

Kombinovaná hypolipidemická léčba

David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Dyslipidemie patří mezi hlavní rizikové faktory aterosklerózy. Pro dosažení současných cílových hodnot krevních lipidů je mnohdy nutné využít intenzivní hypolipidemickou terapii včetně kombinace jednotlivých hypolipidemik. Z hlediska redukce kardiovaskulárního rizika je důležité, aby byl nemocný léčen co nejvyšší tolerovanou dávkou statinu. V dalším kroku se pak rozhodujeme o podání ezetimibu anebo fibrátu. U vysoce rizikových nemocných je nutné zvážit také léčbu inhibitory proprotein konvertázy subtilizin kexin 9. Sdělení podává přehled o efektivitě jednotlivých kombinací na ovlivnění lipidového spektra i na výskyt kardiovaskulárních onemocnění.

Klíčová slova: dyslipidemie – ezetimib – fibráty – kardiovaskulární onemocnění – PCSK9 inhibitory – statiny

Combined lipid-lowering therapy

Summary

Dyslipidemia belongs to the main risk factors for atherosclerosis. To achieve current blood lipid targets, it is often necessary to use intensive hypolipidemic therapy including a combination of individual hypolipidemic drugs. In terms of cardiovascular risk reduction, it is important that the patient is treated with the highest tolerated dose of statin. In the next step, we decide to co-administer ezetimibe and/or fibrate, and for high-risk patients an additional treatment with proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors should be considered. The manuscript provides an overview of the individual combinations effectiveness to influence lipid spectrum and the incidence of cardiovascular diseases.

Key words: cardiovascular disease – dyslipidemia – ezetimibe – fibrates – PCSK9 inhibitors – statins

Úvod

Z hlediska ovlivnění kardiovaskulárního (KV) rizika reprezentují dnes léčbu první volby hypercholesterolemie i smíšené dyslipidemie statiny. Pro statiny existuje nejvíc důkazů, které dokládají jejich účinnost nejen na redukci LDL-cholesterolu (LDL-C), ale také na redukci hlavních KV příhod a KV i celkové mortality [1,2]. Hladiny LDL-C jsou primárním cílem hypolipidemické léčby, protože na základě řady genetických, epidemiologických i klinických studií panuje všeobecný konsenzus o tom, že vztah mezi koncentrací LDL-C a aterosklerotickým KV onemocněním je kauzální [3]. Podle posledních evropských doporučení pro léčbu dyslipidemie je u nemocných s vysokým a velmi vysokým KV rizikem nutné kromě poklesu LDL-C pod určitou hladinu (tab. 1) současně dosáhnout také redukce jeho hladin o 50 % ve srovnání s hodnotami před léčbou [4]. Toho lze většinou dosáhnout jen vysoce intenzivní statinovou léčbou (tab. 2) [5].

I když se jedná o léčbu obecně bezpečnou [1,2], řada pacientů statiny (zvláště při vyšším dávkování) špatně snáší, a tak můžeme využít jen jejich maximálně tolerované dávky. U jiných nemocných nedosáhneme cílových hodnot lipidů ani při podávání nejvýše doporučených dávek statinů. Podle jedné studie, která zahrnula téměř 10 000 je-

dinců s ICHS, měli nemocní užívající monoterapii statinem v maximálně tolerované dávce (včetně vysoce intenzivní statinové léčby) cílové hodnoty LDL-C (< 1,8 mmol/l) jen v méně než 40 % případů [6]. Navíc, zejména u nemocných se smíšenou, tzv. aterogenní dyslipidemií, je kromě cílových hodnot pro LDL-C vhodné také dosáhnout dalších sekundárních lipidových cílů, tedy odpovídajících hladin non-HDL-cholesterolu (non-HDL-C = celkový cholesterol – HDL-cholesterol) a apolipoproteinu B (apoB) [4]. V těchto případech je možné zvolit některou z možných kombinací hypolipidemik. Nejčastěji se rozhodujeme mezi kombinací statinu s ezetimibem, nebo statinu a fibrátu. Můžeme také využít trojkombinaci zmíněných léků. Pro nejrizikovější pacienty, u kterých potřebujeme dosáhnout co největší redukce LDL-C, se v současné době jeví jako neúčinnější kombinovaná léčba zahrnující i inhibitory proprotein konvertázy subtilizin kexin 9 (PCSK9i) [4,7,8].

Kombinace statinu a ezetimibu

Vliv kombinace statinu a ezetimibu na lipidové spektrum

Tato kombinace je primárně zaměřena na redukci hladin LDL-C, pro niž využíváme tzv. duální inhibice absorpce

a syntézy cholesterolu. Monoterapie ezetimibem (v dávce 10 mg) vede k redukci LDL-C okolo 20 % [9,10]. V kombinaci se simvastatinem lze (dle jeho denní dávky 10, 20, 40 mg) dosáhnout podstatně větší redukce LDL-C (-46 %, -51 %, -56 %) [11]. K dispozici máme také řadu studií hodnotících hypolipidemický efekt společného podávání ezetimibu s atorvastatinem. V jedné z nich byla porovnávána kombinace ezetimibu s různými dávkami atorvastatinu s monoterapií atorvastatinem (10, 20, 40 nebo 80 mg). V závislosti na dávce snížila kombinace LDL-C o 50–60 %, triacylglycerolu (TG) o 30–40 % a zvýšila HDL-C o 5–9 % a ve srovnání se samotným atorvastatinem poskytla další redukci LDL-C (-12 %) i TG (-8 %) a navýšení HDL-C (+3 %) [12]. Čtyři studie (u pacientů se středním a vysokým KV rizikem, s klinicky diagnostikovaným KV onemocněním i bez něho [13–15] a u pacientů starších 65 let [16]) srovnávaly přidání ezetimibu ke stávající dávce atorvastatinu vůči zdvojnásobení jeho dávky. Ve srovnání s navýšením dávky atorvastatinu bylo přidání ezetimibu provázáno větší redukcí LDL-C. V další studii u pacientů s primární hypercholesterolemií a vysokým KV rizikem byli nejdříve všichni léčeni 10 mg atorvastatinu [17]. Pak byli rozděleni do 3 skupin: první skupina měla přidán ezetimib, druhá byla zvýšena dávka atorvastatinu na 20 mg a třetí začala brát místo atorvastatinu 10 mg rosuvastatinu. Po 6 měsících byla nejvyšší redukce LDL-C patrná v první skupině (-22 % vs -10 % vs -13 %). Následně byli pacienti z druhé (20 mg atorvastatinu) a třetí skupiny (10 mg rosuvastatinu), kteří nedosáhli hladiny LDL-C < 2,6 mmol/l, dále titrováni. V druhé skupině byl jedním přidán ezetimib a druhým navýšena dávka atorvastatinu (na 40 mg). Ti první (ezetimib + atorvastatin 20 mg), dosáhli následně větší signifikantní redukce LDL-C (-17 % vs 8 %) než druzí, léčení monoterapií ve

vyšší dávce (atorvastatin 40 mg). V třetí skupině byl u prvních rosuvastatin nahrazen kombinací ezetimibu a 20 mg atorvastatinu a druhým byla jeho dávka zdvojnásobena (na 20 mg). Také v tomto případě první (ezetimib + atorvastatin 20 mg) dosáhli větší redukce LDL-C (-17 % vs 8 %), než druzí (rosuvastatin 20 mg). Výsledky svědčí o tom, že kombinací současné dávky atorvastatinu s ezetimibem dosáhneme významnějšího ovlivnění LDL-C než zdvojnásobení této dávky, popř. než při použití ekvipotentní dávky rosuvastatinu.

Pokud použijeme do kombinace s ezetimibem rosuvastatin, je možné dosáhnout největších poklesů LDL-C. Ve studii GRAVITY vedlo podávání 20 mg rosuvastatinu s ezetimibem k redukci LDL-C o 64 % a podávání 10 mg k redukci asi o 60 % [18]. Obě kombinace s rosuvasta-

Tab. 2. Různě intenzivní terapie statiny dle ACA/AHA doporučení z roku 2013. Upraveno podle [5]

vysoce intenzivní léčba statiny	středně intenzivní léčba statiny	nízce intenzivní léčba statiny
průměrná redukce LDL-C > 50 %	průměrná redukce LDL-C 30–50 %	průměrná redukce LDL-C < 30 %
STATIN		
atorvastatin 40–80 mg	atorvastatin 10–20 mg	simvastatin 10 mg
rosuvastatin 20–40 mg	rosuvastatin 5–10 mg	pitavastatin 1 mg
	simvastatin 20–40 mg	pravastatin 10–20 mg
	fluvastatin 80 mg	fluvastatin 20–40 mg
	lovastatin 40 mg	lovastatin 20 mg
	pitavastatin 2–4 mg	
	pravastatin 40–80 mg	

Tab. 1. Rizikové kategorie s cílovými hodnotami krevních lipidů podle ESC/EAS doporučení pro léčbu dyslipidemií 2016. Upraveno podle [4]

kategorie rizika	LDL-C	non-HDL-C	apoB
velmi vysoké jedinci s: dokumentovaným KV onemocněním (IM, AKS, koronární nebo jinou arteriální revaskularizací, iCMP, včetně TIA, aneuryzmatem aorty, ICHDK, plátem v koronárním nebo karotickém řečišti) DM s orgánovou komplikací (jako je proteinurie) nebo s dalším hlavním RF jako je kouření, hypercholesterolemie a hypertenze) s CKD a středně sníženou GF (< 30 ml/min/1,73 m ²) se SCORE ≥ 10 %	< 1,8 mmol/l a zároveň nejméně 50 % redukce, pokud jsou hodnoty před léčbou 1,8–3,5 mmol/l	< 2,6 mmol/l	< 0,8 g/l
vysoké jedinci s: významně zvýšenými RF (cholesterol > 8 mmol/l nebo krevní tlak ≥ 180/110 mm Hg) většina nemocných s DM bez dalších RF a orgánových komplikací s CKD a středně sníženou GF (30–59 ml/min/1,73 m ²) SCORE ≥ 5 % a < 10 %	< 2,6 mmol/l a zároveň nejméně 50 % redukce, pokud jsou hodnoty před léčbou 2,6–5,2 mmol/l	< 3,4 mmol/l	< 1,0 g/l
střední SCORE ≥ 1 % a < 5 %	< 3,0 mmol/l	< 3,8 mmol/l	–
nízké SCORE < 1 %	< 3,0 mmol/l	–	–

AKS – akutní koronární syndrom apoB – apolipoprotein B CKD – chronické onemocnění ledvin/Chronic Kidney Disease DM – diabetes mellitus GF – glomerulární filtrace ICHDK – ischemická choroba dolních končetin iCMP – ischemická cévní mozková příhoda IM – infarkt myokardu KV – kardiovaskulární LDL-C – LDL-cholesterol non-HDL-C – non-HDL-cholesterol RF – rizikový faktor SCORE – systemic coronary risk estimation (10leté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění) TIA – transitorní ischemická ataka

tinem byly signifikantně účinnější než kombinace ezetimibu se simvastatinem v dávce 40 mg (pokles LDL-C cca 55 %). V studii EXPLORER pak 40 mg rosuvastatinu spolu s ezetimibem snížilo hladinu LDL-C až o 70 %. Podávání intenzivní léčby rosuvastatinem v kombinaci s ezetimibem bylo u téměř 80 % vysoce rizikových pacientů spojeno s poklesem LDL-C < 1,8 mmol/l [19].

Kombinace ezetimibu se statinem je účinná i u nemocných se specifickým rizikovým lipidovým profilem. U homozygotů s familiární hypercholesterolemii provázelo přidání ezetimibu k maximální dávce atorvastatinu (80 mg) či simvastatinu (40 mg) další významné snížení LDL-C (-21 %) [20]. Ve studii EASE vedla kombinace statinu s ezetimibem u diabetiků k redukci LDL-C o 28 % a u jedinců s metabolickým syndromem o 24 % (a tak se u 71 %, resp. u 67 % účastníků podařilo dosáhnout cílových hodnot pro LDL-C) [21]. Podle některých analýz se dokonce zdá, že kombinace statinu s ezetimibem je v redukci LDL-C úspěšnější právě u nemocných s diabetem. Možným vysvětlením by mohla být zvýšená exprese Niemann-Pick C1 like 1 proteinu na povrchu enterocytů v důsledku chronické hyperglykemie [8].

Kombinace statinu a ezetimibu a redukce KV rizika

Ve srovnání s placebem vedla kombinační léčba ezetimibu se simvastatinem k signifikantní redukci některých KV příhod ve studii SHARP u nemocných se středně závažným a závažným onemocněním ledvin [22] a ve studii SEAS u nemocných s mírnou až středně závažnou aortální stenózou [23]. Až studie IMPROVE-IT přinesla přesvědčivější důkazy o tom, že tento přístup kromě další redukce LDL-C vede i ke snížení výskytu KV onemocnění [24]. Porovnávala efekt kombinace 40 mg simvastatinu a 10 mg ezetimibu vůči 40 mg simvastatinu podávaného samostatně u nemocných s akutním koronárním syndromem. Průměrná hodnota LDL-C u pacientů, kteří byli léčeni kombinací ezetimibu se simvastatinem, byla 1,4 mmol/l, ve skupině se samotným simvastatinem činila 1,8 mmol/l. Primárně sledovaný ukazatel zahrnoval úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální ischemickou cévní mozkovou příhodu (CMP), nestabilní anginu pectoris vyžadující hospitalizaci nebo jakoukoli koronární revascularizaci prováděnou nejméně 30 dní po randomizaci. Během 7 let bylo ve skupině pacientů užívajících kombinační léčbu zaznamenáno o 170 KV příhod méně než ve skupině léčené pouze simvastatinem (32,7 % vs 34,7 %; hazard ratio 0,936; $p = 0,016$), což odpovídá poklesu rizika o 6,4 %. Celková ani KV mortalita ovlivněna nebyla. Významně většího ovlivnění KV rizika bylo dosaženo u diabetiků 2. typu a nemocných starších 75 let. Pokles rizika v diabetické populaci dosáhl 15 %, což bylo dáno především významnou redukcí nefatálních infarktů myokardu a ischemických CMP [25]. Také pacienti po aortokoronárním bypassu z této léčby (8,8% snížení rizika primárního složeného end pointu) významně profitovali [26]. Studie IMPROVE IT tedy potvrdila účinek dalšího poklesu koncentrace LDL-C na

snížení KV příhod („čím níže, tím lépe“), a to zejména u vysoce rizikových jedinců [25,26]. Navíc ukázala, že dlouhodobá kombinace ezetimibu se simvastatinem je stejně bezpečná jako monoterapie simvastatinem.

Kromě klinického potvrzení účinnosti na redukci KV příhod máme k dispozici i studie dokládající účinnost kombinace ezetimibu se statinem na regresi koronární aterosklerózy. Do PRECISE-IVUS byli zařazeni nemocní s akutním koronárním syndromem, nebo stabilní anginou pectoris, kteří byli léčeni kombinací ezetimibu a atorvastatinu nebo pouze atorvastatinem [27]. Za 9–12 měsíců byla porovnáována procentuální změna v objemu koronárního ateromu, který byl měřen pomocí intravaskulární ultrasonografie (IVUS). Významně větší regrese plátu (-78 % vs -58 %) bylo dosaženo ve větví s kombinovanou léčbou, v níž byl i větší pokles koncentrace LDL-C. Subanalýza této studie ukázala, že dosažené hodnoty LDL-C byly nejsilnějším nezávislým prediktorem redukce koronární aterosklerózy [28]. Signifikantně významný rozdíl v regresi objemu koronárního plátu (-13,2 % vs -3,1 %) měřené pomocí IVUS byl zaznamenán také v menší půlroční studii, v níž byla porovnáována kombinace středně intenzivní léčby rosuvastatinem spolu s ezetimibem vůči samotnému rosuvastatinu [29]. Kombinovaná léčba má větší efekt než monoterapie i na ovlivnění aterosklerotických změn v oblasti karotického řečiště [30,31].

Kombinace statinu s ezetimibem tedy účinně redukuje hladiny LDL-C a existuje řada důkazů, že u rizikových jedinců je tento pokles spojen s významnou redukcí KV rizika. Současná doporučení ji řadí jako druhý krok v léčbě hypercholesterolemie [4]. Jedná se o léčbu velmi dobře tolerovanou a nyní dostupnou fixních kombinací ezetimibu se simvastatinem, atorvastatinem, či rosuvastatinem činí její podávání ještě jednodušší a zvyšují tak adherenci pacientů s touto terapií.

Kombinace statinu a fibrátu

Tuto kombinaci využíváme u nemocných se smíšenou dyslipidemií. Je vhodná zejména k ovlivnění tzv. aterogenní dyslipidemie, která je charakterizována zvýšením hladin TG, snížením hladin HDL-C a zvýšením počtu malých denzních LDL částic (sdLDL), přičemž hodnoty celkového a LDL-cholesterolu bývají jen málo zvýšené, či dokonce mohou být v normě. Na přítomnost sdLDL upozorní zvýšená koncentrace apolipoproteinu B (apoB) a zvýšená hodnota non-HDL-C [8]. V průměru jsou fibráty schopny snížit hladinu TG o 20–50 % a zvýšit hladinu HDL-C o 5–20 % [7,8]. V redukci celkového cholesterolu a LDL-C jsou však málo účinné. Mohou však přispět k příznivým kvalitativním změnám lipidového spektra (zejména k poklesu sdLDL), a tím k redukci non-HDL-C a apoB [32]. Typickým reprezentantem aterogenní dyslipidemie je dyslipidemie u diabetu 2. typu. Metaanalýza u jedinců diabetickou dyslipidemií, která zahrnuje celkem 10 studií srovnávajících kombinaci statinu a fibrátu s monoterapií statinem, ukázala signifikantní rozdíl ve prospěch kombinace pro pokles celkového cholesterolu (-8 %), TG (-47 %) a pro vzestup HDL-C (+4 %), nebyl

však zjištěn signifikantní rozdíl v hladinách LDL-C ani v redukci KV onemocnění [33].

Zásadní poznatky o vlivu kombinace statinu s fibrátem na KV riziko diabetiků přinesla studie ACCORD [34]. Přidání fibrátu k simvastatinu vedlo v porovnání s placebem k signifikantnímu poklesu TG (-13,5 %), celkového cholesterolu (-1,7 %) a vzestupu HDL-C (+1,7 %), nevedlo však k významným změnám v hladinách LDL-C. Kombinace také nepřinesla snížení v počtu sledovaných KV příhod (KV úmrtí, nefatálních infarktů myokardu a CMP) v celé skupině účastníků. Nicméně následná subanalýza studie zjistila, že u jedinců s aterogenní dyslipidemií (TG > 2,3 mmol/l a HDL-C < 0,9 mmol/l) mělo přidání fenofibrátu k simvastatinu význam, neboť u nich k významné redukci KV příhod (-31 %) došlo [35]. Studie také ukázala, že tato kombinace je bezpečná a nezvyšuje riziko statinové myopatie. V roce 2017 byly publikovány výsledky následného 5letého sledování jedinců zařazených do studie ACCORD, které potvrdily původní závěry [36]. V celé skupině byl opět patrný neutrální efekt fenofibrátu, ale v podskupině osob s aterogenní dyslipidemií jeho pozitivní působení na signifikantní redukci KV příhod (-27 %) přetrvávalo. Také některé další metaanalýzy, které zahrnuly pacienty z předchozích fibrátových studií, potvrdily jejich příznivý efekt na výskyt KV onemocnění u nemocných s aterogenní dyslipidemií [38,39].

Zejména u nemocných s diabetem může být podávání fenofibrátu výhodné, neboť výsledky studie FIELD [39–41] i ACCORD [42] ukazují na jeho příznivé ovlivnění mikrovaskulárních komplikací, především diabetické retinopatie a nefropatie. Pozitivní efekt mohou hrát i nelipidové účinky fenofibrátu, předpokládá se zejména uplatnění protizánětlivého, antioxidačního, antiangiogenního a antiapoptického působení. Bylo prokázáno, že snižuje lokální produkci vaskulárního endotelového růstového faktoru a redukuje cévní permeabilitu [43]. Kombinovaná léčba statinu s fenofibrátem je tolerována velmi dobře. Adherenci k ní může zvýšit fixní kombinace, v současné době máme k dispozici kombinaci simvastatinu s fenofibrátem.

Kombinace ezetimibu a fibrátu

Kombinace ezetimibu a fibrátu je zvažována při absolutní nesnášenlivosti statinů. Fibráty a ezetimib mají odlišné mechanismy působení, a dá se tak předpokládat, že jejich kombinace bude mít aditivní hypolipidemické působení. Máme k dispozici výsledky několika menších studií, které proběhly u nemocných se smíšenou dyslipidemií, diabetem či metabolickým syndromem a prokázaly příznivý efekt na lipidové spektrum. Kombinace ezetimibu s fibrátem vedla k redukci celkového cholesterolu o 28–31 %, LDL-C o 20–36 %, non-HDL-C o 30–36 %, TG o 32–45 % a k nárůstu HDL-C o 12–19 % [44–46]. Byl zaznamenán také pokles apoB (o 25–33 %) a další příznivé kvalitativní změny – pokles sLDL, remnantních částic, poměru apoB/apoA1, nárůst velikosti LDL částic a zvýšení počtu HDL2 a HDL3 částic. Hypolipidemický efekt kombinace 160 mg fenofibrátu s 10 mg ezetimibu

byl v jedné studii přibližně stejný jako podávání 10 mg atorvastatinu [47]. Avšak na rozdíl od léčby atorvastatinem nemáme dosud žádné informace o tom, že by kombinace ezetimibu s fenofibrátem vedla také ke snížení KV rizika. Kombinace bývá velmi dobře tolerována. V poslední době však bylo popsáno několik případů výrazného poklesu HDL-C (až o > 60 % bazálních hodnot) [48]. Mechanismus těchto změn není zcela jasný, spíše se připisuje podávání fenofibrátu (epizodický pokles HDL-C byl také pozorován při kombinaci fenofibrátu s glitazony). Předpokládá se, že u disponovaných jedinců fenofibrát ovlivní metabolismus apolipoproteinů a činnost lecitin-cholesterol-acyltransferázy, což je spojováno se sníženou syntézou HDL částic. Tento „paradoxní“ pokles HDL-C je však vzácný, plně reverzibilní a jeho význam pro KV riziko není znám. Přesto se při léčbě kombinací fenofibrátu s ezetimibem doporučuje hladiny HDL-C dlouhodobě monitorovat.

Kombinace statinu, ezetimibu a fibrátu

Trojkombováce má racionální odůvodnění u jedinců, kteří jsou léčeni maximální tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem a přetrvává u nich zvýšená hladina TG a nízký HDL-C. Přidání fenofibrátu ke kombinaci ezetimib/simvastatinu u nemocných se smíšenou dyslipidemií nebylo provázeno signifikantním poklesem LDL-C, došlo ale k dalšímu poklesu TG (-21 %), non-HDL-C (-5 %) a apoB (-6 %) a vzestupu HDL-C (+9 %) [49]. Podobné výsledky přineslo přidání kyseliny fenofibrové ke kombinaci ezetimib/atorvastatinu [50]. Bylo bez rozdílu v poklesu LDL-C, zaznamenán byl však další pokles TG (-18 %), non-HDL-C (-5 %) a apoB (-4 %) a vzestup HDL-C (+9 %). Trojkombováce byla v obou případech velmi dobře tolerována a neobjevily se žádné nové nežádoucí účinky. Dá se předpokládat, že výše uvedené změny by měly být provázeny také poklesem KV rizika, ale zatím pro to nemáme žádné důkazy.

Kombinace s PCSK9 inhibitory

Příznivému ovlivnění lipidového spektra a redukci KV příhod pomocí PCSK9 inhibitorů se podrobně věnují další články tohoto čísla, a proto budou zmíněny jen v krátkosti. I když jsou tyto léky účinné i v monoterapii a byly registrovány také pro samostatné použití, většinou je budeme podávat v kombinaci se statiny anebo ezetimibem, což předpokládají i podmínky pro úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění [51]. Jak ukázala řada studií a jejich metaanalýz, je přidání PCSK9 inhibitorů ke stávající hypolipidemické léčbě provázeno dalšími redukcí LDL-C (o 50–60 %) [52,53] a navíc vede k dalším příznivým změnám lipidového spektra, jako je pokles TG, lipoprotein(a) a nárůst HDL-C. U nemocných se smíšenou dyslipidemií a zejména u diabetiků je zvláště důležité, že kromě redukce LDL-C po nich dochází také k významnému poklesu non-HDL-C (o 37–55 %) i apo-B (o 30–50 %) [54–56]. Jejich pozitivní efekt na snížení KV příhod u vysoce rizikových nemocných prokázaly také již některé ukončené randomizované prospektivní KV studie [57–59], a proto je

dnes můžeme považovat za standardní součást kombinované hypolipidemické léčby (obr), samozřejmě při respektování ekonomické náročnosti této terapie.

Ostatní kombinační léčba

Většího poklesu LDL-C lze dosáhnout také kombinací statinu s pryskyřicemi (a to o 8–12 %, samostatně pryskyřice snižují LDL-C o 15–25 %) [7,8,60]. Pokles LDL-C bývá při této terapii provázen (většinou přechodným) vzestupem hladin TG. Vzhledem k jejich obtížné dostupnosti v ČR, preskripčnímu omezení a špatné toleranci (a to včetně novějších preparátů, které mají snad méně nežádoucích účinků, avšak v ČR nadále nejsou registrované) se u nás prakticky nepoužívají. Dnes je také jen teoretickou možností hypolipidemická léčba s niacinem. Dvě velké studie testující kombinaci simvastatinu s niacinem ukázaly, že přes pozitivní ovlivnění lipidového spektra (pokles LDL-C o 12–15 % a nárůst HDL-C o 15–25 %), nevedlo přidání niacinu k další redukci KV příhod a navíc byl znamenán vyšší počet závažných nežádoucích účinků [61,62]. Niacin byl poté stažen z trhu a v současné době není v ČR k dispozici.

Z praktického hlediska můžeme ještě zmínit kombinaci statinů s vyššími dávkami (2–4 g/den) ω -3 nenasycených mastných kyselin (kyseliny α -linolenové – ALA, dokosaheptaenové – DHA a kyseliny eikosapentaenové – EPA), které mohou snížit TG o dalších 20–30 % [4,7,8]. Zřejmě se mohou uplatnit i jejich antiagregační a antiarytmické účinky. Pokud se přidají ke statinům nebo ke kombinaci statinu s fibrátem, je jejich význam pro další redukci KV rizika zatím nejasný. Většina starších nezaslepených studií potvrdila prospěšnost podávání ω -3 nenasycených mastných kyselin na výskyt KV příhod, zatímco novější zaslepené studie dopadly spíše opačně [7]. Hráti roli může také vzájemný poměr DHA a EPA. Obě snižují hladinu TG, na rozdíl od DHA však EPA nezvyšuje LDL-C. Proto jsou v popředí zájmu purifikované preparáty obsahující pouze EPA. První příznivé zprávy o redukci KV rizika přinesla japonská studie JELIS [63]: podle ní přidání EPA u hypercholesterolemických jedinců léčených nízkou dávkou statinu signifikantně snížilo výskyt nefatálních KV příhod. Nyní se objevily předběžné výsledky studie REDUCE-IT, která sledovala účinek EPA u jedinců léčených statiny

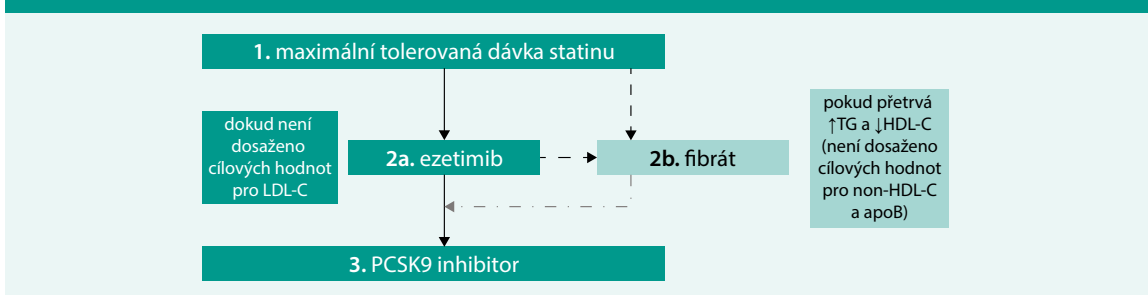
s perzistující hypertriglyceridemií, jež hovoří dokonce o 25% redukci hlavních KV příhod. Kompletní výsledky by měly být zveřejněny na nacházejícím výročním zasedání American Heart Association [64]. Efekt přidání EPA ke statinům na výskyt KV onemocnění u nemocných s aterogenní dyslipidemií, kteří jsou v sekundární prevenci nebo mají vysoké KV riziko, je testováno také ve studii STRENGTH, jejíž ukončení je plánováno na konec roku 2019 [8].

Další možné kombinace a ostatní hypolipidemická léčba je předmětem intenzivního výzkumu a testování. Jako velmi perspektivní se jeví např. kyselina bempedová (ETC-1002). Jedná se o látku, která inhibuje 2 jaterní enzymy ATP citrátlyázu a AMP aktivovanou proteinkinázu [65]. U lidí se klinicky uplatňuje asi jen první mechanismus. ATP citrátlyáza je enzym, který katalyzuje tvorbu acetyl-koenzymu A (Acetyl-CoA), který slouží jako prekurzor pro syntézu mastných kyselin a cholesterolu. Inhibice syntézy cholesterolu vede ke zvýšené produkci LDL receptorů, což je provázeno zvýšeným vychytáváním apoB obsahujících lipoproteinů z krve do jater (obdobně jako v případě podávání statinů). Na rozdíl od statinů vzniká aktivní forma (ETC-1002-CoA) až v jaterní buňce, a tak se předpokládá, že ostatní buňky (včetně svalů) nebudou trpět nedostatkem cholesterolu. Zatím máme k dispozici výsledky z fáze 1 a 2 klinických hodnocení, podle nichž došlo v monoterapii k poklesu o LDL-C o 17–43 %. Pokud byla kyselina bempedová přidána ke statinu, klesl LDL-C o dalších 17–24 % ve srovnání s placebem. Kombinace s ezetimibem vedla u statin intolerantních jedinců k poklesu LDL-C až o 48 % [65]. Léčba byla velmi dobře tolerována. Již probíhá studie CLEAR hodnotící vliv kyseliny bempedové na výskyt závažných KV příhod u nemocných s KV onemocněním, nebo s vysokým rizikem KV onemocnění, kteří netolerují léčbu statiny. Její výsledky by měly být známy v roce 2022 [8].

Závěr

Čas ukáže, jakým dalším směrem se bude vývoj nových hypolipidemik a jejich kombinací ubírat. V současné době bychom jako první měli využít maximální tolerované dávky statinu. Pokud není dosaženo cílových hodnot pro LDL-C, měl by být v druhém kroku přidán ezetimib, a pře-

Schéma. Kombinovaná hypolipidemická léčba s ohledem na cílové hodnoty a typ dyslipidemie



apoB – apolipoprotein B HDL-C – HDL-cholesterol LDL-C – LDL-cholesterol non-HDL-C – non-HDL-cholesterol PCSK9 – proprotein konvertáza subtilizin kexin typu 9 TG – triglyceridy ↑ – zvýšení

trvá-li elevace LDL-C, měla by být u vysoce rizikových jedinců (zejména v sekundární prevenci a u osobou s familiární hypercholesterolemií) zvažena i léčba PCSK9 inhibítorem. V případě aterogenní dyslipidemie (pokud po dosažení cílových hodnoty LDL-C přetrvává elevace TG a nízký HDL-C) bychom měli zvážit léčbu fibrátem – zejména u diabetiků můžeme využít pozitivního vlivu fenofibrátu na redukci mikrovaskulárních komplikací. Význam přidání dalších hypolipidemik na redukci KV rizika bude třeba ještě zhodnotit v dalších prospektivních KV studiích.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

Literatura

- Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators]. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607): 117–125. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X)>.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration]. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38(32): 2459–2472. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>>.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. [ESC Scientific Document Group]. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. [American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines]. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt B): 2889–2934. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002>>. Erratum in *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(24): 2812. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt B): 3024–3025.
- Karalis DG, Victor B, Ahedor L et al. Use of Lipid-Lowering Medications and the Likelihood of Achieving Optimal LDL-Cholesterol Goals in Coronary Artery Disease Patients. *Cholesterol* 2012; 2012: 861924. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/861924>>.
- Vrablík M. Farmakoterapie dyslipidemie. 2. ed. Maxdorf: Praha 2016. ISBN 978-80-7345-503-3 (brož). ISBN 978-80-7345-504-0 (spec ed).
- Karásek D. Diabetická dyslipidemie. Maxdorf: Praha 2018. ISBN 978-80-7345-556-9.
- Bays HE, Moore PB, Drehobl MA et al. Ezetimibe Study Group. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23(8): 1209–1230. Erratum in *Clin Ther* 2001; 23(9): 1601.
- Pandor A, Ara RM, Tumor I et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009; 265(5): 568–580. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x>>.
- Catapano A, Brady WE, King TR et al. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(7): 1123–1130. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/030079905X50642>>.
- Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A et al. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107(19): 2409–2415. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8>>.
- Conard SE, Bays HE, Leiter LA et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus uptitration of atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102(11): 1489–1494. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.09.075>>.
- Leiter LA, Bays H, Conard S et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102(11): 1495–1501. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.09.076>>.
- Stein E, Stender S, Mata P et al. Ezetimibe Study Group. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J* 2004; 148(3): 447–455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2004.03.052>>.
- Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDerly [ZETELD] study). *Am J Cardiol* 2010; 105(5): 656–663. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.029>>.
- Bays HE, Averna M, Majul C et al. Efficacy and safety of ezetimibe addend to atorvastatin versus atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2013; 112(12): 1885–1895. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.031>>.
- Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL et al. [GRAVITY Study Investigators]. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis* 2014; 232(1): 86–93. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.022>>.
- Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T et al. [EXPLORER Study Investigators]. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007; 99(5): 673–680. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.10.022>>.
- Gagné C, Gaudet D, Bruckert E et al. [Ezetimibe Study Group]. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105(21): 2469–2475.
- Denke M, Pearson T, McBride P et al. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3(2): 93–102. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2006.020>>.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. [SHARP Investigators]. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9784): 2181–2192. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3)>.
- Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K et al. [SEAS Investigators]. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1343–1356. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804602>>.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. [IMPROVE-IT Investigators]. 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>>.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA et al. [IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators]. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction

- of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018; 137(15): 1571–1582. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>>.
26. Eisen A, Cannon CP, Blazing MA et al. [IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators]. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J* 2016; 37(48): 3576–3584. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw377>>.
27. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H et al. [PRECISE-IVUS Investigators]. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(5): 495–507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.065>>.
28. Tsujita K, Yamanaga K, Komura N et al. [PRECISE-IVUS Investigators]. Lipid profile associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: Subanalysis of PRECISE-IVUS trial. *Atherosclerosis* 2016; 251: 367–372. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.025>>.
29. Masuda J, Tanigawa T, Yamada T et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2015; 56(3): 278–285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1536/ihj.14-3111>>.
30. Luo P, Wang L, Zhu H et al. Impact of Atorvastatin Combined with Ezetimibe for the Treatment of Carotid Atherosclerosis in Patients with Coronary Heart Disease. *Acta Cardiol Sin* 2016; 32(5): 578–585.
31. Wang J, Ai XB, Wang F et al. Efficacy of ezetimibe combined with atorvastatin in the treatment of carotid artery plaque in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease. *Int Angiol* 2017; 36(5): 467–473. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03818-4>>.
32. Moutzouri E, Kei A, Elisaf MS et al. Management of dyslipidemias with fibrates, alone and in combination with statins: role of delayed-release fenofibric acid. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 525–539.
33. Zheng S, Li YX, Han TT et al. Systematic review and meta-analysis of Statins-Fibrates therapy in diabetic dyslipidemia patients. *World J Meta-Anal* 2014; 2(4): 194–203. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.13105/wjma.v2.i4.194>>.
34. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. [ACCORD Study Group]. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(7): 1563–1574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>>. Erratum in *N Engl J Med* 2010; 362(18): 1748.
35. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol* 2011; 6(1): 9–20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2217/clp.10.84>>.
36. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC et al. [ACCORDION Study Investigators]. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol* 2017; 2(4): 370–380. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4828>>.
37. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57(2): 267–272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0b013e318202709f>>.
38. Lee M, Saver JL, Towfighi A et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 217(2): 492–498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.020>>.
39. Davis TM, Ting R, Best JD et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011; 54(2): 280–290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1951-1>>.
40. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. [FIELD study investigators]. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9600): 1687–1697. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61607-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61607-9)>.
41. Rajamani K, Colman PG, Li LP et al. [FIELD study investigators]. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9677): 1780–1788. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60698-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60698-X)>.
42. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. [ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group]. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(3): 233–244. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001288>>. Erratum in *N Engl J Med* 2011; 364(2): 190. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2458.
43. Karásek D, Vaverková H. Diabetická dyslipidemie a mikrovaskulární komplikace diabetu. *Vnitř Lék* 2018; 64(1): 17–24.
44. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G et al. [Ezetimibe Study Group]. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005; 26(9): 897–905. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi231>>.
45. McKenney JM, Farnier M, Lo KW et al. Safety and efficacy of long-term co-administration of fenofibrate and ezetimibe in patients with mixed hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8): 1584–1587. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.072>>.
46. Shinnakasu A, Yamamoto K, Kurano M et al. The Combination Therapy of Fenofibrate and Ezetimibe Improved Lipid Profile and Vascular Function Compared with Statins in Patients with Type 2 Diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24(7): 735–748. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5551/jat.39446>>.
47. Kumar SS, Lahey KA, Day A et al. Comparison of the efficacy of administering a combination of ezetimibe plus fenofibrate versus atorvastatin monotherapy in the treatment of dyslipidemia. *Lipids Health Dis* 2009; 8: 56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-8-56>>.
48. Nobecourt E, Cariou B, Lambert G et al. Severe decrease in high-density lipoprotein cholesterol with the combination of fibrates and ezetimibe: A case series. *J Clin Lipidol* 2017; 11(1): 289–293. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.10.012>>.
49. Farnier M, Retterstøl K, Steinmetz A et al. Comparative efficacy and safety of fenofibrate/pravastatin plus ezetimibe triple therapy and simvastatin/ezetimibe dual therapy in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipidaemia and cardiovascular disease. *Diab Vasc Dis Res* 2012; 9(3): 205–215. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1479164111430715>>.
50. Jones PH, Goldberg AC, Knapp HR et al. Efficacy and safety of fenofibric acid in combination with atorvastatin and ezetimibe in patients with mixed dyslipidemia. *Am Heart J* 2010; 160(4): 759–766. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.06.045>>.
51. Češka R, Táborský M, Vrablík M. Společné stanovisko odborných společností k předepisování PCSK9-inhibitorů. *AtheroRev* 2018; 3(3): 161–168.
52. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163(1): 40–51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M14-2957>>.
53. Squizzato A, Suter MB, Nerone M et al. PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017; 12(7): 1043–1053. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11739-017-1708-7>>.
54. Zhang J, Tecson KM, Rocha NA et al. Usefulness of alirocumab and evolocumab for the treatment of patients with diabetic dyslipidemia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018; 31(2): 180–184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/08998280.2018.1441255>>.
55. Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(6): 1479–1489. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13257>>.

56. Taskinen MR, Del Prato S, Bujas-Bobanovic M et al. Efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus with or without mixed dyslipidaemia: Analysis of the ODYSSEY LONG TERM trial. *Atherosclerosis* 2018; 276: 124–130. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.017>>.
57. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. [FOURIER Steering Committee and Investigators]. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
58. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P et al. [SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators]. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376(16): 1527–1539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701488>>.
59. Steg PG, Bhatt DL et al. Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab – ODYSSEY OUTCOMES. Dostupné z WWW: <<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2018/03/09/08/02/odyssey-outcomes>>.
60. Costet P. Molecular pathways and agents for lowering LDL-cholesterol in addition to statins. *Pharmacol Ther* 2010; 126(3): 263–278. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.02.006>>.
61. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al. [AIM-HIGH Investigators]. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365(24): 2255–2267. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107579>>. Erratum in *N Engl J Med* 2012; 367(2): 189.
62. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC et al. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371(3): 203–212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1300955>>.
63. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369(9567): 1090–1098. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3)>.
64. Informace dostupné z WWW: <<https://investor.amarin.com/news-releases/news-release-details/reduce-ittm-cardiovascular-outcomes-study-vascepar-icosapent>>.
65. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18(10): 61. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11883-016-0611-4>>.

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

✉ david.karasek@fnol.cz

III. interní klinika - nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

www.fnol.cz

Doručeno do redakce 29. 10. 2018

Přijato po recenzi 15. 11. 2018