

Tab. 1. Přehled post-hoc analýz z hlavních randomizovaných klinických studií (RCT) s PCSK9 inhibitory u diabetiků

	pacienti s DM2T n (%)	LDL-C % redukce	kardiovaskulární příhody poměr rizik (95 % CI)
Studie s alirokumabem			
ODYYSSEY LONG TERM	818 (34,9)	-61,0	0,52 (0,31–0,90)a
ODYYSSEY COMBO II	221 (30,7)	-50,6	–
ODYYSSEY ALTERNATIVE	75 (23,9)	-54,8	–
ODYYSSEY DM-INSULIN	441 (85,3)	-48,2	–
Studie s evolokumabem			
PROFICIO OSLER I-II	599 (13,4)	-60,9	0,47 (0,25–0,78)B
PROFICIO GAUSS III	26 (11,9)	-52,8	–
PROFICIO GLAGOV	202 (20,9)	-56,3	–
PROFICIO FOURIER	11,031 (40,0)	-59,0	0,85 (0,79–0,92)

PCSK9 – proproteinové konvertázy subtilisin/kexin typ 9, DMT2 – diabetes mellitus 2. typu, LDL – low-density lipoprotein, CI – confidence interval

Upraveno podle (32).

Pacienti s inzulinovou rezistencí, a zejména jedinci s diabetes mellitus 2. typu patří do kategorie vysokého kardiovaskulárního rizika (18), které se u nich manifestuje o 15 let dříve než u jedinců bez diabetu – u žen dle kanadské studie v 54,3 letech, u mužů v 47,9 letech (20). Proto je léčba statiny doporučována diabetikům starším 40 let, při trvání diabetu > 15 let nad 30 let věku, nebo tehdy, když je přítomna klinicky signifikantní ateroskleróza či mikrovaskulární postižení (21).

Pokud nedosáhneme terapeutických cílů navýšením dávky statinů, máme další možnosti léčby. Prvním lékem do kombinace bude inhibitor intestinální absorpce cholesterolu ezetimib, který je celkově velmi dobře tolerován. V klinické studii The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) byl aditivní pokles LDL-cholesterolu ve skupině pacientů po akutním koronárním syndromu spojen se snížením výskytu aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění při léčbě kombinací ezetimibu (10 mg denně) se simvastatinem ve střední dávce (40 mg denně), ve srovnání s monoterapií simvastatinem (22). Kombinovaná léčba simvastatinem a ezetimibem vedla k významnější redukci primárních cílů studie (úmrť z kardiovaskulárních příčin, hospitalizace z důvodu nestabilní anginy pectoris, infarkt myokardu, koronární revaskularizaci nebo cévní mozková příhoda u diabetiků (hazard ratio 0,86 [95% konfidenční interval 0,78–0,94]) než u nediabetiků (hazard ratio 0,98 [95% konfidenční interval 0,91–1,04], $p < 0,023$).

Sekvestranty žlučových kyselin také vedou ke snížení výskytu aterosklerotických kardiovaskulárních příhod (23), ale pacienti je obvykle špatně tolerují, a proto nejsou užívány příliš často.

Fibráty (tj. gemfibrozil, fenofibrát a bezafibrát) aktivují PPAR-alfa (peroxisome proliferator-activated receptor alpha) a modulují lipidogram vícečetnými metabolickými pochody. Gemfibrozil u nás není dostupný, prakticky dostupný je pouze fenofibrát. Protože fibráty významně snižují triglyceridemii a vedou k mírnému zvýšení HDL-cholesterolu, mohou být ideálním hypolipidemikem v léčbě aterogenní dyslipidemie, nicméně klinické studie s fibráty přinesly smíšené a obvykle rozporuplné výsledky (24). Jedním z hlavních rysů těchto studií, a pravděpodobně také důvodem, proč byly výsledky nejednoznačné je to, že pacienti nebyli selektováni co do výskytu aterogenní dyslipidemie. V současné době je hlavní indikací k léčbě fibráty výrazná hypertriglyceridemie (tj. plazmatické triglyceridy > 10 mmol/l) u jedinců v riziku vzniku akutní

pankreatitidy. Fibráty nedoporučujeme jako lék do kombinace se statiny v případě jen mírné hypertriglyceridemie. Ačkoliv máme jen málo přírodních důkazů z velkých klinických studií, post hoc analýzy naznačují, že jedinci s triglyceridemií > 2,3 mmol/l mohou mít z kombinované léčby statin-fibrát prospěch (25). Současná doporučení EAS/ESC doporučují u vysoce rizikových nemocných s hypertriglyceridemií > 2,3 mmol/l jako lék první volby ke snížení rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění zvolit statin. U vysoce a velmi vysoce rizikových nemocných s triglyceridemií 1,5–5,6 mmol/l i při léčbě statiny by mělo být zváženo přidání **omega-3 mastných kyselin** (ikosapent ethyl 2x2 g denně). U osob s přetrvávající hladinou triglyceridů > 2,3 mmol/l při dosažení LDL-C cíle může být zváženo přidání fenofibrát k zavedené terapii statinem (18).

Niacin byl po mnoho let využíván v léčbě hyperlipidemií před nástupem éry statinů, a jeho pozitivní účinky dokládala řada menších klinických studií, dokladujících snížení aterosklerotického kardiovaskulárního rizika u statin-naivních pacientů (26). Nicméně dvě relativně recentní velké klinické studie s niacinem s prodlouženou dobou účinku (27, 28) neprokázaly aditivní snížení aterosklerotického kardiovaskulárního rizika, byly provázeny řadou nežádoucích účinků a předznamenaly ukončení využívání niacinu jako hypolipidemika při snaze snížit aterosklerotické kardiovaskulární riziko.

Alternativou do kombinované léčby jsou monoklonální protilátky inhibující PCSK9 (proproteinové konvertázy pro subtilisin-kexin typu 9). **Inhibitory PCSK9** jsou regulátory clearance LDL částic, které fungují na úrovni receptorů pro LDL cholesterol a posilují odstraňování LDL cholesterolu z cirkulace. Studie FOURIER (The Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním prokázala absolutní snížení primárních cílů o 1,5 % (komplex úmrť z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris nebo koronární revaskularizace) při mediánu léčby 26 měsíců a léčbě evolokumabem v kombinaci se statiny (29). Léčba evolokumabem je bezpečná u pacientů s i bez diabetu, není spojena se vzestupem glykemie nebo vznikem nového diabetu a vede k signifikantnímu snížení kardiovaskulárních příhod u jedinců s diabetem i bez diabetu. Absolutní snížení rizika je u diabetiků dokonce vyšší, protože mají zároveň vyšší vstupní riziko. Informace o účinku alirokumabu