

Hypolipidemická terapie

Pokud režimová opatření a výše uvedená farmakoterapie nevedou k dosažení cílových hodnot lipidů odpovídajících KV riziku nemocných (13, 29), jak je uvedeno v tabulce 3, je indikována hypolipidemická léčba. Lékem první volby jsou statiny. V případě, že ani maximálně tolerovaná dávka statinu neumožní dosažení cílových hodnot LDL-C, je doporučeno přidání ezetimibu jako léku druhé volby. Při prokázané intoleranci statinů lze zvážit léčbu kyselinou bempedoovou, případně v kombinaci s ezetimibem. U nemocných s velmi vysokým KV rizikem, kteří nedosáhnou cílových hodnot LDL-C při kombinované léčbě statinem a ezetimibem, popřípadě tuto terapii netolerují, je doporučena léčba inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK-9), přičemž alternativní možností je inkisiran. Fibráty a další terapeutické prostředky zaměřené na snížení hladiny TG mají v tomto kontextu omezené a specifické využití (4, 7, 17).

Statiny

Statiny představují léčbu první volby a základní pilíř terapie dyslipidemie u KRM syndromu. Jejich přínos v redukci KV příhod je jednoznačně prokázán a přímo závisí na míře snížení LDL-C. Metaanalýzy randomizovaných studií ukazují, že každé snížení LDL-C o 1 mmol/l vede k přibližně 20–25% poklesu výskytu hlavních KV příhod, a to i u nemocných s diabetem (30, 31). U pacientů s vysokým a velmi vysokým KV rizikem je proto doporučena terapie vysoce intenzivními statiny, zejména rosuvastatinem nebo atorvastatinem ve středních až vysokých dávkách, které umožňují dosažení relativního poklesu LDL-C o více než 50 % (7, 13).

Statiny jsou obecně bezpečné a dobře tolerované a jejich celkový klinický přínos výrazně převažuje nad potenciálními riziky, včetně rizika mírného zvýšení glykémie, které nemá klinický dopad na doporučení jejich podávání u rizikových osob. Z pohledu doporučených postupů je důraz kladen na maximální využití statinové léčby, včetně opakovaného pokusu o její zavedení při předchozí intoleranci. Lze zvolit jiný statin, alternativní dávkovací schéma nebo kombinovanou léčbu nižší tolerovanou dávkou s nestatinovými hypolipidemiky. Součástí strategie je také pečlivé hodnocení komorbidit, především hypotyreózy a deficitu vitamínu D, jejichž korekce může zlepšit toleranci statinů. Pokud při maximálně tolerované dávce statinu není dosaženo cílových hodnot LDL-C, je podle doporučení indikován přechod na kombinovanou léčbu přidáním ezetimibu (7, 13).

Ezetimib

Ezetimib inhibuje intestinální absorpci cholesterolu a v monoterapii snižuje LDL-C přibližně o 15–20 %, zatímco v kombinaci se statinem

umožňuje další významné snížení LDL-C nad rámec zvýšení dávky samotného statinu. Kombinace statinu s ezetimibem je dobře tolerována, nevede ke zvýšení rizika diabetu a u nemocných s diabetem prokazatelně snižuje výskyt KV příhod (studie IMPROVE-IT) (32, 33). Tato kombinace také účinně redukuje KV riziko u pacientů s metabolickým syndromem a chronickým onemocněním ledvin. Studie SHARP ukázala, že u pacientů s CKD léčba simvastatinem spolu s ezetimibem významně omezila výskyt závažných aterosklerotických KV příhod (34). Statiny a ezetimib tedy zůstávají léky první volby u pacientů s KRM syndromem, dyslipidemií a CKD, i když je jejich renoprotektivní účinek pouze mírný (35).

PCSK-9 inhibitory

U pacientů s velmi vysokým KV rizikem, u nichž není dosaženo cílových hodnot LDL-C ani při kombinaci maximálně tolerované dávky statinu a ezetimibu, nebo u nemocných se statinovou intolerancí, je indikována terapie inhibitory PCSK-9 (13). Monoklonální protilátky proti PCSK9, alirokumab a evolokumab, vedou k výraznému snížení LDL-C o 50–65 % a jejich účinnost v prevenci KV příhod byla prokázána i u diabetiků (36, 37). PCSK-9 inhibitory jsou bezpečnou a účinnou terapií při snižování hladin LDL-C i u pacientů s CKD. O jejich schopnosti zlepšit funkci ledvin nemáme dostatek informací (38). Inkisiran, který inhibuje syntézu PCSK-9 na úrovni RNA, poskytuje srovnatelný hypolipidemický efekt při výrazně jednodušším dávkovacím schématu. Redukce LDL-C je konzistentní bez ohledu na přítomnost diabetu či obezity (39). Stejný účinek byl prokázán také u nemocných s CKD, přičemž podávání inkisiranu nebylo provázáno žádnými novými bezpečnostními signály (40). PCSK-9 inhibitory nejsou spojeny s rizikem zvýšení glykémie a jsou obecně velmi dobře tolerovány (41, 42). Jejich využití u nemocných s KRM syndromem v primární prevenci je však v současné době limitováno úhradovými kritérii.

Kyselina bempedoová

Kyselina bempedoová představuje další možnost léčby u nemocných, kteří nedosahují cílových hodnot LDL-C a/nebo netolerují statiny. Mechanismem účinku doplňuje statiny i ezetimib, přičemž její aktivace probíhá výhradně v hepatocytech, což minimalizuje riziko svalových nežádoucích účinků. V monoterapii snižuje LDL-C přibližně o 20 % a v kombinaci s ezetimibem až o 40 %. Tato kombinace s vysoce intenzivním statinem dosáhne redukce hladin LDL-C až k 70 %, pokud se ještě přidá PCSK-9 inhibitor, může se blížit až k 90 % (29). U pacientů s intolerancí statinů byla léčba kyselinou bempedoovou spojena s nižším rizikem výskytu závažných KV příhod (43). V ČR jsou úhradová kritéria zatím nastavena tak, že se kyselina bempedoová indikuje hlavně u sta-

Tab. 3. Cílové hodnoty lipidových parametrů pro nemocné s různou mírou kardiovaskulárního rizika (9, 25)

Kategorie rizika	LDL-C	non-HDL-C	apoB
střední	< 2,6 mmol/l	< 3,4 mmol/l	< 1,0 g/l
vysoké	< 1,8 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce vstupních hodnot bez léčby	< 2,6 mmol/l	< 0,8 g/l
velmi vysoké	< 1,4 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce vstupních hodnot bez léčby	< 2,2 mmol/l	< 0,65 g/l
extrémní	< 1,0 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce vstupních hodnot bez léčby	< 1,8 mmol/l	< 0,55 g/l

LDL-C = LDL-cholesterol, non-HDL-C = non-HDL-cholesterol, apoB = apolipoprotein-B