

vá. Klíčovou zprávou pro statinové (pseudo)intoleranty je, že kyselina bempedoová na rozdíl od statinů působí pouze v játrech, a ne ve svalu, a proto její užívání nevede u léčených pacientů k rozvoji myalgií. Kyselina bempedoová je podávána ve formě proléčiva. Proléčivo je aktivováno po navázání na koenzym A katalyzovaný jaterní acyl-CoA syntetázou 1 (ASCV1L). Tím vznikne účinná forma bempedoyl-CoA. Expozice aktivní látky v systémové cirkulaci je limitovaná díky významnému first-pass efektu v játrech (4). To je jedním z důvodů velmi dobré tolerance léčby s nízkým výskytem nežádoucích účinků (5).

Klinické studie s kyselinou bempedoovou

Standardní dávkou kyseliny bempedoové, která byla podávána v klinických studiích a je předepisována i v klinické praxi, je 180 mg ve formě tablety. Metaanalýza 10 menších klinických studií, které zahrnovaly celkem 3 788 pacientů, byla první vlaštovkou přinášející důležité informace a data o ovlivnění různých rizikových faktorů ASKVO při léčbě kyselinou bempedoovou (6). Ovlivnění lipidogramu ukazuje tabulka 1 (6). Další metaanalýza přinesla podobné výsledky (7). Statisticky významně též poklesla hladina hsCRP (C-reaktivního proteinu stanoveného ultrasenzitivní metodou). Byl přítomen i pokles incidence nově diagnostikovaného diabetu mellitu (DM) a zhoršení jeho kompenzace (OR 0,59; 95% CI 0,39–0,9; $p = 0,01$). Tato informace je velice přínosná v kontextu prokázaného vzestupu incidence, resp. dřívější manifestace DM u rizikových osob léčených vysokými dávkami statinů, i když časnějším rozvojem DM nepřevyšoval prospěch z terapie statinem (8). Ve studiích s kyselinou bempedoovou byl sledován výskyt nežádoucích účinků. Při léčbě kyselinou bempedoovou došlo ke statisticky významnému zvýšení hodnot jaterních transamináz ($p = 0,014$), hladiny kyseliny močové ($p = 0,045$) i kreatininy (CK) ($p = 0,04$). Svalové obtíže, které jsou uváděny v souvislosti s léčbou statiny, byly při sledování bezpečnosti léčby podobné u aktivně léčených pacientů i u osob v placebové větvi i přes vzestup hladiny CK v aktivně léčené větvi (léčebná 1,5/100 paciento-roků vs. placebová 2,0/100 paciento-roků) (9). Vyšší incidence dnových záchvatů v souvislosti s léčbou kyselinou bempedoovou se většinou objevuje u osob s anamnézou dny a jak příznaky, tak zvýšené koncentrace kyseliny močové jsou po ukončení léčby reverzibilní (9). Tento nežádoucí účinek je s největší pravděpodobností způsoben inhibicí transportéru OATC2 v ledvinách. Jedná se o plně reverzibilní efekt, nejde o toxický vliv léčby. Obecně se v pozorováních neliší výskyt dalších nežádoucích účinků u aktivně léčených pacientů a u placebo, terapie je bezpečná a velmi dobře tolerovaná. Pozorované vedlejší účinky jsou mírné a reverzibilní.

Klíčovou studií s kyselinou bempedoovou je studie CLEAR Outcomes. Tato třífázová, dvojitě zaslepená, multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie srovnávala účinek 180 mg kyseliny bempedoové a placebo na incidenci KV příhod u statinových intolerantů, kteří měli vysoké KV riziko a měli zvýšený LDL-cholesterolu (9). Do studie bylo zařazeno celkem 13 970 pacientů. Z nich bylo 6 992 randomizováno k léčbě kyselinou bempedoovou a 6 978 k užívání placebo. Průměrný věk ve studii byl 65,5 let; 48,1 % z léčebné větve a 48,4 % z placebové větve tvořily ženy. Průzkumu se zúčastnilo více než 1 200 center ve 32 zemích. Studie měla pokračovat do naplnění primárního endpointu u 1 620

účastníků, z nichž minimálně 810 mělo splňovat kritéria ischemické příhody (úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda). Minimální doba léčby byla stanovena na 36 měsíců, medián léčby na 42 měsíců (10).

Již v prosinci 2022 sponzor studie oznámil dosažení primárního endpointu, tedy statisticky signifikantního poklesu rizika 4bodového MACE u léčebné větve. Medián sledování účastníků studie byl 40,6 měsíců. Průměrná počáteční koncentrace LDL-cholesterolu u všech zařazených pacientů byla 3,6 mmol/l. Po 6 měsících podávání studijní medikace/placeba bylo v terapeutické větvi dosaženo většího absolutního poklesu LDL-cholesterolu o 0,756 mmol/l, což je snížení koncentrace LDL-cholesterolu o 21,1 % ve srovnání s placebovou větvi (10, 11). Incidence primárního cíle byla signifikantně nižší u jedinců užívajících kyselinu bempedoovou, a to o 13 % ve srovnání s pacienty užívajícími placebo: 819 příhod (11,7 %) vs. 927 příhod (13,3 %); HR 0,87; 95 % CI 0,79–0,96; $p = 0,004$. Absolutní rozdíl mezi větvemi v incidenci MACE byl 1,6 %, number needed to treat (NNT) bylo 62. Incidence složeného cíle (úmrtí z KV-příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda) byla také významně nižší při podávání kyseliny bempedoové, a to o 15 %: 575 (8,2 %) vs. 663 (9,5 %); HR 0,85; 95% CI, 0,76–0,96; $p = 0,006$. Výskyt fatálního i nefatálního infarktu myokardu byl snížen o 23 %: 261 (3,7 %) vs. 334 (4,8 %); HR 0,77; 95% CI 0,6–0,91; $p = 0,002$. Nutnost provedení koronární revaskularizace klesla o 19 %: 435 (6,2 %) vs. 529 (7,6 %); HR 0,81; 95% CI 0,72–0,92; $p = 0,001$. V terapeutické větvi nebyl pozorován žádný účinek na incidenci fatální či nefatální cévní mozkové příhody (HR 0,85; 0,67–1,07), úmrtí z KV příčin (HR 1,04; 0,88–1,24) a úmrtí z jakýchkoli příčin (HR 1,03; 0,90–1,18). Podávání kyseliny bempedoové vedlo k poklesu sekundárního endpointu, což byla hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, a to o celých 34 % (HR 0,66; 0,50–0,86) (11, 12). Studie CLEAR Outcomes prokázala účinnost kyseliny bempedoové při snižování hladin LDL-cholesterolu u pacientů, kteří mají hypercholesterolemii a vysoké KV riziko a otevřela dveře tomuto léku zejm. pacientům, kteří nemohou užívat statiny pro jejich intolerance nebo kontraindikaci.

Praktický pohled – aktuální možnosti preskripce a úhrady

Stejně jako u dalších léků nejsou kritéria indikace totožná s kritériem úhrady (13, 14). Souhrnně lze říci, že indikací je hypercholesterolemie nebo smíšená dyslipidemie u pacientů v primární i sekundární prevenci ASKVO, kteří nedosahují cílových hladin LDL-cholesterolu. Kyselina bempedoová může být u těchto pacientů podána v kombinaci s dostupnými hypolipidemiky nebo bez nich.

Přípravek s preskripčním omezením je oprávněně předepsat k úhradě zdravotní pojišťovnou pouze lékař se specializovanou způsobilostí s označením odbornosti uvedené v preskripčním omezení, který má pro tuto specializovanou způsobilost uzavřenu se zdravotní pojišťovnou smlouvu o poskytování předmětné zdravotní služby, nebo jím písemně pověřený jiný lékař (delegovaná preskripce). Kyselinu bempedoovou může předepsat specializace vnitřní lékařství, kardiologie, angiologie, diabetologie a geriatric. Pacient musí adherovat k dietě a užívané farmakoterapii. O adherenci je žádoucí provést zápis do zdravotnické dokumentace. Pro úhradu léčby kyselinou bempedoovou je nutné