

Obsah

Současný stav a perspektivy hypolipidemické terapie - dokončení 1

SOUČASNÝ STAV A PERSPEKTIVY HYPOLIPIDEMICKÉ TERAPIE

Dokončení z předchozího čísla FI

Volba léčby

Hypercholesterolemie: lékem volby je statin, doporučené je postupné zvyšování dávky do maximální tolerované, poté do kombinace ezetimib nebo inhibitory PCSK9. Sekvestranty žlučových kyselin jsou dostupné jen na speciální dovoz a tedy používané jen ve specifických situacích (nízký věk či těhotenství u pacientů s významnou hypercholesterolemií). Lékem 2. volby je ezetimib a/nebo při intoleranci či nedostatečném efektu maximální tolerované dávky statinu i inhibitory PCSK9 (biologická léčba – monoklonální protilátky proti proprotein konvertáze subtilisin/kexin typu 9 – blíže viz níže)^{8/}.

U pacientů s koncentrací LDL-cholesterolu nad 95. percentilem hodnot specifických pro danou populaci (zpravidla odpovídá celkovému cholesterolu nad 7,0 mmol/l a LDL-C nad 4,5 mmol/l, obzvláště u pacientů s osobní či rodinnou anamnézou předčasných kardiovaskulárních onemocnění) je třeba vždy pomýšlet i na geneticky podmíněnou familiární hypercholesterolemii (FH)^{9/}. Toto onemocnění může být dlouho asymptomatické, prvním projevem bývá často až předčasná manifestace KVO, nejčastěji ICHS. Častější formou je heterozygotní hypercholesterolemie (heFH), incidence se v ČR udává na 0,02, tj. 1:500, je ale pravděpodobně i vyšší (u heterozygotů FH 1/200-250 jedinců obecné populace, u homozygotů 1:160.000-300.000), nicméně velká část pacientů je i nadále nedagnostikovaná - z očekávaných cca 20 000 pacientů v ČR je zachyceno méně než 20 %. Homozygotní forma FH (hoFH), u níž jsou postiženi oba rodiče, je velmi vzácná (1:1 000 000). Stanovení pravděpodobnosti diagnózy FH provádíme pomocí skórovacích systémů, v ČR je nejčastěji používaným Dutch Lipid Clinic Network Criteria. V případě podezření na FH je indikováno odeslání pacienta do specializovaného centra sítě MEDPED (Make early diagnosis to Prevent early deaths in Medical Pedigrees – odborný mezinárodní projekt s cílem včas identifikovat a léčit co největší počet pacientů s geneticky podmíněnými, avšak léčitelnými poruchami metabolismu lipidů), kde je mimo jiné u indikovaných pacientů doplněno i genetické vyšetření^{9/}.

Hypertriglyceridemie: základem jsou vždy nefarmakologická opatření (redukce váhy, snížení příjmu tuků a jednoduchých cukrů, úprava glykemie, omezení/vynechání alkoholu).

Při mírně zvýšených TG je lékem 1. volby statin (na rozdíl od fibrátů má impozantní mortalitní data), při hypertriglyceridemii > 4,5-5 mmol/l se zdůrazňují režimová opatření apod. Fibrát se případně a ne zcela ověřeně dává až od 11 mmol/l, a to spíše u opakovaných pankreatitid, případně u nižších hodnot TG do kombinace se statiny a velmi vzácně samostatně.

Specifickou situací je tzv. „aterogenní dyslipidemie“, která je častá u diabetiků a osob s metabolickým syndromem a je pro ni typické zvýšené TG s nízkým HDL-C, což však způsobuje tzv. reziduální riziko (které je nezanedbatelné i přes snížení LDL-C k cílovým hodnotám). U TG > 2,3 mmol/l a neefektivitě režimových opatření je vhodné ke snížení reziduálního rizika po dosažení cílových hodnot LDL-C i dosažení sekundární cílové hodnoty non-HDL-C a/nebo ApoB, a tedy je ke zvážení přidání fibrátu ke statinu^{8/}.

Kombinovaná dyslipidemie - primárním cílem je zde též snížení LDL-C (případně nonHDL-C a ApoB) **statinem**. Trvá-li i poté zvýšení TG, pak je vhodné vyzkoušet kombinaci **statin+fibrát**. K této léčbě lze přidat i omega-3 mastné kyseliny^{9/}.

Složitější je léčba dyslipidemie s **nízkou koncentrací HDL-C** (a to zejména v oblasti velmi nízkých hladin HDL-C). Nízký HDL-cholesterol je sice silným nezávislým rizikovým faktorem KVO, ale neexistují přesvědčivá data, že zvýšení HDL-C sníží riziko KVO. V této situaci lze uvážit statin a/nebo fibrát, efektivními se ukázaly i inhibitory PCSK9^{7/}. U dyslipidemie s nízkou koncentrací HDL-C by rovněž měla být použita sekundární cílová hodnota non-HDL-C.

Velká část smíšených dyslipidemií je následkem životního stylu či mají polygenní podklad (familiární kombinovaná hyperlipidemie), nezřídka obojí. U smíšených dyslipidemií též není vzácností ani sekundární etiologie, jako např. při obezitě, diabetu mellitu či inzulinové rezistenci, poruchách funkce štítné žlázy, různých nefropatiích, paraproteinemii (např. při mnohočetném myelomu) či systémových onemocněních (lupus erythematoses).

Speciálním případem smíšené dyslipidemie je **dysbetalipoproteinemie** (hyperlipidemie typu III), což je vzácnější dědičná porucha (incidence cca 1:5000) charakterizovaná poruchou odstraňování zbytků chylomikronů a VLDL^{10/}. Podkladem této poruchy je homozygocie pro mutantní formu ApoE (ApoE2), která se špatně váže na jaterní receptory. K manifestaci je však třeba ještě další faktor, protože pouze 10 % nositelů ApoE genotypu ε2/ε2 onemocní. Pacientům se v séru hromadí zbytky chylomikronů a také VLDL bohaté na cholesterol (β-VLDL). Klinicky dominují různé formy xantomů a časné aterosklerotické změny postihují prevalentně ICHDK a koronární arterie (a to u mužů před čtyřicátým rokem, u žen před padesátým rokem věku). V séru bývá zvýšený jak cholesterol, tak triglyceridy (celkový cholesterol obvykle nad 7,5 mmol/l, někdy až 25 mmol/l, triglyceridy 2–10 mmol/l, zřídka 20 mmol/l), snížení HDL i LDL cholesterolu a naopak zvýšení VLDL, IDL a chylomikronových zbytků, charakteristický vzhled elektroforézy lipoproteinů „široká“ β-fraze (splývající frakce pre-β a β). Terapii zahajujeme statiny, které lze v případě potřeby kombinovat s fibráty^{10/}.

Terapeutické možnosti

Základem léčby dyslipidemií jsou vždy **režimová opatření**, mezi něž patří **úprava jídelníčku, ukončení kouření, pravidelná fyzická aktivita** (nejlépe aerobní aktivita minimálně 5x týdně alespoň 30 minut na 50-75 % MAC), **optimální tělesná hmotnost** (a v ESC guidelines je zmíněn i management stresu). Mezi doporučená dietní opatření patří **optimalizace energetického příjmu** (s cílem dosažení BMI 19-25) s rozložením mezi polysacharidy 60-65 % (45-55 % dle doporučení ESC), tuky 25-30 % (35% dle ESC) a bílkoviny 15 %. Je vhodné omezit konzumaci živočišných tuků (krom ryb) a nahradit je rostlinnými tuky (doporučený příjem rostlinných sterolů je 2 g/den), snížení konzumace satureovaných tuků a nenasycených tuků s obsahem trans-mastných kyselin do 7 % z celkového příjmu. Naopak je doporučeno zvýšit příjem mononenasycených mastných kyselin 20 % energie a polynenasycených mastných kyselin 10 %. Doporučuje se snížení příjmu jednoduchých sacharidů < 10 % (zvýšený příjem jednoduchých sacharidů přispívá k inzulinové rezistenci, při které dochází ke vzestupu hladiny TG a snížení hladiny HDL-cholesterolu) a omezit fruktózu (slazené nápoje). Doporučený dostatečný příjem vlákniny je 25-30 g/den (dle ESC guidelines 35-40 g/den) a příjem cholesterolu < 200 mg/den (dle ESC < 300 mg/den), 5x denně konzumace zeleniny a ovoce. V pitném režimu se doporučuje dostatek neslazených nápojů a omezit nadměrný příjem alkoholu (zvýšuje lipémii, má vysoký obsah kalorií), ovšem malé dávky se zdají být z KV hlediska spíše prospěšné, a to nejen kvůli zvýšení hladiny HDL-cholesterolu (ESC guidelines doporučují omezit konzumaci alkoholu na < 10 g/den u žen a < 20 g /den u mužů, pacienti s hypertriglyceridemií by měli abstinovat)⁶).

Statiny

Jsou základním kamenem farmakoterapie dyslipidemií, významně snižují morbiditu i mortalitu. Léčba statiny snižuje LDL-C o 30–40 %, nejefektivnější ze statinů dokáží v maximální dávce u dobře reagujících pacientů snížit LDL-cholesterol až o 50-60 %. V současné době jsou v České republice nejčastěji užívanými atorvastatin, rosuvastatin a simvastatin (jejich podíl na celkové spotřebě se pohybuje kolem 95 %, zbytek tvoří především pacienti na fluvastatinu, užití ostatních statinů je zanedbatelné)¹¹. Jsou upřednostňovány novější generace s dlouhým poločasem účinku, tj. **atorvastatin** nebo **rosuvastatin**. Počáteční dávka atorvastatinu je 20 mg a rosuvastatinu 10 mg, maximální dávka pak 80 mg, respektive 40 mg.

Statiny jsou kompetitivní inhibitory hydroxymethylglutaryl koenzym A reduktázy (HMG-CoA), což je enzym katalyzující hlavní krok v syntéze cholesterolu. Inhibice HMG-CoA vede k omezení intrahepatální syntézy cholesterolu, což způsobí zvýšení počtu LDL-receptorů na hepatocytech a s tím spojené zvýšené vychytávání LDL-C játry, a tímto způsobem dojde k poklesu krevního cholesterolu. Statiny mají ovšem i další příznivé účinky (pleiotropní), a to na proliferaci buněk hladkého svalu stěny cév, zlepšení funkce endotelálních buněk, stabilizaci aterosklerotického plátu, antiagregační a protizánětlivé působení.

Na **metabolismu statinů** se podílejí cytochromy P450 - CYP 3A4 (lovastatin, simvastatin, atorvastatin z 20 %, zde se metabolizuje 50 % všech léků) a CYP 2C9 (fluvastatin, rosuvastatin jen z 10 %, neboť rosuvastatin a pravastatin se vylučují především nezměněné močí a stolicí). **Inhibitory příslušných izoenzymů** tedy **zvýšují hladinu statinů!** Do inhibitorů CYP 3A4 patří např. antiretroviry, azolová antimykotika, klarithromycin, erythromycin, cyklosporin, verapamil, diltiazem, amiodaron, grepový džus. Inhibitory CYP 2C9 jsou např. flukonazol, amiodaron (méně), fenofibrát, sertralin. Při kombinaci léčby warfarin + statin dochází ke kompetici o metabolismus na CYP 3A4, což zvýší hladinu statinu (nevhodný zejména simvastatin ve vyšších dávkách), a možná je i inhibice metabolismu S-warfarinu na CYP 2C9, což vede ke zvýšení INR. Kombinace léčby statin + fibrát: zvyšuje riziko myopatie, zpravidla v prvních

12 týdnech, nejrizikovější byla kombinace s gemfibrozilem, který je ale v ČR již nedostupný, doporučuje se preferovat fenofibrát v dávce 200-300 mg. Naopak **enzymové induktory** (rifampicin, karbamazepin, fenytoin, barbituráty, třezalka) **hladinu statinů snižují**¹².

Statiny jsou převážně dobře tolerovány. Nejčastější nežádoucí účinky statinů souvisí se **svalovými symptomy** (SAMS - statin associated muscle symptoms). Údaje o svalovém poškození se liší podle typu studie - v randomizovaných je výskyt do 5 %, u observačních studií dosahuje 10-15 % a klinická data uvádějí až 30 %. Poslední podrobný přehled o této problematice podává Wardová¹³. Nejčastější jsou myalgie (bolesti svalů, především velkých), bez elevace svalových enzymů. Myopatie je již definovaná elevací CK v souvislosti s léčbou (s bolestmi či bez), doporučuje se ukončení léčby při CK > 5x nad horní hranici normy (ULN) minimálně ve 2 měřeních. Vyšší riziko vzniku myalgie/myopatie je u pacientů pokročilého věku, ženského pohlaví, s poruchou funkce jater a ledvin, perioperačně, s hypothyreózou, u systémových onemocnění, riziko zvyšuje i vyšší konzumace alkoholu. Závažné poškození (rabdomyolýza) je vzácné a imunitní myopatie (SI-IMNM) se odhaduje na 2-3 případy na 100 000 léčených /rok¹⁴. Typická je progredující až imobilizující slabost, později i dysfagie (horší prognóza). Diagnosticky jsou vysoce specifické pozitivní autoprotilátky proti HMG-CoA. Onemocnění patří mezi imunitně zprostředkované poškození svalů, a proto výrazná elevace myoenzymů i symptomy perzistují i progredují i po vysazení statinů! V léčbě jsou základem glukokortikoidy a imunosupresiva, v případě refrakterní formy i i.v. imunoglobuliny. Vždy je nutná rehabilitace, prognóza je nejistá.

Dalším známým nežádoucím účinkem léčby statiny je **elevace jaterních testů** (JT) – za klinicky významnou považujeme elevaci ALT > 3x ULN v minimálně 2 měřeních (výskyt u 0,5-2 % pacientů). Z těchto důvodů je doporučeno monitorovat JT a CK při léčbě, ideálně první náběr ještě před léčbou, poté za 6-8 týdnů od zahájení léčby a dále 1-2x ročně či při změně ostatní farmakoterapie / zdravotního stavu.

Ezetimib

Ezetimib patří mezi inhibitory vstřebávání cholesterolu. Snižuje LDL-C o 15-20 % (v monoterapii či aditivně v kombinaci se statinem). Ezetimib zabraňuje střevní absorpci cholesterolu a je v současné době zařazen jako lék 2. linie ke snižování LDL cholesterolu. Dle doporučených postupů European Society of Cardiology (ESC) je doporučeno ezetimib přidat k vysokodávkovému statinu u pacientů, kde je žádoucí další snížení LDL cholesterolu, anebo v monoterapii u pacientů se statinovou intolerancí. Základní dávkou je 10 mg 1x denně. Vyznačuje se poměrně dobrou snášenlivostí, závažné nežádoucí účinky jsou vzácné.

Fibráty

Jedná se o agonisty jaderného proteinového peroxisome proliferator activated receptor alpha (**PPAR alpha**), které stimulují syntézu HDL částic a aktivují lipoproteinovou lipázu, což vede ke zvýšené hydrolyze triglyceridů stejně jako ke snížení syntézy ApoC3. Snižují TG o 30-60 %, zvyšují HDL-C o 10-30 % a snižují LDL-C o 10-15 %. Příznivě ovlivní i koagulační parametry (fibrinogen) a endotelální dysfunkci (snížením postprandiální lipemie). V současné době není žádná jednoznačná evidence, že by fibráty snižovaly KV morbiditu a mortalitu (studie ACCORD), nicméně redukce KV příhod byla zaznamenána u pacientů s vysokými triglyceridy a nízkým HDL¹⁵.

V léčbě výrazné hypertriglyceridemie jsou z farmakoterapie lékem 1. volby. Fibráty je doporučeno nasadit v monoterapii u hypertriglyceridemie > 5 mmol/l (mimo chylomikronemii, kde chybí lipoproteinová lipáza), u smíšené dyslipidemie jsou ke zvažování jako 1. volba i při poměru LDL-C/HDL-C > 5, ale zpravidla jsou nasazovány v kombinaci se statiny. Dále nacházejí fibráty

uplatnění u tzv. aterogenní dyslipidemie (viz výše). Mezi v současnosti nejvíce užívané fibráty patří zejména **fenofibrát** (mezi další používané patří bezafibrát a pemafibrát). Základní denní dávka fenofibrátu je 200 mg, jsou ale dostupné i mikronizované tobolky s postupným uvolňováním a tedy i v nižších dávkách. **Bezafibrát** se užívá především v přípravcích s postupným uvolňováním, a to v dávce 400 mg/den (u nás není dostupný). Fibráty se mohou užívat i v kombinaci se statiny, měly by se však užívat jen při těžších formách kombinované dyslipidemie u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem a za pečlivého sledování. U kombinované léčby se myopatie vyskytovaly častěji při kombinaci s gemfibrozilem, u novějších preparátů je toto riziko již menší. U nás je dostupný kombinovaný přípravek obsahující fenofibrát a simvastatin v jedné tabletě (CHOLIB 145MG/40MG TBL FLM 10).

Inhibitory PCSK9 (proprotein konvertázy subtilisin / kexin)

Zásadní přelom v léčbě dyslipidemií v posledních cca 5 letech přinesly inhibitory PCSK9. Jedná se o biologickou léčbu monoklonálními protilátkami (mAb), které blokují aktivitu enzymu proprotein konvertázy subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9). Pokud se PCSK9 naváže na LDL receptor (LDL-R), zvláště v hepatocytu, potom je receptor namísto recyklace na povrch degradován. Inhibicí funkce tohoto enzymu monoklonálními protilátkami se zvýší počet recyklovaných LDL-R na hepatocytu, a tím pádem se posílí clearance sérového LDL cholesterolu^{16/}.

Tyto látky mají **výrazný efekt** - vedou ke snížení **LDL-C o cca 60 %, snižují i Lp(a) o cca 25 %**. Prokázaly svou účinnost a bezpečnost v mnoha klinických studiích (ODYSSEY Outcomes, FOURIER, GLAGOV a další), kde opakovaně snížily LDL-cholesterol o ~60 %, ať už v monoterapii nebo v kombinaci se statiny, případně statiny a ezetimibem, a to jak v primární, tak v sekundární prevenci; navíc krom významného zlepšení lipidogramu opakovaně prokázaly i významnou redukci KV morbidity. Vyznačují se velmi dobrou tolerancí i adherencí pacientů (aplikace 1x za 2-4 týdny s.c.). Na rozsáhlých souborech byla potvrzena bezpečnost i u velmi nízkých hladin LDL-C (kolem 0,2 mmol/l) bez dopadu na kognitivní funkce, naopak většina nových dat naznačuje, že snížení cholesterolu je pro CNS protektivní. Navíc je hematoencefalická bariéra pro cholesterol neprostopná (funguje zde jen aktivní transport).

Tyto léky jsou indikovány u nemocných s primární hypercholesterolemií (nefamiliární a heterozygotní familiární formou) a smíšenou dyslipidemií, kteří nedosáhli cílové koncentrace LDL-C ani při maximální tolerované dávce statinu, případně při intoleranci nebo kontraindikaci statinů^{16/}.

V ČR jsou tě. na trhu dostupné **alirokumab** (přípravek PRALUENT 75 MG, resp. 150 MG, inj.sol.) v předplněné injekční stříkačce po 75 mg či 150 mg k aplikaci subkutánně 1x za 2 týdny či 300 mg s.c. jednou za 4 týdny (měsíčně), dávka může být u pacienta individuálně zvolena a následně upravena dle výchozí hodnoty LDL cholesterolu, cíle léčby a terapeutické odpovědi, a **evolokumab** (přípravek REPATHA 140 MG, resp. 420 MG, inj.sol.) v předplněné injekční stříkačce po 140 mg k aplikaci s.c. 1x za 2 týdny či 420 mg k aplikaci 1x měsíčně (obě dávky jsou klinicky ekvivalentní)^{17,18/}.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky byly infekce (hlavně horních dýchacích cest), bolesti zad a reakce v místě vpichu. Jinak je léčba celkem dobře tolerována.

Co se týče podmínek úhrady, v ČR jsou inhibitory PCSK9 hrazeny u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě v indikaci 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo 2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním aterosklerotickým onemocněním (ICHS nebo stav po iCMP včetně TIA nebo ICHDK nebo stav po koronární revaskularizaci anebo jiných typech arteriální revaskularizace), u kterých platí, že jejich

stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň 4,0 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie, nebo alespoň 3,0 mmol/l v případě sekundární prevence u nefamiliární hypercholesterolemie či smíšené dyslipidemie. Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována. Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jednoho jiného statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovunasazení statinu. Za statinovou intolerancí nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie. Efekt terapie inhibitory PCSK9 je pravidelně hodnocen, první zaznamenaný v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby.

Úhrada je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C^{17,18/}.

Ostatní možnosti léčby hypercholesterolemie

Sekvestranty žlučových kyselin: mají podstatně nižší účinek než ostatní výše uvedená léčiva, při nejvyšším dávkování snižují LDL-C o 18-25 %, neovlivní HDL-C a mírně zvýší TG. Je u nich známá špatná GIT tolerance (relativně nejlépe je snášen kolesevelam) a momentálně je v ČR dostupný jen **kolestyramin** dovážený v rámci specifického léčebného programu. I proto je jejich použití omezené na specifické situace, jakými je například výrazná dyslipidemie u dospívajících či těhotných a kojících žen^{3/}.

Kyselina nikotinová: ještě před pár lety používaná v léčbě hypercholesterolemie, snižovala LDL-C o 15-18 %, TG o 20-40 %, Lp(a) o 30 % a současně zvyšovala HDL-C o 25 %. V letech 2012-13 proběhlo celoevropské přehodnocení přípravků s obsahem kyseliny nikotinové a laropirantu, které bylo vyvoláno výsledky rozsáhlé dlouhodobé studie. Tyto výsledky nezjistily klinicky významný přínos léčby, navíc byly pozorovány závažné nežádoucí účinky, proto byla všem přípravkům s obsahem kyseliny nikotinové v EU pozastavena registrace.

Doplňky stravy („Nutraceuticals“)

Mají recentně posílené postavení jako terapeutická možnost ve specifických indikacích (viz doporučení ESC GUIDELINES 2016 i Konsenzus panelu Evropských expertů - ze 17 odborných společností z 8/2017)^{19/} a jsou akceptovatelné pro léčbu pacientů s hraniční hypercholesterolemií (3,4-4,1 mmol/l u pacientů v primární prevenci s nízkým rizikem) nebo jako přírůstek k farmakoterapii při nedosažení cílových hodnot. Jejich užití lze také uvážit u velmi starých pacientů nad 75 let či jako pomoc pro pacienty s lékovou intolerancí. Jisté však nejsou náhradou klasické farmakoterapie. Mají často i další příznivé pleiotropní účinky - např. modulace endoteliální dysfunkce, arteriální tuhost (= rigidita cévní stěny měřená především analýzou amplitudy a rychlosti šíření pulsní vlny mezi a.carotis a a.femoralis sfgymomanometricky tj. neinvazivně), protizánětlivé a antioxidační vlastnosti. Existují již velká epidemiologická data, která podporují jejich tolerabilitu, bezpečnost i efektivitu, nejvíce dat je dostupných pro omega-3 mastné kyseliny, evidence narůstá i pro extrakty z fermentované červené rýže. V doporučených postupech ČSAT i ESC je již doporučeno podávání **omega-3 mastných kyselin**, a to kyseliny eikosapentaenové

(EPA) a kyseliny dokosahehexaenové (DHA), kde v dávkách 2-4 g lze očekávat pokles TG o 30 %, a navíc mají i klinický benefit nelipidových účinků^{19,20/}.

Naopak negativně stran suplementace omega-3 mastných kyselin vyšla studie ASCEND A publikovaná v srpnu 2018. V této randomizované, placebem kontrolované studii u 15 480 diabetiků nevedla suplementace omega-3 MK oproti placebu k prevenci infarktu myokardu či CMP^{21/}.

Následně EMA přehodnotila používání omega-3 MK (EPA+DHA) v léčbě a v prosinci 2018 a v březnu 2019 vydala prohlášení, že omega-3 MK se nemají používat v sekundární prevenci u pacientů po srdečním infarktu vzhledem k neúčinnosti. Nadále je možné je užívat v léčbě hypertriglyceridemie.

Další perspektivy v léčbě dyslipidemií

Existuje řada nových léčiv, vyvíjených pro léčbu dyslipidemie, z nichž nejvýznamnější látky vyvinuté k léčbě **hypercholesterolemie** jsou oligonukleotidy jako inkiliziran či mipomersen, zajímavých výsledků dosahuje i kyselina bempedoová. Látky jako inhibitor enzymu ANGPTL3 či monoklonální protilátka proti tomuto enzymu, inhibitory apolipoproteinu C3 a inhibitor diacylglycerol acyltransferázy-1 (DGAT 1), jakož i recentně vyvinutý pema fibrát ukázaly slibné výsledky v léčbě **hypertriglyceridemie**^{20,22/}. Velký pokrok zaznamenal také vývoj antisense oligonukleotidů ke **snížení hladin lipoproteinů a**. Původně slibná skupina inhibitorů (CETP) nakonec nevstoupila na trh a pravděpodobně nebudou podstupovat další klinický vývoj.

Též **lomitapid** (inhibitor mikrozomálního TG-transferujícího proteinu - MTP, který se nachází v endoplazmatickém retikulu hepatocytu a enterocytu a slouží k lipidaci apolipoproteinu B a formaci chylomikronů a VLDL částic), který prokázal účinnost u jinak prakticky neléčitelných pacientů s homozygotní FH (koncentrace triglyceridů klesly až o 65 % za současného snížení LDL-C o 50 % a koncentrace apolipoproteinu B o 55 %) v roce 2013 schválen EMA, byl následně 7/2016 stažen z trhu v Evropské unii (pro nežádoucí účinky, které zahrnují i hepatosteatózu s možnou progresí do steatohepatitidy až fibrózy)^{23/}.

Na uvedení na trh také ještě čeká **pema fibrát**, který je ve třídě fibrátů nový a ukazuje větší selektivitu a aktivitu na protein PPAR-alfa. Tato látka významně snižuje TG a momentálně probíhá u diabetiků studie PROMINENT, která se zaměřuje na pacienty s vysokými sérovými triglyceridy a nízkým HDL cholesterolem.

Závěrem lze říci, že terapeutické možnosti v léčbě dyslipidemie i jejích komplikací se v poslední době zásadně rozšířily a neustále se rychlým tempem

vyvíjí dále dopředu. Tyto nové přístupy přinesly zásadní přelom v léčbě pro pacienty, kteří potřebují výraznější snížení sérových lipidů, a také velmi účinnou alternativu pro pacienty, kteří nemohou užívat léčbu 1. linie pro nežádoucí účinky. Cílem léčby novými a nadějnými strategiemi je především správně léčený a spolupracující pacient, jehož kardiovaskulární riziko bude nadále a dlouhodobě klesat.

Literatura

- Češka R, Šulc TC. Kombinační léčba HLP/DLP 2018. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře. 1/2018. <https://www.tribune.cz/clanek/43121-kombinacni-lecba-hlp-dlp>.
- Freiberger T, Vrablík M. Genetika hyperlipoproteinémií. Familiární hypercholesterolemie. Postragraduální medicína 2007; 9(4):409-415.
- Smelt A, De Beer F. Apolipoprotein E and familial dysbetalipoproteinemia: Clinical, biochemical, and genetic aspects. Semin Vasc Med 2004;4(3): 249-257.
- <http://www.sukl.cz/hodnoceni-distribuovanych-a-vydanych-levic-yeh-pripravku-za-3>
- Goláň L. Chyby a úskalí terapie statiny. Interní Med.praxi 2003; 5(11): 552-553.
- Ward NC, Wats GF, Eckel RH. Statin toxicity: mechanistic insights and clinical implications. Circ Res. 2019; 124: 328-360.
- Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy. N Engl J Med. 2016; 374: 664-669.
- Jun M et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet 10.2016/S0140-6736(10) 60656-3.
- Tesařová Š, Vrablík M. Nové možnosti v diagnostice a léčbě familiární hypercholesterolemie. Med. Praxi 2018; 15(3): 122-126.
- SmPC Praluent, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/praluent-epar-product-information_cs.pdf.
- SmPC Repatha https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/repatha-epar-product-information_cs.pdf.
- Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci. 2017; 13(5):965-1005.
- Prusíková M, Vrablík M. Novinky ve farmakoterapii dyslipidemií. Remedia 2014; 24: 285-289.
- Bowman L et al. for ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1540-1550.
- Brozin D, Raal FJ. Novel approaches to lipid-lowering therapy. S Afr Med J 2018;108(4): 262-265.
- Nordestgaard BG. Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing technologies. Nat Rev Cardiol 2018;15(5):261-272.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušiková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; Mgr. Jitka Gambacorta, FN Motol; Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Paradní sbor: Doc.MUDr.A.Hahn,CSc., FNKV; Doc.MUDr.K.Hynek,CSc., VFN; Prof.MUDr.F.Perlík,CSc., VFN; Doc.MUDr.E.Růžičková,CSc., VFN; Prof.MUDr.J.Švihovec, DrSc., 2.LF UK; Prof.MUDr.P.Vavřík, CSc., VFN; MUDr.V.Vomáčka, FTN.

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

