

Ezetimib

Velmi vhodný přípravek do kombinace se statinem u osob s MetS je selektivní inhibitor intestinální absorpce cholesterolu ezetimib. Prokázal opakovaně, že u osob s inzulinovou rezistencí, MetS či diabetem efektivně napomáhá korekci dyslipidemie i snížení cévního rizika (19). Navíc víme, že snižuje postprandiální fluktuace lipoproteinů, které jsou u osob s MetS vždy výraznější a zřejmě se podstatným způsobem podílejí na zvýšení rizika aterosklerózy u těchto osob (20).

Kombinace statinu s ezetimibem jako možnost zahájení hypolipidemické terapie

V poslední době se jako další možnost rychlého dosažení cílových hodnot v kategoriích vysokého a velmi vysokého rizika připomíná možnost zahájení hypolipidemické farmakoterapie fixní kombinací vysoce účinného statinu s ezetimibem. Tento postup se jeví racionální zvláště u pacientů, jejichž vstupní hodnoty LDL-C (non-HDL-C či apolipoproteinu B) jsou více než 50 % nad doporučenou cílovou hodnotou (21). V takových případech je vhodné kombinaci léčbu zvážit ihned od počátku léčby. Tolerance ezetimibu je většinou tak dobrá, že není problém s odlišením nežádoucích účinků – většina bude vázaná na podávaný statin. Navíc rychlé dosažení cílové hodnoty má příznivý vliv na prognózu nemocného a současně zlepšuje dlouhodobou adherenci (22). Prakticky musíme připomenout, že fixní kombinace statinu s ezetimibem nejsou v současné době, bohužel, hrazeny jako první krok v léčbě dyslipidemie, ale pouze jako tzv. substituční léčba u pacientů léčených volnou kombinací statinu s ezetimibem.

Bempedoová kyselina

Poslední přírůstek do hypolipidemického portfolia je inhibitor kyselý citrát lyázy, kyselina bempedoová. Inhibicí jednoho z enzymů endogenní biosyntetické kaskády cholesterolu pracuje bempedo-

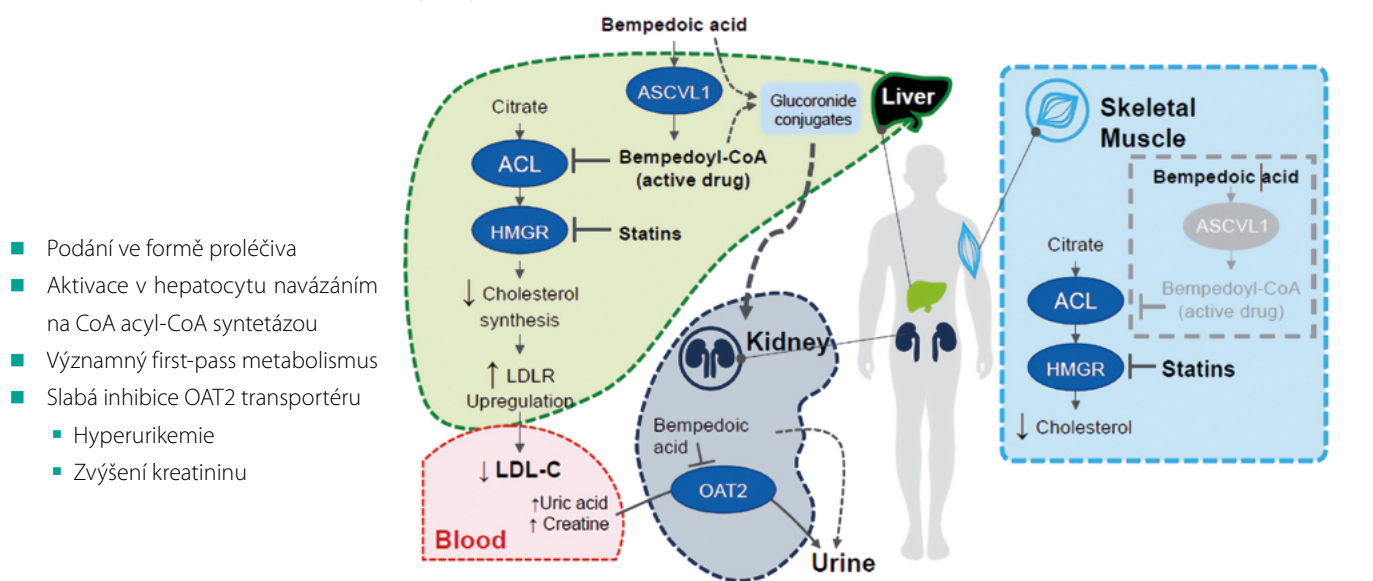
nát na „statinovém principu“, pouze o několik kroků nad místem účinku statinů.

Snížení LDL-C při použití kyseliny bempedoové se pohybuje průměrně na úrovni 25 % hodnot před léčbou. Nejlepších výsledků je dosaženo kombinací s ezetimibem, kdy sledujeme redukcí LDL-C kolem 40 % (23). Důležité je, že tato nová léčba prošla úspěšně klinickým testováním, které poskytlo jasný důkaz o příznivém vlivu na riziko ASKVO (24). Zajímavé je, že bempedoová kyselina ovlivňuje parametry glukózové homeostázy spíše příznivě a nezvyšuje riziko rozvoje DM 2. typu. Naopak v poolované analýze 3 klinických studií se při podávání bempedoové kyseliny osobám s MetS zlepšily hladiny lačné glykemie i HbA1c (25). Zatím je bempedoová kyselina v České republice hrazena pacientům netolerujícím statiny, kteří při monoterapii ezetimibem nemají uspokojivou kontrolu dyslipidemie v kontextu vysokého a velmi vysokého rizika.

Fenofibrát

Oddíl o agonistech PPAR alfa receptorů nazveme záměrně generickým názvem jednoho ze zástupců, protože ostatní aktuálně na českém trhu nejsou dostupné. PPAR alfa je transkripční faktor regulovaný volnými mastnými kyselinami, jež působí jako hlavní regulátor metabolismu jaterních lipidů a lipoproteinů, včetně zvýšené oxidace mastných kyselin a snížené syntézy mastných kyselin, apo C-III, TG a VLDL, zatímco aktivitu LPL zvyšuje (26). Známa post-hoc analýza několika studií s fibráty zpracovaná profesorem Sacksem naznačila, že tato léčba snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů s dyslipidemií charakterizovanou vyššími TG a snížením HDL-C (27). Tento nálezn byl ověřován ve studii PROMINENT s vysoce selektivním agonistou PPAR alfa pemafibrátem. Ten nakonec vedl k příznivému ovlivnění parametrů metabolismu na triglyceridy bohatých částic, ale zvyšoval koncentraci LDL-C i apoB, a tak nepřinesl očekávané snížení rizika ASKVO (28). Nutno v této souvislosti připomenout, že fenofibrát a pemafibrát jsou odlišné molekuly a nelze

Obr. 1. Mechanismus účinku bempedoové kyseliny



- Podání ve formě proléčiva
- Aktivace v hepatocytu navázáním na CoA acyl-CoA syntetázou
- Významný first-pass metabolismus
- Slabá inhibice OAT2 transportéru
 - Hyperurikemie
 - Zvýšení kreatininu

ACL, ATP-citrate lyase; ASCVL1, very long-chain acyl-CoA synthetase-1; BA, bempedoic acid; HMGR, 3-hydroxy-3-methylglutarat reductase; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LDLR, low-density lipoprotein receptor; OAT2, organic anion transporter-2. Adapted from Ballantyne et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021;35(4):853–864.