

# Reziduálne kardiovaskulárne riziko – závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy

ANDREJ DUKÁT  
Bratislava, Slovenská republika

DUKÁT A. **Reziduálne kardiovaskulárne riziko – závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy.** *Cardiol* 2008;17(6):229–233

Reziduálne kardiovaskulárne riziko predstavuje závažný problém súčasnosti. Napriek všetkým dosiahnutým pokrokom vo farmakoterapii, ktoré významne ovplyvnili mortalitu, ostáva táto stále veľmi vysoká. Napriek liečbe statínom tri štvrtiny rizikových pacientov zomrie na závažnú kardiovaskulárnu príhodu. Osobitne významným problémom sú pacienti s komorbiditami – metabolickým syndrómom a diabetom 2. typu, kde všetky doterajšie spôsoby liečby sú neuspokojujúce.

**Kľúčové slová:** reziduálne kardiovaskulárne riziko – ateroskleróza – hypolipidemická liečba – prognóza

DUKÁT A. **Residual cardiovascular risk – important problem which calls for a new treatment methods.** *Cardiol* 2008;17(6):229–233

Residual cardiovascular risk represents an important problem nowadays. Despite all reached advances in pharmacotherapy, all reached significant improvement of mortality, this one still is very high. Despite treatment with statins, three quarters of these patients will die from severe cardiovascular event. A significant problem group of patients are those with comorbidities: metabolic syndrome and diabetes type 2, where all therapeutic modes are not yet satisfactory.

**Key words:** Residual cardiovascular risk – Artherosclerosis – Hypolipidemic treatment – Prognosis

## Definícia

V platnej definícii sa zdôrazňujú tri aspekty. Ako reziduálne kardiovaskulárne riziko označujeme situáciu, kedy je prítomná závažná kardiovaskulárna príhoda:

1. U pacienta, ktorý bol liečený statínom (či už so štandardnou dávkou – simvastatín 20 – 40 mg, alebo intenzifikovanou liečbou – atorvastatín 80 mg, rosuvastatín 40 mg).
2. U pacienta, ktorý je liečený statínom a má normálne hodnoty LDL cholesterolu.
3. U pacienta, ktorý z preventívneho dôvodu je liečený navyše ešte aj antihypertenzívami, antitrombotikami, liekmi na odvykanie fajčenia, dodržiava diétu a zásady správneho štýlu života (1).

Tento závažný medicínsky, ekonomický a spoločenský problém vystupuje do popredia osobitne v ostatnom čase. Koronárna choroba srdca s jej akútnymi komplikáciami tvorí najväčší podiel zo všetkých úmrtí vo všetkých spo-

ločnostiach. V budúcnosti význam spomínaného bude ešte narastať. Predovšetkým vplyvom starnutia populácií vo svete, narastania epidémie obezity, metabolického syndrómu a diabetu 2. typu – akumulácie viacerých rizikových faktorov u obyvateľov v industrializovaných spoločnostiach všade vo svete. Napriek všetkým novým vedomostiam, rozvoju kardiochirurgie a armamentária kardiovaskulárnej farmakoterapie problém aterotrombózy nebude vyriešený ani v rizikovej, ani vo vysoko rizikovej skupine pacientov.

Za ostatných 20 rokov minulého storočia sa v niektorých krajinách sveta, najmä v USA, dosiahol významný pokles kardiovaskulárnych úmrtí, pokles v mortalite až o 50 % (2). Z tohto množstva sa na tomto poklese približne v 40 % podieľali liečebné postupy pri sekundárnej prevencii po prekonanom infarkte myokardu, iniciálnej revaskularizácii pri akútnom infarkte myokardu a liečbe chronického srdcového zlyhávania. Vyše 5% z tohto poklesu pripadlo na zníženie globálneho, celkového rizika (rizikových faktorov). Zníženie hladín celkového cholesterolu sa podieľalo na 24 % a zníženie hodnôt krvného tlaku na 20 % poklese. 20 % sa pokles pripísal zníženiu podielu fajčenia a zvýšeniu fyzickej aktivity. Liečba statínmi (ako bude rozoberané v ďalšej časti) dostatočne preukázala svoju účinnosť v randomizovaných kontrolovaných štúdiách. Pokles relatívneho rizika prvého infarktu myo-

Z II. internej kliniky LFUK a FNsP Bratislava, nemocnica Staré Mesto v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 4. augusta 2008; prijaté dňa 16. septembra 2008

**Adresa pre korešpondenciu:** prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., II. interná klinika LFUK a FNsP Bratislava, nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, e-mail: andrej.dukat@faneba.sk

kardu a infarktu predstavoval 19 – 38 % (3). Jedna z posledných metaanalýz, ktorá sledovala efekt dvoch ACE inhibítorov (ramipril a perindopril), poukázala na 27 % pokles relatívneho rizika v skupine intenzívne liečených pacientov (4). Podobné účinky sa dokázali pri liečbe kyselinou acetylsalicylovou a tienopyridínov (napríklad klopidogrel). Avšak v skupine pacientov s diabetes mellitus, napriek intenzívnej liečbe (diéta, prísna kontrola krvného tlaku, glykémie a lipidov), výskyt závažných príhod počas piatich rokov bol ešte stále 19 % (oproti 32 % v konvenčne liečenej skupine) (5). Taktiež individuálny pokles rizika ktorý sa dosiahol v každej skupine, aj napriek intenzívnej polyfarmakologickej liečbe, nepriniesol viac dodatočného poklesu relatívneho rizika, (nie viac ako 30 – 40 %). Čiže 60 – 70 % pacientov bude mať závažnú kardiálnu príhodu aj napriek všetkej podávanej dostupnej liečbe statínom (6).

### Doterajšie výsledky

Reziduálne kardiovaskulárne riziko, ako ho poznáme z hlavných statínových štúdií, je veľmi vysoké. V primárne preventívnych štúdiách (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS) sa dosiahol zníženie LDL cholesterolu o 25 – 26 % a dosiahnutá ochrana sa pohybovala medzi 62 – 69 %. V sekundárne preventívnych štúdiách (CARE, LIPID, 4S) sa dosiahol zníženie LDL cholesterolu o 25 – 35 % a ochrana predstavovala 62 – 74 %. U pacientov s vysokým rizikom (HPS) sa hodnota LDL cholesterolu znížila o 29 % a ochrana predstavovala 73 %. To znamená, že v HPS štúdii sa u takmer pätiny pacientov s vysokým rizikom, napriek liečbe statínom vyskytla v priebehu piatich rokov závažná kardiovaskulárna príhoda (1). Reziduálne riziko bolo osobitne vysoké v sledovaných podskupinách pacientov s diabetes mellitus, ako ukázali výsledky v štúdiách HPS a CARDS (7, 8). V štúdii HPS (liečení simvastatínom) bol pokles rizika 28 % a reziduálne riziko predstavovalo 72 %. V štúdii CARDS (liečení atorvastatínom) sa dosiahol pokles rizika 32 % a reziduálne riziko bolo 68 %. Statíny v štandardných dávkach dokázali znížiť kardiovaskulárne riziko o 20 – 35 %, ale reziduálne riziko stále ostalo medzi 65 – 80 %.

Pri liečbe statínmi a sledovaní možného potenciálu liečby sa zamerala pozornosť aj na možnosti znížiť reziduálne riziko pomocou intenzifikovanej liečby statínmi.

Efekt intenzívnej liečby statínmi (pravastatín 40 mg oproti atorvastatínu 80 mg) sa ukázal už pri sledovaní pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami a zníženie reziduálneho rizika bolo viditeľné hneď zavčas pri

intenzívnej liečbe. Odpoveď však priniesli predovšetkým tri štúdie: PROVE-IT TIMI 22, IDEAL a TNT (9 – 11). Všetky priniesli celkovo rovnakú odpoveď. Došlo síce k štatisticky významnému, ale klinicky nedostatočnému ovplyvneniu ischemickej choroby srdca, a teda nie k dostatočnej ochrane vysoko rizikových pacientov. Intenzívna liečba statínom oproti štandardnej liečbe znamenala tieto prínosy – poklesy v percentách vo výskyte kardiovaskulárnych príhod. PROVE-IT TIMI 22: 26,3 oproti 22,4 %, IDEAL: 13,7 oproti 12,0 %, TNT: 10,9 oproti 8,7 %.

Posledné analýzy zo štúdie PROVE-IT TIMI 22 ďalej potvrdili a ešte ďalej rozviedli uvedené výsledky (12). Ukázalo sa totiž, že ak sa aj liečbou statínom u pacientov dosiahnu hodnoty LDL cholesterolu pod 70 mg/dl a ak pretrvávala vysoká hladina triacylglycerolov nad 200 mg/dl, znamenalo to pre pacientov s akútnym koronárnym syndrómom dodatočné riziko úmrtia, infarktu myokardu, či infarktu počas 30 dní od akútnej príhody [RR 0,64 (0,53 – 0,78) ( $p < 0,001$ )] (12). Pre klinickú prax to znamená, že v krátkej budúcnosti bude potrebné modifikovať náš prístup k tejto skupine pacientov vzhľadom na hypolipidemickú liečbu a aj komplexnú farmakoterapiu (13).

Ako vyplynulo zo štúdie WOSCOPS u tých pacientov liečených pravastatínom, ktorí dosiahli nízke hodnoty LDL cholesterolu, je dôležitá aj nízka hladina HDL cholesterolu vzhľadom na predikciu tých, ktorí mali vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko. Päťročné sledovanie teda upozornilo na potrebu zamerať sa okrem hladiny triacylglycerolov aj na nízku hladinu HDL, ak chceme ovplyvniť následné závažné príhody u pacientov už liečených statínmi (11). Aj štúdie CARE/LIPID i HPS ukázali, že liečba statínom neodstráni riziko závažných príhod, ak pretrváva nízka hladina HDL cholesterolu. Nízka hladina HDL cholesterolu zvyšuje kardiovaskulárne riziko aj vtedy, ak sa pri intenzívnej liečbe statínom (atorvastatín 80 mg v štúdii TNT) dosiahli u pacientov nízke hladiny LDL cholesterolu pod 80 mg/dl (11).

Osobitným zdravotníckym problémom v súčasnosti je však diabezita. Jej výskyt u nás je veľmi vysoký a žiaľ, naďalej veľmi narastá (14). Kardiovaskulárne zaťaženie u pacientov s diabetom 2. typu je vo vzťahu k makro- a mikrovaskulárnym komplikáciám. Často sa v literatúre diabetes hodnotí aj ako „ICHES ekvivalent“ (15). Avšak makrovaskulárne riziko je veľmi heterogénne a súvisí s viacerými rizikami: trvanie diabetu, pridružená nefropatia, metabolický syndróm, dyslipidémia, zlá kompenzácia diabetu (glykemická kontrola). Každé z týchto rizík určitým spôsobom zvyšuje kardiovaskulárne riziko a zhoršuje prognózu takto postihnutého pacienta (16).

V metaanalýze, štúdie so statínmi pri primárnej prevencii u vyše 10 000 pacientov s diabetes mellitus, jednoznačne poukázali na ich benefit, takže u nich pokles LDL cholesterolu o 1 mmol/l prináša pokles závažných koronárnych príhod o 26 % (17). Napriek mnohým dôkazom týkajúcich sa LDL cholesterolu, ktoré sa snažia potvrdiť pracovnú hypotézu „čím nižšie, tým lepšie“, u pacientov s diabetes mellitus: pri sekundárnej prevencii dôkazy máme (12), avšak pri primárnej prevencii tomu tak celkom nie je. Štúdie ASCOT a ASPEN, ktoré zahrnuli diabetikov s nižším rizikom, nepotvrdili benefit liečby statínmi pri primárnej i sekundárnej prevencii (18, 19). Súhrnne možno v tejto súvislosti povedať, že u diabetikov pri primárnej prevencii je najvyšší benefit liečby statínmi u diabetikov s najvyšším rizikom. Avšak až 70 % kardiovaskulárneho rizika u pacientov s diabetes mellitus 2. typu nie je možné potlačiť liečbou statínom (20).

### **Možnosti liečby reziduálneho kardiovaskulárneho rizika**

Dodatočný aditívny benefit pri liečbe statínmi možno dosiahnuť pridaním ďalších liečiv vo farmakoterapii. V súčasnosti možno farmakoterapeutické postupy pri kombinovanej liečbe so statínom rozdeliť do piatich možností takto:

- a) Fenofibrát. Má najväčší potenciál na zníženie triacylglycerolov a znižuje apoCIII. Dosahované zníženie hladiny LDL cholesterolu je v priemere o 14 %. Má dôkazy o preventívnych účinkoch na mikrovaskulárne postihnutie, profil vedľajších nežiaducich účinkov je nízky. Kombinovaná liečba statín/fibrát sa ukázala byť pri rešpektovaní zásad liečby bezpečná.
- b) Kyselina nikotínová. Liečbou sa dosiahne mierne zníženie hladín LDL cholesterolu a triacylglycerolov, mierne zvýšenie hladín HDL cholesterolu. Znižuje hladinu lipoproteínu-a (Lpa). Pri uvažovaní o možnosti tejto kombinovanej liečby treba brať do úvahy aj vedľajšie nežiaduce úinky.
- c) Omega-3-mastné kyseliny. Vo vyšších dávkach významne znižujú hladiny triacylglycerolov (napríklad v dávke 4 g denne).
- d) Ezetimib. Jeho účinok sa prejaví predovšetkým ďalším znížením hladiny LDL cholesterolu.
- e) Rimonabant. Jeho účinok je miernejší, ale komplexnejší, znižuje tak LDL cholesterol, ako aj triacylglyceroly, mierne zvyšuje HDL cholesterol. Priaznivo ovplyvňuje spektrum lipidov znížením malých denzných LDL partikul.

Niektoré čiastočné výsledky z kombinovanej hypolipidemickej liečby sú už známe. Štúdia HATS (HDL – Atherosclerosis Treatment Study) dokázala kombinovanou liečbou statín + niacín znížiť výskyt závažných príhod o 90 % ( $p = 0,03$ ) a bez ďalšieho benefitu pridaním antioxidantov. Kvantitatívnou koronarografiou dokázala významné percentuálne zníženie stenóz liečbou statín + niacín a bez ďalšieho benefitu pridaním antioxidantov. Tieto dosiahnuté zmeny boli oveľa významnejšie v podskupine pacientov s metabolickým syndrómom, než u pacientov bez metabolického syndrómu. U pacientov s metabolickým syndrómom sa znížil výskyt závažných kardiovaskulárnych príhod o 40 % a percento stenóz hodnotených kvantitatívnou koronarografiou až o 90 % (21).

Štúdia ARBITER 2 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) dokázala pri ultrazvukovom meraní hrúbky intimy/médie na karotídach (CIMT) významné zmeny pri kombinovanej liečbe statín/niacín ER už počas 12 mesiacov liečby ( $p = 0,08$ ) (22).

Pri sledovaní piatich možných spôsobov zníženia rizika zmenou životného štýlu sa definovalo nasledovné zníženie relatívneho rizika: RR (95 % CI) pacienta (23). Nefajčenie oproti fajčeniu predstavuje 0,47 (0,42 – 0,54), BMI (< 25 oproti > 25 kg/m<sup>2</sup>) 0,70 (0,64 – 0,77), cvičenie > 3,5 oproti < 3,5 hodín/týždenne 0,83 (0,74 – 0,92), príjem alkoholu 5 – 30 gramov/denne oproti či už pod 5, alebo na druhej strane nad 30 gramov/denne 0,79 (0,73 – 0,87) a diéta skóre > 42,4 oproti skóre < 42,4 má pokles relatívneho rizika 0,84 (0,77 – 0,92).

Štúdia ENHANCE, ktorá sledovala kombinovanú liečbu ezetimib 10 mg a simvastatín 80 mg oproti samotnému simvastatínu 80 mg u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou, nepriniesla očakávané výsledky kvôli nesprávnemu návrhu štúdie, výberu pacientov a spôsobom vyhodnocovania. Išlo o štúdiu malú (so 720 pacientmi, v ramenách bolo teda sledovaných 363, respektíve 357 pacientov). Nebola to štúdia mortalitná, mala veľmi krátke trvanie, iba 24 mesiacov a vyhodnocovala hrúbku intimy a média (IMT) ultrazvukom (24). U oboch skupín počas roka došlo k nárastu IMT (0,0121 oproti 0,0095 mm). Vplyv liečby u tak špecifickej skupiny pacientov (familiárna hypercholesterolémia) sa ešte nemožno prejavíť pri takom krátkom sledovanom období. Obmedzením bolo, že až 80 % pacientov bralo statín ešte pred začiatkom štúdie. Kombinovaná liečba ezetimib + statín štatisticky významnejšie znížila hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triacylglycerolov i hsCRP a významne zvýšila hladinu HDL cholesterolu. Uvedené stanovené primárne i sekundárne ciele neboli medzi sku-

pinami preto štatisticky významné. Pre tieto dôvody musíme čakať na výsledky prebiehajúcich štúdií SHARP (The Study of Heart And Renal Protection s plánovanými sledovaniami 9 400 pacientov) a IMPROVE IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), s plánovanými sledovaniami 18 000 pacientov s ischemickou chorobou srdca a relatívne nízkymi hodnotami LDL cholesterolu), ktorá sa má ukončiť v roku 2012 (25).

### Predpokladané cesty vývoja

Najnovšie sa však ukazujú aj úplne nové možnosti vo výskume a možnej ďalšej liečby. Iba nedávno sa v odbornej verejnosti začalo diskutovať o možnosti, či by inhibícia lipoproteínom asociovanej fosfolipázy A2 (Lp-PLA2) nebola jednou z takýchto možných ciest (26). Môže predstavovať určité spojenie medzi metabolizmom lipidov a zápalovou odpoveďou. Lp-PLA2 je bielkovina, od vápniku nezávislá, ktorá patrí do skupiny fosfolipáz A2 (26). Tvoria ju predovšetkým monocyty, makrofágy, T-lymfocyty a mastocyty. Dve tretiny Lp-PLA2 cirkulujú v krvi prevažne viazané na LDL cholesterol a jedna tretina sa potom rozloží medzi LDL a HDL cholesterol. Histologické štúdie ju dokázali a lokalizovali priamo v aterosklerotických plakoch u ľudí. Pôsobí i priamo proaterogénne tým, že podporuje oxidáciu LDL cholesterolu. Po LDL oxidácii vnútri v stene artérie Lp-PLA2 štiepi oxidovanú fosfatidylcholínovú súčasť partikuly lipoproteínov na dva veľmi silné mediátory, ktoré sú prozápalové a proaterogénne. Sú to lysofosfatidylcholín (LysoPC) a oxidované masné kyseliny. Tieto potom spúšťajú celú kaskádu reakcií, ktoré priamo urýchľujú celý proces aterogenézy. LysoPC je veľmi silný chemoatraktant pre T-lymfocyty a monocyty, zhoršuje endotelovú dysfunkciu, stimuluje proliferáciu makrofágov a vyvoláva apoptózu makrofágov a hladkých svalových buniek. Predpokladá sa teda, že Lp-PLA predstavuje spojenie medzi oxidáciou zmenenými LDL lipoproteínmi v stene artérie a miestnym zápalovým procesom v aterosklerotickom plaku (27).

Z uvedeného vyplýva potreba riešiť tento závažný problém. Jednou zo všeobecne uznávaných možností je dôslednejšia kontrola známych rizikových faktorov prostredníctvom zmeny životného štýlu a zlepšením compliance pacientov k primárnej prevencii. Ďalšou z možností je farmakoterapia, kombinovaná liečba, či vývoj nových liekov, ktoré by mali aditívny efekt na súčasne podávanú liečbu v zmysle platných odporúčaní. Máme presvedčivé dôkazy, že proces aterosklerózy má svoj typický priebeh s lokálnym i systémovým zápalovým procesom (23). Preto jednou z možných ciest budúcej liečby

je zasiahnuť do ovplyvnenia biológie aterosklerotického plaku priamo, čo ovplyvní zápalový a destabilizujúci proces v tomto plaku.

Doklady o tom, že zvýšené cirkulujúce koncentrácie Lp-PLA2, alebo zvýšená enzymatická aktivita korelujú s kardiovaskulárnymi závažnými príčinami, máme k dispozícii už sedem rokov (26). Toto spojenie nie je tak tesné, aké poznáme u iných biomarkerov (napríklad CRP). Má však s istotou aditívny účinok a má dokázaný vzťah k endotelovej dysfunkcii v ľudskej patológii procesu aterosklerózy (24).

Tento krátky patofyziologický súhrn bol potrebný pre skutočnosť, že sú k dispozícii už aj nové liečebné postupy. Azetidínony, nová skupina acylačných inhibítorov enzymatickej aktivity Lp-PLA, preukázali schopnosť interferovať s biologickou (toxickou) aktivitou oxidovaných LDL. Predovšetkým však ako chemoatraktant monocytovej a apoptózy v makrofágoch (27). Znižujú tiež akumuláciu LysoPC a oxidovaných masných kyselín. V experimente dokázali až 95 % inhibíciu Lp-PLA2 v aterosklerotickom plaku a dokázali tiež zmenšiť tvorbu aterosklerotickej lézie (24). Po perorálnom podaní u ľudí – zdravých dobrovoľníkov (fáza I klinických štúdií) sa dokázalo zníženie Lp-PLA2 (až do 95 %), závislé od dávky (28). Z výsledkov klinických štúdií vo fáze II sa ukázalo, že liečba 40 mg SB-480848 (darapladib) u pacientov počas dvoch týždňov pred endarterektómiou v karotídach dochádza k inhibíciou plazmatickej aktivity o 52 % a pri 80 mg liečbe až o 80 % v porovnaní s placebom (29).

V medicíne dôkazov máme štúdiu s darapladibom, selektívnym inhibítorom Lp-PLA2 u 959 pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca, alebo jej rizikovými ekvivalentmi. Darapladib sa sledoval v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdiu v dávkach 40 mg, 80 mg a 160 mg počas obdobia 12 týždňov pri základnej liečbe atorvastatínom 20 mg a 80 mg. Prvý dôležitý výsledok je, že liečba uvedeným liekom je bezpečná pri všetkých uvedených dávkach. Darapladib inhiboval aktivitu Lp-PLA2 v závislosti od dávky u obidvoch statínových skupín sledovaných pacientov pri rôznych hladinách LDL cholesterolu, ktorého hladinu neovplyvňoval. Významne klesla hladina interleukínu 6 a bol trend k poklesu aj CRP. Myeloperoxidáza a matrix metaloproteináza 9 neboli ovplyvnené a taktiež neboli ani zmeny vo funkcii trombocytov (30). V súčasnosti prebieha štúdia IBIS-2 (Integrated Biomarker and Imaging Study), ktorá sleduje liečbu darapladibom počas 12 mesiacov. Hodnotenie bude intravaskulárnym ultrazvukom, virtuálnou histológiou a palpografiou u 330 pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca (31). Očakáva sa potvrdenie hypotézy o modulácii systémovej zápalovej odpovede pri

súčasnej liečbe statínom. Keďže zápal má podstatnú úlohu v procese aterotrombózy, reziduálne kardiovaskulárne riziko vo vysokorizikovej skupine pacientov v súčasnosti skutočne predstavuje zásadný problém (32).

## Záver

Zdá sa, že pri kardiovaskulárnej prevencii v súčasnosti stojíme na križovatke ciest. Týka sa to celej oblasti sekundárnej prevencie kardiovaskulárnych ochorení hypolipidemickou liečbou. Už teraz sa ukazujú úplne nové možnosti v prístupe a liečbe vysokorizikových pacientov a možno reálne očakávať zásadné zmeny v doterajších platných odporúčaní vo svete i u nás.

## Literatúra

1. Sacks F. Residual cardiovascular risk-macrovascular. Inaugural R3i meeting: State of the science 21. 6. 2008, Budapest. Book of Abstracts.
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–2398.
3. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1225–1228.
4. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–588.
5. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393.
6. Koenig W. Treating residual cardiovascular risk. Editorial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1642–1644.
7. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
8. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
9. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1405–1410.
10. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:193–205.
11. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
12. Miller M, Cannon CP, Murphy S, et al. Impact of Triglyceride Levels Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol After Acute Coronary Syndrome in the PROVE-IT-TIMI 22 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:724–730.
13. Dukát A, Minárik P, Oravec S. Význam stanovenia hladín triacylglycerolov navyše od hladín LDL cholesterolu u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami. *SKP* 2008;2:17–19.
14. Mokán M, Galajda P, Pridavková D, et al. Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku. *Diabetes a obezita* 2007;12:2–10.
15. Juutilainen A, Lehto R, Ronnema T, et al. Type 2 diabetes as a „Coronary heart disease equivalent“: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28:2901–2907.
16. Valensi P, Pariés J, Brulport-Ceriser V, et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care* 2005;28:2722–2727.
17. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
18. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151–1157.
19. Knopp RH, Déméden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular endpoints in subjects with type 2 diabetes: The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478–1485.
20. Zimmet P. Diabetes: from Cinderella to public health enemy number 1. Editorial. *MetS Insights* 2007;11:2–9.
21. Brown BG, Stukovsky KH, Zhao YQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combination: a meta-analysis of 23 randomised lipid trials. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:631–636.
22. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512–3517.
23. Yusuf S, Cairns AJ, Camm EL. Evidence based cardiology. London: BMJ Books 2003:968.
24. Kastelein JP, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431–1443.
25. Rosolová H. Studie ENHANCE. *Cor Vasa* 2008;50:306–308.
26. Khuseynova N, Koenig W. Predicting the risk of cardiovascular disease: where does lipoprotein-associated phospholipase A2 fit in? *Mol Diagn Ther* 2007;11:203–217.
27. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685–1695.
28. Yang EH, McConnell JP, Lennon RJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent marker for coronary endothelial dysfunction in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:106–111.
29. Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, et al. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2007;115:2715–2721.
30. Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:913–919.
31. Mohler ER, Ballantyne CM, Davidson MH, et al, for the Darapladib Investigators. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1632–1642.
32. Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, et al. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1440–1445.