021; 128(11): 1728–1746. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319077>>.