

Liečba dyslipidemií počas pandémie COVID-19

Treatment of dyslipidemias during the COVID-19 pandemia

Lubomíra Fábryová^{1,2,3}

¹MetabolKLINIK s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, MED PED centrum, Bratislava

²Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Bratislava

³Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety n.o., Ústav zdravotníckych disciplín, Bratislava

✉ MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD. | lfabryova@metabolklinik.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 15. 1. 2021

Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii | Accepted 29. 1. 2021

Abstrakt

COVID-19 je ochorenie zapríčinené koronavírusom SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus 2), ktoré vyústilo do celosvetovej pandémie. SARS-CoV-2 je veľmi nákazlivý, priebeh ochorenia je veľmi variabilný a miera úmrtnosti nepredvídateľná. U približne 80 % pacientov s COVID-19 sa vyvinú mierne až stredne závažné príznaky, u 15 % závažné a u 5 % život ohrozujúce klinické komplikácie. Zahŕňajú zápal pľúc, ťažký akútny respiračný syndróm (SARS), septickej šok a komplikácie vírusovej infekcie pri liečbe ischemickej choroby srdca, infarktu myokardu, srdcového zlyhania, myokarditídy a arytmií. Niekoľko pozorovacích štúdií a metaanalýz ukázalo, že kardiovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus, artériová hypertenzia a obezita tiež zreteľne zvyšujú závažnosť a úmrtnosť na COVID-19. Väčšina pacientov s uvedenými rizikovými faktormi má však prítomnú aj dyslipidémiu a užíva hypolipidemickú farmakologickú liečbu. Doteraz bolo publikovaných niekoľko systematických prehľadov a metaanalýz rozoberajúcich potenciálnu súvislosť medzi prítomnosťou dyslipidémie (jedného z najdôležitejších rizikových faktorov aterosklerózu podmieneného kardiovaskulárneho ochorenia a závažnosťou priebehu ochorenia COVID-19). Do popredia sa dostávajú najmä otázky týkajúce sa bezpečnosti pokračovania v hypolipidemickú liečbu ako u pacientov s vyšším rizikom rozvoja COVID-19, tak aj u pacientov infikovaných koronavírusom SARS-CoV-2. Práve u týchto pacientov musíme veľmi dôsledne zvažovať známe interakcie hypolipidemík s terapiou špecifickou pre COVID-19.

Kľúčové slová: ateroskleróza – cholesterol – COVID-19 – ezetimib – fibráty- hypolipidemická liečba – inhibítory PCSK9 – lipídové rafty – omega-3 masné kyseliny – plazmaferéza – SARS-CoV-2 – statíny

Abstract

COVID-19 is a disease caused by the coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), which has resulted in a global pandemic. SARS-CoV-2 is highly contagious, the course of the disease is very variable and the mortality rate is unpredictable. Approximately 80 % of patients with COVID-19 develop mild to moderate symptoms, 15 % severe and 5 % life-threatening clinical complications. They include pneumonia, severe acute respiratory syndrome (SARS), septic shock and complications of viral infection in the treatment of ischemic heart disease, myocardial infarction, heart failure, myocarditis and arrhythmias. Several observational studies and meta-analysis have shown that cardiovascular disease, diabetes mellitus, arterial hypertension and obesity also significantly increase the severity and mortality of COVID-19. However, most patients with these risk factors also have dyslipidemia and are receiving lipid lowering therapy. To date, several systematic reviews and meta-analysis have been published analyzing the potential association between the presence of dyslipidemia (one of the most important risk factors for atherosclerosis-related cardiovascular disease and the severity of the course of COVID-19). In particular, questions regarding the safety of continuing lipid lowering therapy are emerging, both in patients at higher risk of developing COVID-19 and in patients infected with the coronavirus SARS-CoV-2. In these patients the known interactions of lipid lowering therapy with COVID-19 specific therapy must be considered very carefully.

Key words: atherosclerosis – cholesterol – COVID-19 – ezetimibe – fibrates- lipid lowering therapy – omega-3 fatty acids – PCSK9 inhibitors – plasmapheresis – SARS-CoV-2 – statins

Úvod

COVID-19 je ochorenie zapríčinené koronavírusom SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), ktoré vyústilo do celosvetovej pandémie. SARS-CoV-2 je veľmi nákazlivý, priebeh ochorenia je veľmi variabilný a miera úmrtnosti nepredvídateľná. Nedávno bola identifikovaná (už aj na Slovensku) nová mutácia koronavírusu B.1.1.7., ktorá je vysoko infekčná, avšak priebeh ochorenia pri novom variante je podľa doposiaľ dostupných informácií oproti pôvodnému typu bez podstatnejších zmien.

V priebehu ostatného roka, k dátumu 16. 1. 2021, bolo celosvetovo infikovaných vírusom SARS-CoV-2 približne 94 miliónov ľudí a viac ako 2 milióny ľudí zomrelo. K tomu istému dátumu Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI) na svojej oficiálnej webovej stránke [1] uvádza, že na Slovensku doteraz evidujeme 191 088 pozitívne testovaných na ochorenie COVID-19, celkovo zomrelo 3 417 osôb, v nemocniciach je aktuálne hospitalizovaných 3 273 pacientov, z nich potvrdené ochorenie má 3 055 ľudí. Na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS) je 251 pacientov, podporu umelej pľúcnej ventilácie potrebuje 279 osôb, situácia je naďalej vážna a počty vo všetkých kategóriách naďalej rastú. Zaočkovaných bolo zatiaľ iba 55 100 osôb. V súčasnosti nemáme k dispozícii účinnú kauzálnu liečbu SARS-CoV-2. Náročnou, ale najúčinnnejšou stratégiou pre zabránenie rozvoja infekcie sú striktné preventívne opatrenia. Nádej nám dáva práve celosvetovo sa rozbiehajúca vakcinácia.

Až na niektoré výnimky sa predpokladá, že väčšina úmrtí na COVID-19 súvisí už s prítomnými komorbiditami. Veľmi dôležitú úlohu preto zohráva identifikácia rizikových faktorov súvisiacich so závažnosťou priebehu ochorenia COVID-19, ktorá umožňuje stratifikáciu rizika, optimalizáciu prerozdelenia zdrojov zdravotníckeho systému, ako aj zlepšenie celkovej prognózy pacientov.

SARS-CoV-2 primárne infikuje bunky respiračného systému. Viaceré štúdie potvrdili vzťah medzi chronickou obštrukčnou chorobou pľúc, bronchiálnou astmou, fajčením a závažnosťou priebehu COVID-19. Avšak vírus infikuje bunky nielen respiračného, ale aj kardiovaskulárneho (KV) systému prostredníctvom receptormi sprostredkovanej endocytózy po interakcii s proteínom receptora pre angiotenzín konvertujúci enzým 2 (ACE2).

Niekoľko pozorovacích štúdií a metaanalýz ukázalo, že kardiovaskulárne ochorenia (KVO), diabetes mellitus (DM), artériová hypertenzia (AH) a obezita tiež zreteľne zvyšujú závažnosť a úmrtnosť na COVID-19 [2].

U približne 80 % pacientov s COVID-19 sa vyvinú mierne až stredne závažné príznaky, 15 % závažné a 5 % život ohrozujúce klinické komplikácie. Zahŕňajú zápal pľúc, ťažký akútny respiračný syndróm (SARS), septický šok a komplikácie vírusovej infekcie pri liečbe ischemickej choroby srdca (ICHS), infarktu myokardu (IM), srdcového zlyhania, myokarditídy a arytmií [3].

Väčšina pacientov s uvedenými rizikovými faktormi má však prítomnú aj dyslipidémiu a užíva hypolipidemickú far-

makologickú liečbu. Doteraz bolo publikovaných niekoľko systematických prehľadov a metaanalýz analyzujúcich potenciálnu súvislosť medzi prítomnosťou dyslipidémie (jedného z najdôležitejších rizikových faktorov aterosklerózou podmieneného kardiovaskulárneho ochorenia (AS KVO) a závažnosťou priebehu ochorenia COVID-19.

Prepuknutie pandémie COVID-19 spôsobilo celosvetovo silný tlak na zdravotnícke systémy, ale najmä, odpútava našu pozornosť od každodennej starostlivosti o pacientov s chronickými neprenosnými ochoreniami (noncommunicable diseases – NCDs) k starostlivosti o akútne chorých pacientov s COVID-19 na pohotovostiach a JIS.

Stratégia prevencie KVO je pri pandémii COVID-19 mimoriadne dôležitá, k tejto stratégii patrí okrem dôsledného pokračujúceho manažmentu chronických ochorení aj manažment dyslipidemií (hypolipidemická liečba). Okrem polygénovej formy hypercholesterolémie a ostatných dyslipidemií veľmi dôležitou skupinou, ktorej musíme venovať mimoriadnu pozornosť, sú pacienti s familiárnou hypercholesterolémiou (či už s frekventnejšou heterozygotnou alebo raritnejšou homozygotnou formou). Na Slovensku máme v súčasnosti diagnostikovaných (podľa vedomostí autora) 4 homozygotov s familiárnou hypercholesterolémiou (FH). U pacientov s FH je v každom veku zvýšené riziko závažného priebehu COVID-19. Je to z dôvodu ich celoživotne zvýšeného kardiovaskulárneho rizika, ktoré môže byť až stokrát vyššie vo veku 20–40 rokov v porovnaní so zdravými jedincami a je minimálne podobné pacientom už s prítomným KVO [4,5].

Do popredia sa dostávajú najmä otázky týkajúce sa bezpečnosti pokračovania v hypolipidemickej liečbe ako u pacientov s vyšším rizikom rozvoja COVID-19, tak aj u pacientov infikovaných koronavírusom SARS-CoV-2. Práve u týchto pacientov musíme veľmi dôsledne zvažovať známe interakcie hypolipidemík s terapiou špecifickou pre COVID-19 [6].

SARS-CoV-2: lipidové rafty, cholesterol a vstup do hosťovskej bunky

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) je pôvodcom súčasnej pandémie koronavírusovej choroby 2019 (COVID-19). SARS-CoV-2 je jednolátkový RNA-betakoronavírus s lipidovým obalom, zdieľajúci genetickú podobnosť so SARS-CoV-1 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 1) a MERS-CoV-1 (Middle East Respiratory Syndrome-related CoronaVirus).

SARS-CoV-2 má 4 štrukturálne proteíny: nukleo-kapsidový proteín, membránový proteín, obalový proteín a spike (S) proteín. S proteín je zložený z 2 podjednotiek S1 a S2, je dôležitý pre vstup vírusu do hosťovskej bunky prostredníctvom povrchového receptora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu 2 (ACE2). Dôležitú úlohu v interakcii medzi S-proteínom a ACE2-receptorom, v procese endocytózy vírusu zohrávajú lipidové rafty (subdomény plazmatickej membrány obohatenej o cholesterol a glykosfingolipidy). Prítomnosť cholesterolu v lipidových raftoch bunkovej membrány zohráva zásadnú úlohu pri podpore infekčnosti vírusu, prispieva k jeho replikácii. Cho-

lesterol sa podieľa na väzbe a zmene oligomérneho stavu N-terminálneho fúzneho peptidu SARS-CoV, ktorý je nevyhnutný pre vstup vírusu do hostiteľskej bunky. Podobne dôležité sú aj kaveolíny, klatríny a dynamin [7].

Vplyv cholesterolu na infekčnosť koronavírusu je podporený aj faktom, že deplécia cholesterolu pri SARS-CoV infekcii má za následok významné zníženie vírusovej mRNA. Deplécia cholesterolu poškodzuje vstup vírusu a vírusom indukovanú fúziu, čo naznačuje dôležitosť cholesterolu aj počas post-väzbových fáz. Údaje získané in vitro naznačujú zásadnú úlohu lipidových raftov a cholesterolu pri vstupe vírusu do bunky, avšak musíme získať ďalšie dôkazy in vivo [8].

Prevalencia dyslipidémie u pacientov s ochorením COVID-19

Údaje o pacientoch z Lombardie v Taliansku, ktorí boli prijatí na JIS z dôvodu infekcie COVID-19, odhalili, že prevalencia hypercholesterolémie bola 18 % [9]. U 35,3 % pacientov s COVID-19 bolo prítomné AS KVO, čo bolo spojené s 50 % úmrtnosťou [10].

Údaje pochádzajúce z New Yorku poukazujú na fakt, že 26 % pacientov hospitalizovaných kvôli COVID-19 malo ako komorbidity hyperlipoproteinémiu (HLP) a 10 % malo známu koronárnu chorobu srdca (Coronary Artery Disease – CAD), u nehospitalizovaných pacientov bola prevalencia HLP a CAD 11 %, resp. 2 %. U osôb vyžadujúcich kritickú starostlivosť oproti tým, ktorí boli prepustení z nemocnice a nevyžadovali žiadnu ventilačnú alebo inú podpornú liečbu bola podobná prevalencia HLP (27 % vs 24 %) a CAD (12 % vs 9 %). V multivariačnej regresnej analýze hodnotiacej rizikové faktory hospitalizácie (vek, rakovina, chronické obličkové ochorenie, CAD, AHT, HLP, srdcové zlyhanie, obezita, pľúcne choroby, rasa, mužské pohlavie a fajčenie) OR pre hyperlipoproteinémiu (OR 0,67; $p = 0,003$) naznačuje relatívne zníženie individuálneho proporcionálneho rizika prijatia do nemocnice. Chýbajú však veľmi dôležité údaje o hypolipidemickej liečbe (statíny, nestatínové hypolipidemiká) [11].

Riziko horšieho priebehu COVID-19 u pacientov s dyslipidémiou

Nedávno publikovaná združená analýza (7 štúdií s celkovým počtom 6 922 pacientov) potvrdila signifikantnú asociáciu dyslipidémie so zvýšeným rizikom rozvoja, ale aj závažnejším priebehom infekcie COVID-19 (RR 1,39; 95% CI 1,03–1,87; $p = 0,03$) [12]. Dôvodov pre podporu tohto tvrdenia je viacero.

Pacienti s dyslipidémiou majú vysoké hladiny LDL-cholesterolu (Low Density Lipoprotein – lipoproteín s nízkou hustotou). LDL-častice interagujú s makrofágmi v aterosklerotických plátoch. Dochádza k zvýšeniu expresie cytokínov a chemokínov, ktoré sú závislé od MYD88 (MYeloid Differentiation factor 88) signálnej cesty prostredníctvom rôznych TLR (Toll-Like Receptorov), najmä TLR2, pre ktorý sú najdôležitejším ligandom práve modifikované formy LDL-častíc. Aku-

mulácia LDL-častíc zvyšuje tvorbu kryštálov cholesterolu v makrofágoch, čo vedie k aktivácii inflamazómu (multiproteínové oligoméry vrodeneho imunitného systému zodpovedné za aktiváciu zápalových reakcií). Aktivácia inflamazómu podporuje sekréciu prozápalových cytokínov, ako sú interleukíny IL1B a IL18 [13]. Pri COVID-19 je prítomnosť vysokých hladín prozápalových cytokínov spojená s vážnymi následkami súvisiacimi so syndrómom cytokínovej búrky [14]. Makrofágy môžu tiež prostredníctvom parakrinných faktorov viesť k nestabilite sklerotického plátu a embolizácii zapríčiňujúcej oklúziu distálnej mikrovaskulatury [8].

Okrem vysokých hladín LDL-cholesterolu (LDL-C) má väčšina pacientov s dyslipidémiou aj nízke koncentrácie HDL-cholesterolu (High Density Lipoprotein – lipoproteín s vysokou hustotou). HDL-cholesterol (HDL-C) prostredníctvom interakcie s ABCA1 alebo ABCG1 negatívne reguluje aktiváciu T-buniek a expresiu zápalových mediátorov v makrofágoch a dendritických bunkách. Nízky HDL-C prispieva k dysregulácii vrodenej imunitnej odpovede, ktorá je prvou líniou obranného mechanizmu v boji proti infekcii, vrátane infekcie COVID-19 [15].

Akumulácia LDL-C a triacylglycerolov (TAG) vedie k endotelovej dysfunkcii, ktorá je akcentovaná pri ochorení COVID-19, pretože ACE2 receptory pre SARS-CoV-2 sú exprimované aj v endotelových bunkách [16].

Kombinácia uvedených faktorov môže viesť u infikovaných pacientov k rozvoju kardiovaskulárnych komplikácií so závažnými následkami [12].

Ako hodnotiť hypolipidémiu u pacientov s ochorením COVID-19?

V priebehu minulého roka boli publikované práce, ktoré hlásili nižšie hladiny cholesterolu v sére u pacientov s COVID-19, čo u niektorých viedlo k dočasnému pozastaveniu hypolipidemickej liečby [17,18]. Lipidové parametre klesajú pri cytokínmi sprostredkovanom zápale ako dôsledok reakcie akútnej fázy, bez kauzálneho alebo patologického vzťahu k infekcii. Znížené hladiny LDL-C pozitívne korelujú s hladinami C-reaktívneho proteínu (CRP) a inverzne korelujú s počtom lymfocytov a hladinami IL6 (tromi kritickými faktormi spojenými so závažnosťou ochorenia). Pre pokles LDL-C existuje niekoľko možných vysvetlení [7]. SARS-CoV-2 môže viesť k poškodeniu funkcie pečene so znížením biosyntézy LDL-C, ale tieto zmeny s najväčšou pravdepodobnosťou nebudú hlavnou príčinou poklesu LDL-C. Akútny zápal indukovaný SARS-CoV-2 mení metabolizmus lipidov. Prozápalové cytokíny ako tumor necrosis factor alfa (TNF α), IL6 a IL1b modulujú lipidový metabolizmus alteráciou funkcie pečene, znížením efluxu a transportu cholesterolu. Lipidy sú vysoko náchylné na degradáciu voľnými radikálmi, ktorých hladiny sú všeobecne zvýšené v hostiteľských bunkách napadnutých vírusovou infekciou (oxidované aterogénne LDL-častice). Infekcia SARS-CoV-2 môže zmeniť vaskulárnu permeabilitu a spôsobiť únik molekúl cholesterolu do tkanív, ako sú alveolárne priestory, za vzniku intraalveolárneho exsudátu. Čím je zápal závažnejší, tým je vyššia cievna permeabilita, uniká viac plazmatického chole-

sterolu a lipidov do alveolárneho priestoru a zostáva menej LDL-C a cholesterolu v plazme.

Rozvoj hypolipidémie sa začína u pacientov s miernou symptomatológiou COVID-19 a progresívne sa zhoršuje v súvislosti so závažnosťou ochorenia [7].

Existuje prídavný benefit hypolipidemickej liečby u pacientov s infekciou SARS-CoV-2?

Efektívna hypolipidemická liečba a významná redukcia cholesterolu môžu výrazne utmiť koronavírusovú infekciu. V štúdií s infekčnou bronchitídou spôsobenou koronavírusom (IBV-CoV) sa zistilo, že redukcia cholesterolu viedla k narušeniu lipidových raftov, zabránila väzbe koronavírusu na hostiteľské bunky a následne aj ďalšej infekcii. Taktiež v štúdiách s prasacím delta koronavírusom (PD-CoV) autori pozorovali, že cholesterol v bunkovej membráne a taktiež v obale vírusu prispieval k replikácii vírusu. Farmakologická redukcia cholesterolu v bunkovej membráne alebo v obale vírusu pomocou účinnej hypolipidemickej liečby môže viesť k blokáde ako pripojenia vírusu, tak aj jeho následnej internalizácie.

Pri súčasnej pandémie COVID-19 sa ako relevantná javí aj informácia o účinku statínov na expresiu ACE2-receptora [19].

S progresiou infekcie COVID-19 dochádza k downregulácii ACE2, čo potenciálne generuje intenzívnu zápalovú odpoveď hostiteľa vedúcu k poškodeniu kontraktility myokardu a k akútnemu poškodeniu pľúc až s rozvojom život ohrozujúceho syndrómu akútnej respiračnej tiesne (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS). Čiže redukcia expresie ACE2 je spojená s horšími komplikáciami. Na druhej strane zvýšená expresia ACE2 je spojená s benefitmi (prevencia nepriaznivej srdcovej prestavby a fibrózy, zlepšenie vaskulárnej endotelovej dysfunkcie, zníženie krvného tlaku a ochrana pred ARDS). Existujú údaje o tom, že statíny (a nielen statíny, ale aj blokátory receptora angiotenzínu II – ARB) zvyšujú ACE2, čo by mohlo viesť k zmierneniu invázie SARS-CoV-2 cez ACE2 receptor s následným zmiernením rizika infekcie. Údaje zo štúdií in-silico (biologické experimenty uskutočnené pomocou počítačovej simulácie) ukázali, že pitavastatín, rosuvastatín, lovastatín a fluvastatín môžu byť účinnými inhibítormi proteázy SARSCoV-2 [19].

Nedávno publikovaná práca uvádza, že užívanie statínovej liečby bolo asociované s nižším rizikom úmrtia počas hospitalizácie pre COVID-19, následne však práca bola stiahnutá [20]. Súhrnná analýza (5 štúdií s 8 990 pacientami s ochorením COVID-19) odhalila významnú redukciu rizika závažného alebo smrteľného priebehu ochorenia (-30 %) u pacientov s COVID-19 na statínovej liečbe (združený HR = 0,70; 95% CI 0,53–0,94) oproti skupine pacientov s COVID-19 bez statínovej liečby [21]. Ďalšia práca potvrdzuje, že používanie statínov je asociované s nižšou závažnosťou priebehu ochorenia COVID-19 [22]. Určite však budeme potrebovať väčšie klinické štúdie, ktoré by ozrejmili vplyv liečby statínmi na klinické parametre a morbiditné a mortalitné výsledky u pacientov s ochorením COVID-19.

Ako manažovať pacientov s dyslipidémiou a COVID-19?

Pacienti bez diagnózy alebo príznakov ochorenia COVID-19 by mali pokračovať v diétnych a režimových opatreniach, ako aj v hypolipidemickej a ostatnej kardioprotektívnej liečbe ako doposiaľ. Počas pandémie nie je potrebné prerušovať hypolipidemicкую liečbu, obzvlášť u pacientov vo vysokom, veľmi vysokom a extrémne vysokom kardiovaskulárnom riziku, u ktorých vysadenie hypolipidémik môže viesť k zvýšeniu rizika rozvoja AS KVO. Postupujeme podľa doposiaľ publikovaných odporúčaní [23–25,5].

Hypolipidemická liečba je všeobecne bezpečná u pacientov s vyšším rizikom akvírovania COVID-19, ako aj u pacientov s infekciou SARS-CoV-2 a malo by sa v nej pokračovať. Prechodne ju môžeme vysadiť u pacientov s COVID-19, ktorí nie sú schopní prijímať medikamenty perorálne.

U kriticky chorých pacientov pri pokračujúcej hypolipidemickej liečbe meriame kreatinkinázu (CK), ako aj hepatálne parametre. Hypolipidemicкую liečbu ukončujeme, ak sa CK zvýši na 10-násobok horného limitu normálu (HLN) u asymptomatických alebo na 5-násobok HLN u symptomatických pacientov.

V súčasnosti nie je úplne jasné, či ochorenie COVID-19 spôsobuje priame poškodenie pečene alebo ide o súčasť syndrómu systémovej zápalovej odpovede. Pri infekcii COVID-19 bývajú abnormálne pečene testy prítomné až u 37,2 % pacientov (muži sú postihnutí viac ako ženy, vyšší vek s vyššou vírusovou záťažou zvyšujú predispozíciu) [26].

Pokiaľ hepatálne testy (ALT, AST) stúpajú postupne, môžeme u pacientov s potvrdenou diagnózou COVID-19 pokračovať v hypolipidemickej liečbe. Liečbu vysadzujeme pri 3-násobku HLN. Pretože väčšina hypolipidémik sa metabolizuje v pečeni, mali by sme zavčas rozpoznať signály svedčiacie pre poškodenie pečene u pacientov s COVID-19.

Hypolipidemicкую liečbu znovu nasadzujeme u pacientov pred alebo tesne po prepustení z nemocnice.

Statíny

Statíny – inhibítory reduktázy HMG-CoA (3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A), znižujú hladinu LDL-C, čím zabráňujú kardio-cerebrovaskulárnym komplikáciám. K dispozícii máme rozsiahle morbiditno-mortalitné údaje z randomizovaných klinických štúdií (Randomized Clinical Trials – RCT). Okrem hypolipidemickeho efektu sú dlhodobu známe aj pleiotropné účinky statínov (redukcia zápalu a oxidačného stresu), ktoré prispievajú k ich priaznivému vplyvu na kardiovaskulárne ochorenia. Statíny modulujú imunitnú odpoveď na rôznych úrovniach vrátane adhézie a migrácie imunitných buniek, infiltrácie cieľových orgánov leukocytmi a produkcie cytokínov. Okrem toho obnovujú vaskulárnu „redox“ rovnováhu redukciiu reaktívnych kyslíkových radikálov a zvýšením množstva antioxidantov, zlepšujú biologickú dostupnosť oxidu dusnatého (NO), endotelálnu funkciu a integritu. Väčšina z týchto účinkov závisí od statínom sprostredkovanej inhibície produkcie izoprenoidov, ktoré sú základnými

zložkami malých GTPáz (ako sú Ras, Rho a Rac) a od následnej zníženej regulácie redox-senzitívnych prozápalových transkripčných faktorov, ako je NFκB [27,28].

Pri závažnej infekcii SARS-CoV-2 môžu pôsobiť statíny proktívne pred poškodením myokardu pri lokálnom zápale, hypoxii a ischémii.

Statíny pôsobia preventívne pri rozvoji vírusom indukovaného akútneho koronárneho syndrómu (AKS), ako aj akútneho poškodenia obličiek (Acute Kidney Injury – AKI) prostredníctvom stabilizácie aterosklerotických plátov. Obidva stavy AKS aj AKI sú prediktormi infekciou COVID-19 indukovanej mortality [19].

V súčasnosti máme dôkazy o pozitívnom efekte statínov aj u pacientov s rôznymi autoimunitnými zápalovými stavmi (napr. systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída, roztrúsená skleróza), ako aj ich použitie ako imunomodulačnej liečby pri rôznych infekčných ochoreniach. Liečba statínmi sa zdá byť sľubná aj v kontexte vírusových ochorení. Nedávno dokončená klinická štúdia (ClinicalTrials.gov, NCT02056340) preukázala významné zlepšenie symptómov u pacientov bez predchádzajúcej liečby statínmi hospitalizovaných pre sezónnu chrípku, ktorí dostávali 40 mg atorvastatínu v porovnaní s placebom. Máme k dispozícii údaje o vzťahu medzi ambulantným použitím statínov a znížením závažnosti ochorenia u pacientov hospitalizovaných počas pandémie prasačej chrípky H1N1 v roku 2009. Niektorí autori preto odporúčajú použitie statínov ako imunomodulačnej liečby pri epidémii a pandémii vírusových infekcií [28].

Existujú významné liekové interakcie pri kombinácii statínovej liečby s liekmi používanými pri manažmente infekcie COVID-19. V prípade liečby antiretrovírusovými liekmi (lopinavir/ritonavir) sa odporúča prerušenie liečby atorvastatínom, simvastatínom a lovastatínom. Môžeme však pokračovať v liečbe nízkymi dávkami rosuvastatínu (5–10 mg) s následnou titráciou pri dôkladnom sledovaní svalovej symptomatológie a CK. V prípade potreby môžeme nízku dávku rosuvastatínu kombinovať s ezetimibom (môžeme využiť aj dostupnú fixnú kombináciu), kombinovať môžeme aj fluvastatín s ezetimibom. Opatrnosť sa vyžaduje pri liečbe pacientov niektorými makrolidmi (erytromycín, klaritromycín a telitromycín). Avšak v súčasnosti nemáme k dispozícii žiadne údaje o závažných interakciách rosuvastatínu alebo fluvastatínu s azitromycínom (nekonzistentné údaje sa týkajú potenciálnych interakcií s atorvastatínom; mierne až ťažké interakcie sa pozorovali pri simvastatíne, lovastatíne a pitavastatíne). V prípade výskytu svalovej symptomatológie pacienta manažujeme podľa dostupných odporúčaní pre statínmi indukovanú myopatiu. Neexistujú žiadne kontraindikácie pre použitie statínov s chlorochínom a hydroxychlorochínom, rovnako neexistujú údaje o interakciách statínov s remdesivirom. V prípade liečby imunosupresívom tocilizumabom (atlizumabom) sa odporúča liečba rosuvastatínom, kombinácia tocilizumabu so simvastatínom alebo atorvastatínom vedie k zníženiu koncentrácie statínov [5,6].

U COVID-19 pozitívnych pacientov je veľká väčšina kardio-vaskulárnych ochorení aterosklerotického pôvodu, s horšou prognózou najmä u pacientov vo vysokom, veľmi vysokom alebo extrémne vysokom KV-riziku. O to viac sa z hľadiska prognózy u nich javí ako kritická intenzívna kombinovaná hypolipidemická liečba statínmi a/alebo fixnou kombináciou s ezetimibom a inhibítormi PCSK9 (proproteín konvertáza subtilizín/kexín typ 9) [10,29].

Ezetimib

Ezetimib selektívne blokuje proteín Niemann-Pick- C1-like (NPC1L1) v jejúne, výsledkom je inhibícia absorpcie cholesterolu s redukciami LDL-C a AS KVO [30]. Ezetimib poznáme z klinickej praxe ako bezpečnú terapeutickú voľbu s minimálnymi nežiadúcimi udalosťami, bez známych liekových interakcií s liečbou používanou v manažmente COVID-19. Doposiaľ neboli uskutočnené žiadne dlhodobé štúdie s ezetimibom pri vírusovej alebo bakteriálnej pneumónii. U pacientov s COVID-19 liečba ezetimibom môže pokračovať, ak nie je zistená významná lieková interakcia. Avšak väčšina liekov používaných v manažmente COVID-19 (remdesivir, hydroxychlorochín, lopinavir, ritonavir, ribavirin, interferón-beta 1-alfa, melatonín, dexametazón, azitromycín, tocilizumab, ivermectin) nebola priamo študovaná v kombinácii s ezetimibom, ale táto kombinácia je pravdepodobne bezpečná a odporúča sa v terapii pokračovať. Liečbu prerušujeme v prípade, že hepatálne parametre stúpnu na 3-násobok HLN. Liečbu znovu nasadzujeme po stabilizácii pacienta [6].

Inhibítory PCSK9

Monoklonálne protilátky PCSK9 sú relatívne novými hypolipidemikami s bezprecedentným znížením hladín LDL-C, redukciami KV-morbidity aj mortality, veľmi dobre tolerované a bezpečné.

Pri infekcii COVID-19 nie je dôvodom na vysadzovanie inhibítorov PCSK9 to, že ide o monoklonálne protilátky (vo vzťahu k rozvoju cytokínovej búrky počas infekcie COVID-19). Naopak, v liečbe by sme mali pokračovať v zmysle princípu „čím nižšie, tým lepšie“. Inhibítory PCSK9 ďalšou redukciami LDL-C vedú k stabilizácii aterosklerotického plátu, redukcii rizika KV-príhod, k zmierneniu zápalu [31]. V súčasnosti dostupné údaje potvrdili úlohu inhibície PCSK9 pri znižovaní procesu zápalu prostredníctvom redukcii hlavných vasculárnych zápalových markerov, zníženia infiltrácie monocytov v subendotelovom priestore a inhibície migrácie monocytov. Okrem redukcii prozápalových mediátorov vedú inhibítory PCSK9 k zlepšeniu vasculárneho zápalu (dokázaný priamy lokálny protizápalový efekt inhibítorov PCSK9 nezávislý od redukcii LDL-C na zvieracích modeloch) [19].

Inhibítory PCSK9 redukujú LDL-C prostredníctvom inhibície LDL-receptorov (LDLR), čo je momentálne obzvlášť zaujímavé z toho dôvodu, že koronavírus môže používať rôzne receptory pre vstup do hostiteľskej bunky. V roku 2019 publikovanej práci autori potvrdili významnú informáciu (najmä v ére infekcie COVID-19), že neexistuje súvislosť medzi hla-

dinami PCSK9 a rezistenciu na antibiotiká alebo stavom hospitalizovaných pacientov na JIS [32].

Aj keď bola v klinických štúdiách s PCSK9 inhibítormi („class“ efekt) hlásená zvýšená frekvencia nazofaryngeálnych symptómov a syndrómu podobného chrípke (flu-like syndrómu), nie je jasné, či sa to môže prejavovať zvýšenou citlivosťou na respiračné vírusy, ako je COVID-19. K dispozícii máme veľmi obmedzené údaje o interakciách inhibítorov PCSK9 s ďalšími liekmi, farmakokinetické údaje naznačujú, že sú pravdepodobne bezpečné, pretože k eliminácii liekov dochádza prostredníctvom saturovateľnej väzby na PCSK9, bez klinicky významných rozdielov u pacientov s poškodením funkcie pečene alebo obličiek alebo s inou konkomitantnou liečbou [33].

Nemáme k dispozícii žiadne údaje o interakciách inhibítorov PCSK9 s akýmikoľvek inými liekmi používanými v liečbe COVID-19, ale táto kombinácia je pravdepodobne bezpečná a odporúča sa v terapii pokračovať. Liečbu prerušujeme u kriticky chorých pacientov, po stabilizácii pacienta ju znovu čím skôr nasadzujeme. U pacientov s FH a ochorením COVID-19 sa odporúča v liečbe inhibítormi PCSK9 pokračovať vzhľadom na vyššie riziko AS KVO [24].

Fibráty

Fibráty sú agonisty receptorov PPAR α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors). PPAR α prostredníctvom fibrátov regulujú gény jednotlivých faktorov zapojených do metabolizmu lipidov a lipoproteínov. Používame ich hlavne pri liečbe hypertriacylglycerolémie (hTAG) [23,34]. Zvýšené hladiny triacylglycerolov (TAG) sú spojené so zápalom a používajú sa ako súčasť H-skóre, ktoré určuje prítomnosť sekundárnej hemofagocytovanej lymfocytózy, čo je nedostatočne známy syndróm hypercytokinémie, o ktorom sa predpokladá, že sa vyskytuje pri infekcii COVID-19. V súčasnosti sa potvrdzujú aj tzv. pleiotropné účinky fibrátov (ovplyvnenie inzulínovej senzitivity, vplyv na progresiu inzulínovej rezistencie, ovplyvnenie endotelovej dysfunkcie, antitrombotické, protizápalové a antioxidantné účinky). Kvôli protizápalovým vlastnostiam boli navrhované ako potenciálne antivírusové látky. K dispozícii máme štúdie na zvieratách, ale neexistujú žiadne štúdie o účinkoch fibrátov na respiračné vírusové infekcie u ľudí.

Fibráty sú všeobecne dobre tolerované, pričom hlavnou obavou sú vedľajšie účinky súvisiace s myopatiou a myozitídou najmä pri kombinácii so statínmi. Dôveru v kombináciu statín-fibrát narušila aféra známa ako „gemfibrozilová aféra“ (išlo o kombináciu cerivastatínu a gemfibrozilu s vyšším výskytom rabdomyolýzy). Napriek ich dobrej znášanlivosti môžu viesť k miernemu reverzibilnému nárastu kreatinínu, k cholelitiáze a k zvýšenému efektu warfarínu. Fibráty sa metabolizujú izoenzymom 2C9 (CYP2C9) cytochrómu P450, vylučujú sa obličkami (dávky musíme redukovať u pacientov s eGF (odhadovaná glomerulárna filtrácia) < 60 ml/min/1,73 m² a ak eGF klesne < 15 ml/min/1,73 m² liečbu vynechávame [34]. Neboli hlásené žiadne liekové interakcie medzi u nás používaným fenofibrátom a liekmi používanými

pri liečbe COVID-19, okrem interferónu beta 1-alfa (zvýšené riziko hepatotoxicity) a tocilizumabu (interakcia s metabolizujúcimi enzýmami). Pri kombinácii fenofibrátu a ribavirínu, melatoninu, azitromycínu a ivermektínu je potrebné monitorovanie hepatálnych parametrov [6].

Liečbu fibrátmi (fenofibrátom) u pacientov s COVID-19 pozastavujeme, ak sme identifikovali potenciálnu významnú liekovú interakciu, ak progresívne stúpajú hladiny hepatálnych parametrov (AST, ALT) na 3-násobok HLN, ak existujú klinické a/alebo biochemické dôkazy o myopatii, alebo ak je CK vyššie ako 5-násobok HLN, v prípade akútneho poškodenia obličiek so zhoršením eGF. Pri začatí liečby perorálnymi antikoagulanciami je potrebné podrobne posúdiť možnosť liekových interakcií. Po stabilizovaní stavu pacienta je potrebné prehodnotiť znovu začatie liečby.

Omega-3 masné kyseliny

Omega-3 masné kyseliny (MK) – kyselina eikosapentaénová (EPA) a kyselina dokozahexaéová (DHA) majú kardiovaskulárne benefity a bývajú odporúčané v terapii hTAG. Známy je antiarytmický efekt omega-3 MK, efekt na redukcii plazmatických TAG, na zníženie krvného tlaku, zníženie agregácie trombocytov, zlepšenie vasculárnej reaktivity, aj protizápalové účinky a potenciálna úloha v stabilite aterosklerotických plátov. Exaktný mechanizmus pôsobenia omega 3 MK stále nie je objasnený, predpokladáme, že ich hypolipidemický efekt je spôsobený redukciiu hepatálnej lipogenézy, zvýšenou oxidáciou MK a potlačením sekrécie VLDL [34]. Najnovšie štúdia REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial) preukázala signifikantné zníženie reziduálneho rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s AS KVO a zvýšenými hladinami TAG [35]. Nemáme k dispozícii dôkazy o použití omega-3 MK pri akútnej infekcii, hoci neexistujú jasné dôvody, ktoré by mohli vyvolávať obavy o bezpečnosť. Neexistujú významné liekové interakcie medzi omega-3 MK a liekmi používanými pri liečbe COVID-19 [6].

Plazmaferéza

Pacienti vyžadujúci pravidelnú plazmaferézu (každé 1-2 týždne), vrátane veľmi rizikových pacientov s homozygotnou FH, by k nej mali mať prístup (na Slovensku lipidovú aferézu – plazmaferézu momentálne nevykonáva žiadne pracovisko). Pokiaľ nie je možné plazmaferézu zrealizovať, liečba sa môže bezpečne odložiť až o dva mesiace pri použití intenzívnej hypolipidemickej liečby a prísneho sledovania lipidových parametrov a klinických príznakov. Ak sa objavia klinické príznaky, pacienti by mali byť urgentne hospitalizovaní.

Pokiaľ plazmaferézu nezrealizujeme, tak je potrebné požiadať zdravotnú poisťovňu o schválenie úhrady buď inhibítora PCSK9 alebo u pacientov s homozygotnou FH liečbu lomitapidom – inhibítormom MTP (mikrozomálneho triacylglyceroly transferujúceho proteínu). Momentálne nemáme na terapii lomitapidom na Slovensku ani jedného pacienta. Lomitapid môže viesť k zvýšenému riziku hepatotoxicity v kombinácii s lopinavirom, ritonavírom, interferónom beta 1-alfa.

Azitromycín je slabým inhibítorom CYP3A4, môže zvyšovať epozíciu lomitapidu. Lomitapid môže ľahko zvyšovať hladiny ivermectinu [6].

Záver

COVID-19 je ochorenie zapríčinené koronavírusom SARS-CoV-2, ktoré vyústilo do celosvetovej pandémie. SARS-CoV-2 je veľmi nákazlivý, priebeh ochorenia je veľmi variabilný a miera úmrtnosti nepredvídateľná.

U približne 80 % pacientov s COVID-19 sa vyvinú mierne až stredne závažné príznaky, 15 % závažné a 5 % život ohrozujúce klinické komplikácie. Zahŕňajú zápal pľúc, ťažký akútny respiračný syndróm (SARS), septický šok a komplikácie vírusovej infekcie pri liečbe ischemickej choroby srdca, infarktu myokardu, srdcového zlyhania, myokarditídy a arytmií.

Väčšina pacientov s uvedenými rizikovými faktormi má však prítomnú aj dyslipidémiu a užíva hypolipidemickú farmakologickú liečbu. Doteraz bolo publikovaných niekoľko systematických prehľadov a metaanalýz analyzujúcich potenciálnu súvislosť medzi prítomnosťou dyslipidémie (jedného z najdôležitejších rizikových faktorov aterosklerózu podmieneného kardiovaskulárneho ochorenia) a závažnosťou priebehu ochorenia COVID-19.

Stratégia prevencie KVO je pri pandémie COVID-19 mimoriadne dôležitá, k tejto stratégii patrí okrem dôsledného pokračujúceho manažmentu chronických ochorení aj manažment dyslipidémií (hypolipidemická liečba).

Do popredia sa dostávajú najmä otázky týkajúce sa bezpečnosti pokračovania v hypolipidemickú liečbu ako u pacientov s vyšším rizikom rozvoja COVID-19, tak aj u pacientov infikovaných koronavírusom SARS-CoV-2. Práve u týchto pacientov musíme veľmi dôsledne zvažovať známe interakcie hypolipidémik s terapiou špecifickou pre COVID-19.

Pacienti bez diagnózy alebo príznakov ochorenia COVID-19 by mali pokračovať v diétnych a režimových opatreniach, ako aj v hypolipidemickú a ostatnej kardioprotektívnej liečbe ako doposiaľ. Počas pandémie nie je potrebné prerušovať hypolipidemickú liečbu, obzvlášť u pacientov vo vysokom, veľmi vysokom a extrémne vysokom kardiovaskulárnom riziku, u ktorých vysadenie hypolipidémik môže viesť k zvýšeniu rizika rozvoja kardiovaskulárnych komplikácií.

Hypolipidemická liečba je všeobecne bezpečná u pacientov s vyšším rizikom akvírovania COVID-19, ako aj u pacientov s infekciou SARS-CoV-2 a malo by sa v nej pokračovať. Prechodne ju môžeme vysadiť u pacientov s COVID-19, ktorí nie sú schopní prijímať medikamenty perorálne.

U kriticky chorých pacientov pri pokračujúcej hypolipidemickú liečbe meriame CK, ako aj hepatálne parametre. Hypolipidemickú liečbu ukončujeme, ak sa CK zvýši na 10-násobok horného limitu normálu (HLN) u asymptomatických alebo na 5-násobok HLN u symptomatických pacientov.

Pokiaľ hepatálne testy (ALT, AST) stúpajú postupne, môžeme u pacientov s potvrdenou diagnózou COVID-19 pokračovať v hypolipidemickú liečbe. Liečbu vysadzujeme pri 3-násobku HLN. Hypolipidemickú liečbu znovu nasadzujeme u pacientov pred alebo tesne po prepustení z nemocnice.

Literatúra

1. Národné centrum zdravotníckych informácií 2021. Dostupné z WWW: <<https://covid-19.nczisk.sk>>.
2. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–1069. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>>.
3. Morawietz H, Julius U, Bornstein SR. Cardiovascular diseases, lipid-lowering therapies and European registries in the COVID-19 Pandemic. *Cardiovasc Res* 2020; 116(10): e122–e125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaa176>>.
4. Fábryová L. Kardiovaskulárne riziko u pacientov s familiárnou hypercholesterolemiou. Posudzujeme ho správne? *AtheroRev* 2020; 5(2): 99–106.
5. Banach M, Penson PE, Frasci Z et al. Brief recommendations on the management of adult patients with familial hypercholesterolemia during the COVID-19 pandemic. *Pharmacol Res* 2020; 158: 104891. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104891>>.
6. Iqbal Z, Ho JH, Adam S et al. [Heart UK's Medical Scientific and Research Committee]. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis* 2020; 313: 126–136. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008>>.
7. Wei X, Zeng W, Su J et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol* 2020; 14(3): 297–304. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.008>>.
8. Radenkovic D, Chawla S, Pirro M et al. Cholesterol in Relation to COVID-19: Should We Care about It? *J Clin Med* 2020; 9(6): 1909. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3390/jcm9061909>>.
9. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323(16): 1574–1581. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.5394>>.
10. Guo T, Fan Y, Chen M et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5(7): 811–818. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>>.
11. Petrilli CM, Jones SA, Yang J et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1966. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>>.
12. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(5): 1463–1465. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.054>>.
13. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(2): 104–116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nri3793>>.
14. Soy M, Keser G, Atagündüz P et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol* 2020; 39(7): 2085–2094. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>>.
15. McKechnie JL, Blish CA. The innate immune system: fighting on the front lines or fanning the flames of COVID-19? *Cell Host Microbe* 2020; 27(6): 863–869. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.009>>.
16. Foldi G, Dorigo P. Endothelial dysfunction in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Gender and age influences. *Med Hypotheses* 2020; 144:110015. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110015>>.
17. Hu X, Chen D, Wu L et al. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China (Mar 2, 2020). Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.2139/ssrn.3544826>>.
18. Greenhalgh T, Koh GCH, Car J. Covid-19: a remote assessment in primary care. *BMJ* 368: m1182. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1182>>.

19. Katsiki N, Banach M, Mikhailidis DP. Lipid-lowering therapy and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in the era of the COVID-19 pandemic. *Arch Med Sci* 2020; 16(3): 485–489. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94503>>.
20. Mehra MR, Desai SS, Kuy S et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(25): e102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>>. Retraction in: *Retraction. N Engl J Med* 2020; 382(26): 2582. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2021225>>.
21. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *Am J Cardiol* 2020; 134: 153–155. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.004>>.
22. Tan WY, Young BE, Lye DC et al. Statin use is associated with lower disease severity in COVID-19 infection. *Sci Rep* 2020; 10(1): 17458. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1038/s41598-020-74492-0>>.
23. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1):111–188. <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>>.
24. Vuorio A, Watts GF, Kovanen PT. Familial hypercholesterolaemia and COVID 19: triggering of increased sustained cardiovascular risk. *J Int Med* 2020; 287(6): 746–747. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/joim.13070>>.
25. Khera A, Baum SJ, Gluckman TJ et al. Continuity of care and outpatient management for patients with and at high risk for cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: A scientific statement from the American Society for Preventive Cardiology. *Am J Prev Cardiol* 2020; 1:100009. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100009>>.
26. Feng G, Zheng KI, Yan QQ et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020; 8(1): 18–24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14218/JCTH.2020.00018>>.
27. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology* 2018; 154(1): 69–75. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/imm.12902>>.
28. Castiglione V, Chiriacò M, Emdin M et al. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020; 6(4): 258–259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa042>>.
29. Ganjali S, Bianconi V, Penson PE et al. Commentary: Statins, COVID-19, and coronary artery disease: killing two birds with one stone. *Metabolism* 2020; 113: 154375. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154375>>.
30. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. 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>>.
31. Fábryová L. Pleiotropné (antiaterogénne) účinky inhibície PCSK9. Áno, či nie? *Forum Diab* 2019; 8(2): 153–155.
32. Jamialahmadi T, Panahi Y, Safarpour MA et al. Association of Serum PCSK9 Levels with Antibiotic Resistance and Severity of Disease in Patients with Bacterial Infections Admitted to Intensive Care Units. *J Clin Med* 2019; 8(10): 1742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm8101742>>.
33. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57(7): 769–779. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40262-017-0620-7>>.
34. Fábryová L. Aterogénna dyslipidémia – nový cieľ v kardiovaskulárnej prevencii. *AtherRew* 2016; 3(1): 126–137.
35. Bhatt DL, Steg G, Miller M et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events From REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(22): 2791–2802. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.032>>