proLékaře.cz | 25.11.2026

Význam nestatínových liekov pre znižovanie LDL-cholesterolu v manažmente veľmi vysokého a vysokého aterosklerotického kardiovaskulárneho rizika

The importance of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of very high and high atherosclerotic cardiovascular risk

Daniel Pella

II. kardiologická klinika LF UPJŠ a Východoslovenský ústav srdcovocievnych chorôb, a.s., Košice

✉ **prof. MUDr. Daniel Pella, PhD.** | daniel.pella@upjs.sk | www.upjs.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 17. 4. 2023
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 8. 5. 2023

Abstrakt
Úloha LDL-cholesterolu (LDL-C) v patogenéze aterosklerózy a v následnom zvýšení rizika aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (ASKVO) je nespochybniteľná. Predmetom odborných diskusií je len skutočnosť, ako výrazne a akým spôsobom je potrebné túto hladinu znížiť. Aj tu však vo všeobecnosti panuje zhoda, že by to malo byť podmienené úrovni kardiovaskulárneho (KV) rizika konkrétneho jednotlivca. Tu sa názory začínajú od seba líšiť v otázke, ktorí sú pacienti s najvyšším KV-rizikom a ktorí sú naopak tí, ktorých farmakologicky stačí liečiť menej intenzívne? Odlišnosti existujú aj v názoroch, ako skoro začať liečbu, ako dlho v nej pokračovať a akým spôsobom. Odporúčania odborných spoločností sa vo väčšine prípadov opierajú o medicínu založenú na dôkazoch (Evidence Based Medicine – EBM), ktorá stratifikuje jednotlivých kandidátov na liečbu podľa úrovne dôkazov a tried odporúčaní. Napriek tomu existuje v klinickej praxi mnoho situácií, v ktorých postup nemusí byť úplne presne vyšpecifikovaný v odporúčaniach. Cieľom tohto prehľadu je pomôcť zlepšiť situáciu v sekundárnej prevencii aterosklerózy poukázaním na úlohu nestatínových liekov a možnosti ich použitia vzhľadom ku doposiaľ preukázaným benefitom a existujúcim limitáciám ich použitia.

Kľúčové slová: hypercholesterolémia – hypolipidemiká – LDL-cholesterol – nestatínové hypolipidemiká

Abstract
The role of LDL-cholesterol (LDL-C) in the pathogenesis of atherosclerosis and in the subsequent increase in the risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD) is unquestionable. The only subject of expert debate is how significantly and in what way this level needs to be reduced. However, there is also general agreement that this should be conditional on the level of cardiovascular (CV) risk of the individual. This is where opinions start to diverge – who are the patients with the highest CV risk, and who, conversely, are those who pharmacologically just need to be treated less intensively? Differences also exist in opinions about how early to start treatment, how long to continue it, and in what manner. In most cases, the recommendations of professional societies are based on Evidence Based Medicine (EBM), which stratifies individual candidates for treatment according to the level of evidence and classes of recommendations. Nevertheless, there are many situations in clinical practice in which management may not be completely specified in the recommendations. The aim of this review is to help improve the situation in the secondary prevention of atherosclerosis by highlighting the role of non-statin drugs and the potential for their use in light of the benefits demonstrated to date and the limitations of their use.

Key words: hypercholesterolemia – hypolipidemic drugs – LDL-cholesterol – non-statin drugs

prolékaře.cz | 25.11.2026

Úvod

Hypercholesterolémia je závažným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych (KV) ochorení. Je len málo takých patofyziologických stavov, u ktorých disponujeme tak širokou medicínou založenou na dôkazoch. Experimentálne, neskôr epidemiologické štúdie vcelku jednoznačne poukazujú na LDL-cholesterol (LDL-C) dokonca ako na kľúčový rizikový faktor vývoja aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (ASKVO) [1].

História vývoja hypolipidemík siaha až do prvej polovice minulého storočia a prvé dôkazy o význame znižovania hladiny LDL-C farmakami sa objavili práve v tom čase. Po kyseline nikotínovej a jej derivátoch, po iónomeničoch a fibrátoch prišli na scénu statíny, ktoré predstavujú aj v súčasnosti základný pilier liečby hypercholesterolémie, tak izolovanej, ako aj kombinovanej. Od používania menej efektívnych statínov, spočiatku zväčša v nižších dávkach, sa dnes už upúšťa a statíny sa pokiaľ možno indikujú v maximálnej možnej dávke, preferenčne tie najefektívnejšie – atorvastatín 80 mg denne a rosuvastatín 40 mg denne.

Dlhodobá liečba najúčinnejšími statínmi v najvyššej dávke vedie ku významnému poklesu hladiny LDL-C. Žiaľ, často sme nútení aplikovať nižšiu dávku týchto statínov, alebo dokonca prerušiť ich podávanie **kvôli nežiaducim účinkom alebo tzv. statínovej intolerancii** [2].

Odporúčaní je veľa, stačia pre orientáciu v každodennej klinickej praxi?

Spoločné odporúčania pre manažment liečby dyslipidémií Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) a Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (EAS) boli publikované v roku 2019 [3]. Predstavujú dokument, ktorý významným spôsobom posunul našej poznanie. Tradičná lipidová hypotéza ateroklerózy bola upravená a **pre LDL-C začalo platiť tvrdenie – čím nižšie, tým lepšie**.

Ďalšie **odporúčania ESC pre prevenciu KVO z roku 2021** obsahujú ako jednu zo svojich dôležitých súčastí manažment dyslipidémií [4]. Nedošlo k zmene nazerania na upravené kategórie KV-rizika, ani na cieľové hodnoty pre LDL-C, ale **istú rozporuplnosť predstavuje tzv. „stepwise approach" alebo postupná intenzifikácia liečby pri snahách dosiahnuť cieľové hladiny pre LDL-C.** Je to preto, lebo už odporúčania z roku 2019 hovoria, nielen čím nižšie, tým lepšie, ale čím skôr dosiahneme cieľové hodnoty LDL-C, tým lepšie, a čím dlhšie je pacient na plnej hypolipidemickej liečbe, tým lepšie (keďže liečba hypolipidemikami je často doživotným problémom). Preto ako rozumnejší sa dnes javí prístup, ktorý vopred identifikuje, o koľko je potrebné znížiť LDL-C (napr. vo veľmi vysokom alebo vysokom riziku je to minimálne o 50 % a často aj viac). V našich podmienkach tento postup preferujeme aj z pohľadu dostupnosti častejších návštev u špecialistov, ktorí môžu terapiu preskribovať, resp. ju modifikovať.

Prednosť má vždy stanovenie celkového kardiovaskulárneho rizika

Našou úlohou nie je spochybňovať platnosť ktorýchkoľvek odporúčaní (guidelines), pretože jednoznačne slúžia ako najdôležitejší dokument kumulujúci súčasný stav poznania z pohľadu medicíny založenej na dôkazoch (Evidence Based Medicine – EBM). Niektoré lieky na znižovanie hladiny LDL-C sa dočkali svojej registrácie v Európe či v USA dokonca aj skôr, teda pred získaním dát z tzv. endpointových morbiditno-mortalitných štúdií. Túto skutočnosť je potrebné vždy zohľadniť. Na druhej strane, cena inovatívnych liekov je niekedy pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti neúnosná, preto je potrebné riadiť sa komplexne a posúdiť všetky dostupné fakty, ktoré rozhodnú o možnej preskripcii (napr. robustný pokles LDL-C, cena lieku, spôsob podávania, nutné žiadosti pre autorizáciu takejto preskripcie). Ale vždy musí prevážiť potenciálny benefit pre pacienta.

Cena predstavuje zásadnú limitáciu širokej preskripcie inovatívnych liekov prakticky v každej krajine sveta. Aj preto nikdy netreba opustiť najjednoduchšiu a v súčasnosti najlacnejšiu možnosť, ktorá by mala tvoriť základný pilier liečby u každého pacienta, ktorý túto liečbu toleruje. Hovoríme o liečbe statínmi, predovšetkým vysoko a stredne vysoko dávkovaným atorvastatínom a rosuvastatínom. V tomto prípade je cost-benefit terapie vynikajúci. Najhoršia situácia je u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (tí sa našťastie vyskytujú len veľmi zriedkavo), u ktorých farmakologická liečba presahuje sumu niekoľko stotisíc eur ročne na jediného pacienta.

ESC a EAS využívajú rozdelenie pacientov na kategórie veľmi vysokého (cieľová hladina pre LDL-C je ≤ 1,4 mmol/l a je potrebné aspoň ≥ 50 % zníženie LDL-C), vysokého (cieľová hladina pre LDL-C je ≤ 1,8 mmol/l a je potrebné aspoň ≥ 50 % zníženie LDL-C), priemerného a nízkeho KV-rizika. V rámci veľmi vysokého KV-rizika sa ešte vyčlenila subkategória extrémneho KV-rizika (pacienti po aspoň 2 KV-príhodách v priebehu posledných 2 rokov, pre ktorú je cieľovou hladinou pre LDL-C hodnota ≤ 1,0 mmol/l a je potrebné aspoň ≥ 50 % zníženie LDL-C).

Konsenzus expertov Americkej kardiologickej spoločnosti (ACC) z roku **2022** je jednou z posledných publikácií rešpektovanej odbornej spoločnosti, ktorý ponúka výbornú orientáciu v definovaní KV-rizika (nielen v zmysle guidelines, ale aj s istými prvkami personalizovanej medicíny) a návody, ako postupovať pri znižovaní hladín LDL-C s využitím všetkých dostupných liekov registrovaných v USA či v Európe (situácia je veľmi podobná, pokiaľ ide o samotné registrácie, jednotlivé krajiny sa však líšia výškou úhrad a preskripčnými, či indikačnými obmedzeniami) [5]. Tieto obmedzenia nemajú primárne medicínsky pôvod, ale vychádzajú z ekonomickej sily jednotlivých zdravotníckych systémov.

Vývoj názorov na definovanie celkového KV-rizika prechádza v poslednej dobe obrovskými zmenami. ESC inovovala svoj tradičný skórovací systém (dnes platí SCORE2, SCORE-OP2). Objavujú sa však trendy smerom k personalizovanej medicí-

prolékaře.cz | 25.11.2026

ne, umelej inteligencii (Arteficial Intelligency – AI), strojovému učeniu (machine learning) a dolovaniu dát (data mining) [6–8].

V tab. 1 sú definované veľké ASKVO príhody (automaticky posúvajúce pacientov do kategórie veľmi vysokého rizika) a faktory vysokého rizika, ktorých kumulácia, resp. spojenie s dokumentovanou aterosklerózou takisto vedie ku preklasifikovaniu pacienta do kategórie veľmi vysokého rizika (pripúšťa však aj možnosť personalizovaného prístupu).

Nefarmakologické opatrenia v znižovaní hypercholesterolémie

Nefarmakologické opatrenia sú frekventne diskutované a široko dostupné. Na tomto mieste je potrebné len zdôrazniť, že všetky odporúčania podporujú opatrenia úpravy životného štýlu – zvýšiť adherenciu pacientov ku kardioprotektívnej strave, ku pravidelnej fyzickej aktivite (prevažne aeróbnej, ale ideálne aj v kombinácii s prvkami anaeróbnej záťaže podľa aktuálneho stavu KVO). Absolútny zákaz fajčenia (vrátane elektronických cigariet), udržiavanie optimálnej telesnej hmotnosti bez obezity, či nadhmotnosti.

Svoje postavenie majú aj niektoré výživové doplnky, predovšetkým na báze fytosterolov a viskóznej solubilnej vlákniny [9].

Na tomto mieste by som však rád zdôraznil skutočnosť, ktorá sa napríklad v Slovenskej republike stále nedodržiava úplne a dochádza nielen ku porušovaniu platnej smernice EÚ, ale aj ku ohrozovaniu zdravia našich pacientov, žiaľ, aj nežiaducimi a zavádzajúcimi informáciami, nezriedka publikovanými aj tzv. odborníkmi v danej oblasti [10]. Uvedená smernica hovorí o zmene a doplnení prílohy III k nariadeniu (ES) 1925/2006 a je ňou **zakázané používanie monakolínov z červenej fermentovanej ryže na úrovni 3 mg a viac na porciu produktu odporúčanú na dennú spotrebu.** Denná dávka výrobku preto musí obsahovať menej ako 3 mg monakolínov z červenej fermentovanej ryže. **Tvrdenie, že monakolín K z červenej fermentovanej ryže v schválenej dennej dávke 10 mg prispieva k udržaniu normálnej hladiny cholesterolu v krvi, sa od 1. 6. 2022 nesmie používať.** Toto tvrdenie bolo odstránené zo zoznamu schválených zdravotných tvrdení v registri Európskej únie.

V individuálnych prípadoch je správne nájsť pre pacienta špecialistu z odboru dietológie a kontrolovať vplyv zmien životného štýlu, resp. intenzifikovať tieto zmeny v prípade potreby.

Farmakoterapia hypercholesterolémie

Statíny (statíny a ezetimib)

Základom liečby každej hypercholesterolémie sú statíny. Nesporným dôvodom je veľmi dôkladne podložená medicína založená na dôkazoch, ktorá v prípade statínov zároveň konzistentne poukazuje na to, že čím skôr a čím dlhšie sa statíny podávajú, tým väčší benefit z tejto terapie možno očakávať. Pochopiteľne, efekt je závislý aj od ich dávky, a teda aj od druhu použitého statínu (najúčinnejšími sú atorvastatín a rosuvastatín).

Každý liek, ktorý sa v klinickej praxi veľmi často používa, máva aj pomerne veľa popísaných nežiaducich účinkov (v prípade statínov ide však len o efekt relativity, čiže percentuálne sa tieto nežiaduce účinky vyskytujú skôr zriedkavo, ba až raritne).

V poslednej dekáde sa však frekvencia nežiaducich účinkov statínov výrazne zvýšila v porovnaní s ich výskytom v klinických štúdiách. Predovšetkým nežiaduce účinky súvisiace so svalmi. Pravdou je, že spomedzi týchto svalových nežiaducich účinkov dominuje svalová slabosť, únavnosť, prípadne bolesti, či kŕče. Závažné postihnutia svalov,

Tab. 1 | Kritériá pre zaradenie pacientov do kategórie veľmi vysokého rizika ďalšej ASKVO príhody. Upravené podľa [5]

veľké ASKVO príhody	AKS v priebehu posledných 12 mesiacov
	prekonaný infarkt myokardu (iný ako AKS uvedený vyššie)
	prekonaná cievna mozgová príhoda
	symptomatické PAO (anamnéza klaudikačných bolestí s ABI < 0,85 alebo predchádzajúca revaskularizácia či amputácia)
faktory vysokého rizika	vek ≥ 65 rokov
	heterozygotná familiárna hypercholesterolémia
	koronárny artériový bypass, alebo perkutánna koronárna intervencia v anamnéza mimo veľkých ASKVO príhod
	diabetes mellitus
	artériová hypertenzia
	chronické ochorenie obličiek (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m2)
	fajčenie
	konštantne zvýšené LDL-C ≥ 2,6 mmol/l napriek maximálne tolerovaným dávkam statínu a ezetimibu
	kongestívne srdcové zlyhávanie v anamnéze

ABI – Ankle Brachial Index/index členok rameno **AKS** – akútny koronárny syndróm **ASKVO** – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie **PAO** – periférne artériové ochorenie **eGFR** – estimated Glomerular Filtration Rate/odhadovaná glomerulárna filtrácia **LDL-C** – LDL-cholesterol

prolékaře.cz | 25.11.2026

vrátane najobávanejšej rabdomyolýzy, však zostali aj naďalej pomerne zriedkavé s výskytom porovnateľným s klinickými štúdiami. Napokon potvrdzujú to aj **skutočnosti z nedávnych štúdií SAMSON** (Self-Assessment Method for Statin Side-effects Or Nocebo) **a zo štúdie ASCOT-LLA** (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes) z jej zaslepených ramien a následného otvoreného sledovania (odslepenej časti), v ktorej **frekvencia nežiaducich účinkov potvrdila, že vo väčšine prípadov sa jedná o tzv. nocebo efekt** (niekde používaný aj termín statínovej rebélie) [11,12]. Je preto veľmi dôležité správne pristupovať k nežiaducim účinkom statínov a s výnimkou jednoznačných prípadov nehovoriť o statínovej intolerancii (je potrebné u pacienta nasadiť najmenej 2 statíny po sebe, prípadne aj 3 a jeden z nich môže byť v najnižšej dávke, a dokonca aj s alternatívnym spôsobom dávkovania, napríklad ob deň).

Pokiaľ ani najvyššia tolerovaná dávka najúčinnejších statínov nevedie k dosiahnutiu požadovaných cieľových hodnôt pre LDL-C, je **metódou druhej voľby pridanie ezetimibu v dávke 10 mg denne.** Ezetimib účinkuje ako **inhibítor NPC1L1-proteínu (Niemann-Pick C1 like 1 proteín),** ktorý zohráva kľúčovú úlohu pri transmembránovej intestinálnej absorpcii cholesterolu [13].

Priemerný pokles LDL-C pri liečbe ezetimibom je pri monoterapii okolo 18 %, v kombinácii so statínmi približne 25 % (na navýšení účinku sa uplatňujú aj spätnoväzbové mechanizmy, ktoré sú sčasti blokované pri použití dvojkombinácie liečiv). Neodporúča sa kombinácia so statínmi pri stredne ťažkom alebo závažnom poškodení pečene, rovnako tak svalové poškodenia sa vyskytli prakticky len pri súčasnej liečbe so statínmi.

Postavenie ezetimibu v kombinácii so statínmi posilnili 2 endpointové štúdie – IMPROVE IT a SHARP [14,15]. V tej prvej, pridanie ezetimibu ku stredne dávkovanému simvastatínu u pacientov po nedávnom akútnom koronárnom syndróme, viedlo nielen k aditívnemu poklesu LDL-C, ale aj k poklesu primárneho kompozitného endpointu: KV-mortalita, nefatálny infarkt myokardu (IM), nestabilná angina pectoris (NAP) vyžadujúca hospitalizáciu, potreba koronárnej revaskularizácie alebo nefatálna cievna mozgová príhoda (CMP). V štúdii SHARP rovnako ezetimib so simvastatínom znížil LDL-C aj primárny endpoint – teda prvé veľké ASKVO (nefatálny IM alebo KV-mortalitu, nehemoragickú CMP, či nutnosť iných arteriálnych revaskularizačných procedúr).

Ezetimib je aktuálne dostupný bez akýchkoľvek indikačných alebo preskripčných obmedzení.

Inhibítory PCSK9 (monoklonálne protilátky proti PCSK9)

PCSK9-inhibítory (inhibítory proproteín konvertázy subtilizín kexín typu 9), alebo správnejšie čisto humánne monoklonálne protilátky proti PCSK9 (PCSK9mAb) predstavujú relatívne novú skupinu liekov, z ktorej sa do klinickej praxe dostali dve látky – **evolokumab a alirokumab** [16,17]. Znižujú LDL-C tým, že sa naviažu na PCSK9, a zvýšia tak počet neobsadených LDL-receptorov na povrchu hepatocytov, čím urýchľujú vychytávanie voľných častíc LDL-C. Obidva sa podávajú podkožne buď 1-krát za 2 týždne, alebo 1-krát za 4 týždne. Alirokumab v dávkach 75 mg, resp. 150 mg, pričom dochádza ku poklesu LDL-C o 45, resp. o 58 %. Evolokumab v dávkach 140 mg, resp. 420 mg s poklesom LDL-C o 64, resp. o 58 %.

Vstup do klinickej praxe znamenali tak pre alirokumab, ako aj evolokumab pozitívne výsledky veľkých morbiditno-mortalitných randomizovaných dvojito zaslepených multicentrických štúdií, ktoré boli predčasne ukončené.

Štúdia ODYSSEY Outcomes s 18 600 pacientmi po prekonaní recentného AKS (randomizácia 4–52 týždňov po AKS) dokumentovala, že alirokumab pridaný k najúčinnejším statínom signifikantne znížil primárny endpoint (KV-mortalitu, IM, ischemickú CMP, alebo nutnosť hospitalizácie pre NAP) [18].

Ešte robustnejšia štúdia **FOURIER** s evolokumabom s 27 564 pacientmi u pacientov s anamnézou predchádzajúceho IM, CMP alebo PAO takisto preukázala signifikantný pokles primárneho kompozitného endpointu (KV-mortalita, IM, CMP, potreba revaskularizácie alebo hospitalizácie pre NAP) [19].

Toho času sú obidva dostupné tak v SR, ako aj v ČR s istými špecifickými limitáciami pre obe krajiny.

Kyselina bempedoová (kyselina bempedoová a ezetimib)

Kyselina bempedoová je zaregistrovaná tak v Európe, ako aj v USA [20]. Registrácii predchádzali viaceré klinické štúdie. **Kyselina bempedoová je molekulou, ktorá inhibuje ATP-citrátovú lyázu, enzým, ktorý je zodpovedný za upstream blokády syntézy reduktázy HMG-CoA** (enzýmu, ktorý blokujú najmä statíny). Dochádza tak ku zvýšenej clearance LDL-C ,a tým k poklesu jeho hladín v krvi. Kyselina bempedoová sa podáva perorálne ako prodrug, ktorý je aktivovaný veľmi dlhoreťazcovou acylkoenzým A1 syntetázou, enzýmom, ktorý je prítomný v pečeňových, nie však v svalových bunkách. To predstavuje jej výhodu v porovnaní so statínmi (myopatia). **Registráciou prešla aj fixná kombinácia kyseliny bempedoovej s ezetimibom – 180 mg/10 mg** [21].

Najvýznamnejšou klinickou štúdiou, ktorej výsledky preukázali význam kyseliny bempedoovej aj u statín-intolerantných pacientov, bola štúdia CLEAR Outcomes u takmer 14 000 pacientov [22]. Došlo ku štatisticky signifikantnému poklesu primárneho kompozitného endpointu, ktorý pozostával z KV-mortality, nefatálneho IM, nefatálnej CMP a potreby koronárnych revaskularizácií. Kyselina bempedoová nepreukázala signifikantný vplyv na samostatné endpointy – KV-mortalitu, ani celkovú mortalitu.

Inklisiran

Inklisiran je mimoriadne dlho účinkujúca syntetická, malá interferujúca RNA (siRNA), ktorá selektívne inhibuje hepatálnu transláciu proteínu PCSK9, a tým spôsobuje upreguláciu denzity LDL-receptorov na povrchu receptorov. Zjed-

prolékaře.cz | 25.11.2026

nodušene by sa dalo povedať, že inhibuje syntézu PCSK9 na rozdiel od monoklonálnych protilátok proti PCSK9 (inhibícia už existujúcej PCSK9).

Združená analýza (pooled analysis) takmer 4 000 pacientov zo štúdií ORION 9 (efekt inklisiranu na LDL-C u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a ASKVO), ORION 10 (účinok inklisiranu na LDL-C u pacientov s ASKVO a vysokým LDL-C) a ORION 11 (účinok inklisiranu na LDL-C u pacientov s ASKVO, resp. s ASKVO ekvivalentami a vysokým LDL-C) ukázala priemerný pokles LDL-C na 510. deň o viac ako 50 % [23,24,25].

Je potrebné tiež konštatovať, že **endpointové štúdie (outcomes trials) ORION 4 a VICTORION -2P aktuálne prebiehajú** – prvá len vo Veľkej Británii a v USA, kým druhá naviac zahŕňa aj mnohé krajiny Európy a Kanadu.

Evinakumab

Angiopoetín-like proteín 3 (ANGTL3) je pečeňou exprimovaný a secernovaný proteín a inhibítor lipoproteínovej lipázy a endoteliálnej lipázy, dvoch z hlavných enzýmov involvovaných do lipoproteínového metabolizmu. Zohráva kľúčovú úlohu pri vzostupe hladín triacylglycerolov a ďalších aterogénnych lipidov. Strata jeho funkcie (génové mutácie) je spojená s veľmi nízkymi hladinami triacylglycerolov a LDL-C. S tým súvisí viac ako 40 % zníženie rizika koronárnej choroby srdca aj napriek prítomnosti nízkych hladín HDL-cholesterolu (HDL-C) [26].

Spomínané génové mutácie spojené so stratou jeho funkcie, alebo farmakologické zníženie ANGPTL3 vedú v oboch prípadoch k významnému poklesu hladiny LDL-C, a to nezávisle od LDL-receptora.

Evinakumab je plne humánna monoklonálna protilátka, ktorá inhibuje ANGPTL3. Práve preto, že účinkuje nezávisle od LDL-receptorov (teda aj pri ich úplnej absencii, alebo narušenej funkcii), môže byť s úspechom použitý najmä pri homozygotnej familiárnej hypercholesterolémii (HoFH). Ide o pomerne raritné ochorenie, preto na **výsledky štúdie The ELIPSE HoFH** (Evinacumab Lipid Studies in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia), ktorá bola dvojito zaslepená placebom kontrolovaná a zahrnula „len“ 65 pacientov (to však nie je malý počet pri tejto diagnostickej entite), je potrebné nazerať s plným rešpektom – priniesla **takmer 50 % pokles hodnôt LDL-C oproti placebu** (teda dôkaz o plne vyťaženej , stabilnej hypolipidemickej liečbe), čo viedlo v roku 2021 k schváleniu evinakumabu americkým Úradom pro kontrolu potravín a liečiv (US FDA – Food and Drugs Administration) [27,28].

Ostatné nestatínové lieky znižujúce LDL-cholesterol

Fibráty sa u nás v tejto indikácii už prakticky nepoužívajú, svoju úlohu splnili ešte pred objavením statínov. **Kyselina nikotínová, aj jej inovovaná forma s laropiprantom i jej deriváty** boli u nás deregistrované kvôli nežiaducim účinkom.

Sekvestranty žlčových kyselín (iónomeniče) sú síce naďalej registrované, avšak vzhľadom na vysokú frekvenciu nežiaducich účinkov (najmä zlá gastrointestinálna tolerabilita) sa prakticky nepoužívajú, aj keď od éry „starého“ **cholestyramínu** prešli viacerými inováciami, ktoré túto situáciu sčasti zlepšili, avšak zásadne nezmenili **(colestipol, coleveselam)**.

Napokon, pomerne nový prípravok (u nás však neregistrovaný) **lomitapid** je vysoko efektívny, avšak má viacero limitácií svojho použitia. Ide o **priamy inhibítor mikrozomálneho triacylglycerolového transfer proteínu** [29]. Nachádza sa vnútri endoplazmatického retikula a bráni naviazaniu lipoproteínov obsahujúcich apolipoproteín B na enterocyty a hepatocyty. Tým inhibuje syntézu chylomikrónov a VLDL-C, čo

Tab. 3 | Dospelí s veľmi vysokým rizikom, alebo bez neho s pravdepodobnou intoleranciou statínov. Upravené podľa [5]

veľmi vysoké KV-riziko a pravdepodobná statínová intolerancia	**1. voľba: PCSK9i *a/alebo* ezetimib**
	a v prípade nedosiahnutia cieľa:
	2. voľba: kyselina bempedoová alebo inklisiran
	a v prípade nedosiahnutia cieľa:
	3. voľba: evinakumab u homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie (LDL-aferéza)

Tab. 2 | Odporúčania k sekundárnej prevencii pre dospelých s ASKVO na maximálne tolerovaných dávkach statínu. Upravené podľa [5]

pacienti s ASKVO a s veľmi vysokým rizikom ďalšej ASKVO príhody	**pacienti s ASKVO bez veľmi vysokého rizika ďalšej ASKVO príhody**
cieľ: LDL-C ≤ 1,4 mmol/l a ≥ 50 % zníženie LDL	**cieľ:** LDL-C ≤ 1,8 mmol/l a ≥ 50 % zníženie LDL
ak sa nedosiahne optimálna hladina LDL-C:	ak sa nedosiahne optimálna hladina LDL-C:
1. voľba: **PCSK9i** a/alebo **ezetimib**	**1. voľba:** **ezetimib**
ak sa nedosiahne optimálna hladina LDL-C:	ak sa nedosiahne optimálna hladina LDL-C:
2. voľba: kyselina bempedoová *alebo* inklisiran	2. voľba: *pridanie, alebo zámena za* PCSK9i
	ak sa nedosiahne optimálna hladina LDL-C:
	3. voľba: kyselina bempedoová *alebo* inklisiran

prolékaře.cz | 25.11.2026

v konečnom dôsledku vedie k poklesu LDL-C. Jeho indikáciou je najmä HoFH, prípadne aj spolu s LDL-aferézou. Závažnou limitáciou je jeho hepatotoxicita a privysoká cena. Zatiaľ **neexistujú klinické štúdie, v ktorých by sa potvrdil jeho možný priaznivý vplyv na KV-morbiditu a mortalitu** [5].

Akú sekvenciu hypolipidemík zvoliť, ak statíny nepostačujú, alebo nie sú sčasti alebo vôbec tolerované?

Konsenzus expertov ACC (American College of Cardiology) z roku 2022 navrhol odporúčania k sekundárnej prevencii pre dospelých s ASKVO na maximálne tolerovaných dávkach statínu (tab. 2).

Prehľad postupu u dospelých, u ktorých je veľmi pravdepodobná intolerancia statínov, uvádza tab. 3.

Záver

Pri rozhodovaní sa, ktoré hypolipidemiká vybrať pre individuálneho pacienta, najdôležitejšiu úlohu vždy zohráva medicína založená na dôkazoch. Statíny sú stále základným pilierom liečby dyslipidémií spoločne s úpravou životného štýlu. Vždy preferujeme dôkazy z výborne dizajnovaných a dobre dokumentovaných randomizovaných klinických štúdií, ktoré sledujú pokles výskytu KV-príhod, vrátane poklesu KV-mortality a celkovej mortality. **Štúdie využívajúce rôzne zástupné (náhradné) endpointy (napr. len izolované znižovanie LDL-C) by rozhodne nemali prevažovať pri rozhodovaní národných autorít, ktorým farmakám bude daná prednosť a ktorým nie**.

Hoci nerád, ale musím na tomto mieste zdôrazniť, že veľmi **zásadný je vplyv ekonomických faktorov pri výbere hypolipidemických stratégií.** Zároveň je treba priznať, že tieto pohnútky sú pochopiteľné. Nie každá krajina má rovnaké farmakoekonomické možnosti pri ovplyvňovaní jednotlivých ochorení.

Na strane druhej, žijeme v dobe, ktorá je charakterizovaná inováciami vo všetkých oblastiach života. Ich cieľom je zlepšovanie zdravia populácie a protektívny vplyv na životné prostredie. Súčasnosť je charakterizovaná uprednostňovaním zdravého pred nezdravým, ochranou environmentu pred jeho znečisťovaním, bojom proti globálnemu otepľovaniu, snahou o uhlíkovú neutralitu a čo najširšie využívanie obnoviteľných energií.

Čo mi však stále chýba – teraz sa vyjadrím len ku Slovenskej republike (SR) – je zvýhodnenie obyvateľov, ktorí prejavujú záujem o svoje zdravie, ktorí urobia všetko dostupné v rámci ovplyvnenia faktorov životného štýlu oproti tým, ktorí pre to urobia veľmi málo, alebo vôbec nič. Inovatívna liečba hypercholesterolémie je zväčša veľmi nákladná – prečo ju však neurobiť dostupnejšou aspoň pre tých, ktorí sú ochotní pre svoje zdravie urobiť maximum? Pochopiteľne, bez akejkoľvek negatívnej diskriminácie. Niektoré hypolipidemiká nemajú v SR žiadnu úhradu a ani inú alternatívu ani pre tých, ktorí by v konečnom dôsledku radi ovplyvnili aspoň sčasti nielen svoje, ale aj populačné zdravie.

Je potrebné hľadať nové motivácie pre pacientov a poskytovateľov zdravotnej starostlivosti tak, aby sa zlá situácia v kardiovaskulárnej prevencii konečne začala zlepšovať.

Literatúra

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. [Task Force Members; Additional Contributor]. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; 37(29): 2315–2381. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.

2. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. Eur Heart J 2022; 43(34): 3213–3223. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>.

3. [Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies]. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019; 290: 140–205. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>.

4. Visseren FL, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42(34): 3227–3337. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.

5. LLoyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol 2022; 80(14): 1366–1418. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.006>.

6. Banach M, Penson PE, Vrablik M et al. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). Pharmacol Res 2021; 166: 105499. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105499>.

7. Tokgozoglu L, Torp-Pedersen C. Redefining cardiovascular risk prediction: is the crystal ball clearer now? Eur Heart J 2021; 42(25): 2468–2471. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab310>.

8. Pella D, Tóth Š, Paralič J et al. The possible role of machine learning in detection of increased cardiovascular risk patients – KSC MR Study (design). Arch Med Sci 2020; 18(4): 991–997. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2020.99156>.

9. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA guideline on primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 74(10): e177–e232. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>.

10. European Commission. EU register of Health Claims. Dostuoné z WWW: <https://ec.europa.eu/food/food-feed-portal/screen/health-claims/eu-register>. Food and Feed Information Portal. Entry ID: 1648, 1700. [01–06–2022]

11. Wood FA, Howard JP, Finegold JA et al. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. N Engl J Med 2020; 383(22): 2182–2184. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2031173>.

12. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOTLLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. Lancet 2017; 389(10088): 2473–2481. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(17)31075–9>.

13. US Food & Drug Administration. Drugs@FDA – Zetia (ezetimibe). Dostupné z WWW: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?eventĽBasicSearch.process>. [10–12–2021]

14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. 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>.

prolékaře.cz | 25.11.2026

15. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. 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>.

16. US Food & Drug Administration. Drugs@FDA – Praluent (Alirocumab). Dostupné z WWW: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event¼BasicSearch.process>. [10–12–2021]

17. US Food & Drug Administration. Drugs@FDA – Repatha (Evolocumab). Dostupné z WWW: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event¼BasicSearch.process>. [10–12–2021]

18. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.

19. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. 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>.

20. US Food & Drug Administration. Drugs@FDA -Nexletol (bempedoic acid). Dostupné z WWW: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event¼overview.process&ApplNo¼211616>. [10–12–2021]

21. US Food & Drug Administration. Drugs@FDA -Nexlizet (bempedoic acid; ezetimibe). Dostupné z WWW: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event¼overview.process&ApplNo¼211617>. [10–12–2021]

22. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med 2023; 388(15): 1353–1364. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>.

23. Raal FJ, Kallend D, Ray KK et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 382(16): 1520–1530. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>.

24. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med 2017; 376 (15): 1430–1440. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615758>.

25. LEQVIO (inclisiran) [package insert]. Dostupné z WWW: <https://www.novartis.us/sites/ www.novartis.us/files/leqvio.pdf>. [28–01–2022]

26. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN et al. Clinical review on triglycerides. Eur Heart J 2020; 41(1): 99–109c. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785>.

27. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 383(8): 711–720. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>.

28. EVKEEZA (evinacumab-dgnb) [package insert]. Dostupné z WWW: <https://www.regeneron.com/downloads/evkeeza_pi.pdf.Accessed>. [20–01–2022]

29. US Food & Drug Administration. Drugs@FDA -Juxtapid (lomitapide). Dostupné z WWW: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?eventĽBasicSearch.process>. [10-12-2021]

Praluent®
alirocumab

sanofi