

Léčba dyslipidemie u pacientů s metabolickým syndromem a chronickým onemocněním ledvin

V. Monhart^{1,2}

¹ Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚVN Praha, přednosta prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

² KlinLab s.r.o. Praha

Souhrn: Dyslipidemie, často přítomná u pacientů s metabolickým syndromem a chronickým onemocněním ledvin, přispívá k nárůstu kardiovaskulárního rizika a progresi renálního poškození. Pravděpodobnost úmrtí těchto pacientů na kardiovaskulární komplikace je vyšší než na důsledky terminálního selhání ledvin. Příznivé nefroprotektivní působení statinů a fibrátů se přisuzuje jak hypolipidemickému účinku, tak i dalšímu s ovlivněním lipidů nesouvisějícímu působení. Statiny zpomalují pokles glomerulární filtrace a mohou snižovat proteinurii. Dosud ale chybí přesvědčivé důkazy toho, že statiny snižují výskyt kardiovaskulárních komplikací u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin. Fibráty ovlivněním albuminurie přispívají ke zpomalení progresu diabetické nefropatie. Kontrolované studie a klinická praxe ukázaly, že monoterapie jak statiny, tak i fibráty je bezpečná. Ovlivnění smíšené dyslipidemie vyžaduje kromě výběru vhodné kombinace statinu a fibrátu také pečlivé sledování výskytu možných nežádoucích účinků, tolerance a compliance léčby. Výsledky čs. pilotní studie KOLCHRI prokázaly účinnost a bezpečnost kombinace fenofibrátu s malou dávkou statinu u pacientů s metabolickým syndromem a chronickým onemocněním ledvin stadia 2–4.

Klíčová slova: dyslipidemie – metabolický syndrom – chronické onemocnění ledvin – statiny – fibráty – studie KOLCHRI

Treatment of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome and chronic kidney disease

Summary: Dyslipidemia, often present in patients with metabolic syndrome and chronic kidney disease, contributes to increased cardiovascular risk and progression of renal impairment. In these patients, the probability of death from cardiovascular complications is higher than death consequent to terminal renal failure. Positive neuroprotective effects of statins and fibrates are being attributed to hypolipidemic as well as other, lipid-unrelated, properties. Statins are able to slow down the decline in glomerular filtration rate and may decrease proteinuria. Nevertheless, conclusive evidence that statins decrease the incidence of cardiovascular complications in patients with advanced chronic kidney disease is still lacking. Through their effect on albuminuria, fibrates contribute to slowing down of the progression of diabetic nephropathy. Controlled trials and clinical practice have shown that monotherapy with statins as well as fibrates is safe. Management of combined dyslipidemia requires, apart from the selection of a suitable statin-fibrate combination, careful monitoring of potential adverse effects and treatment tolerability and compliance. The results of the Czecho-Slovakian pilot study KOLCHRI have demonstrated the efficacy and safety of fenofibrate combined with low dose statin in patients with metabolic syndrome and stage 2–4 chronic kidney disease.

Key words: dyslipidemia – metabolic syndrome – chronic kidney disease – statins – fibrates – KOLCHRI study

Úvod

Chronická onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD) jsou celosvětově závažným zdravotnickým problémem, protože představují důležitý rizikový faktor kardiovaskulárních (KV) onemocnění a předčasného úmrtí. Příčinou zvyšující se prevalence CKD je narůstající počet onemocnění dříve postihujících ledviny – diabetes mellitus, arteriální hypertenze a arteriosklerózy. Podle odhadů trpí CKD 10–11 % celkové populace [1,2] (tab. 1). Za CKD se považuje poškození ledvin trvající déle než 3 měsíce, charakterizované morfologickými nebo funkčními odchylkami. Pětistupňová klasifikace CKD vychází z výpočtu

filtrační funkce ledvin pomocí rovnic podle Cockcrofta a Gaulta nebo Leveyho [3] (tab. 2).

Metabolický syndrom (MS), charakterizovaný abdominální obezitou, zvýšeným krevním tlakem, porušenou

Tab. 1. Klasifikace CKD a jejich prevalence v populaci – prevalenční data ze studií PREVEND [1] a NHANES [2].

Stadium	Popis	Prevalence v populaci (%)	
		PREVEND	NHANES
1.	poškození ledvin s normální nebo zvýšenou GF	1,3	3,3
2.	poškození ledvin s mírně sníženou GF (mírná chronická renální insuficience)	3,8	3,0
3.	středně snížená GF (středně závažná chronická renální insuficience)	5,3	4,3
4.	závažně redukováná GF (těžká chronická renální insuficience)	0,1	0,2
5.	selhání ledvin	0,1	0,2

GF – glomerulární filtrace

Tab. 2. Klasifikace CKD.

Stadium nemoci ledvin	Pásmo GF (ml/s/1,73 m ²)	Pásmo GF (ml/min/1,73 m ²)
1.	nad 1,5	nad 90
2.	1,0–1,49	60–89,4
3.	0,5–0,99	30–59,4
4.	0,25–0,49	15–29,4
5.	pod 0,25 nebo dialýza	pod 15 nebo dialýza

GF – glomerulární filtrace

glukózovou tolerancí a dyslipidemií, je rovněž stále častěji zjišťovanou metabolickou poruchou a rizikovým faktorem vzniku diabetes mellitus a KV onemocnění. Mezi MS a rizikem ledvinného postižení existuje těsný vztah, který se klinicky projevuje mikroalbuminurií nebo CKD [4]. Mezi možné mechanismy zodpovědné za pokles ledvinné funkce patří inzulínová rezistence, renální ateroskleróza a přítomnost chronického zánětu. Ve studii DESIR byla po 6 letech sledování prokázána albuminurie ≥ 20 mg/l u 254 (9,3%) z 2 738 normoalbuminurických jedinců [5]. Obvod pasu předpovídal zvýšení albuminurie i po úpravě na věk, přítomnost hypertenze, léčbu inhibitory ACE, výši fibrinogenu a glykemie. Abdominální obezita je tak rizikovým faktorem rozvoje mikroalbuminurie i u nediabetiků [6]. Zatím není jasné, zda a do jaké míry léčba MS může zabránit ledvinnému poškození.

Dyslipidemie u MS a CKD

Dyslipidemii, charakterizovanou zvýšením triglyceridů a sníženou hladinou HDL-cholesterolu, provází jak zvýšený výskyt KV komplikací, tak riziko progresse poklesu renální funkce. Riziko KV onemocnění u CKD stoupá s poklesem glomerulární filtrace. U zdravých jedinců starších 30 let dochází k fyziologickému snižování filtrační funkce ledvin v průměru o 0,7–0,9 ml/min/rok. U proteinurických CKD existuje vztah mezi krevním tlakem, proteinurií a dalším vývojem onemocnění. Proteinurie přispívá k progresi CKD a je nezávislým rizikovým faktorem KV onemocnění. U pacientů s diabetickým i nediabe-

tickým CKD, kde je pokles ledvinné funkce potencován hypertenzí, proteinurií i dyslipidemií, může roční úbytek glomerulární filtrace dosahovat 5–10 ml/min s následným rozvojem ledvinné nedostatečnosti.

Hypolipidemická léčba u DM a CKD

Mezi hlavní hypolipidemické léky patří:

1. modulátory lipidového metabolismu – statiny (inhibitory 3-hydroxy 3-methylglutaryl koenzym A reduktázy, HMG-CoA) a fibráty (aktivátory jaderných receptorů, tzv. PPAR α – peroxisome proliferator-activated receptor α)
2. blokátory vstřebávání cholesterolu
3. kyselina nikotinová

Statiny a fibráty se výrazně liší ve svém vlivu na lipidový profil. Statiny účinně snižují hladiny celkového a LDL-cholesterolu. Fibráty, u kterých je nevýrazný nebo chybějící účinek na snížení LDL frakce, jsou mnohem účinnější při zvýšení HDL-cholesterolu a snížení triglyceridů. To upřednostňuje použití fibrátů u pacientů s MS a diabetem. U jedinců s CKD závisí míra kardioprotektivní (ovlivnění výskytu KV komplikací) a nefroprotektivní účinnosti (zpomalení progresse CKD) hypolipidemické léčby a dietních opatření na pokročilosti renálního postižení.

Statiny a proteinurie

Snížení samotné proteinurie, nezávisle na ovlivnění intraglomerulárního či systémového krevního tlaku, může zmenšit rozsah renálního poškození. Z experimentů je zřejmé, že dyslipidemie je

spojená s rozvojem glomerulosklerózy [7]. U pacientů s již existujícím CKD je patrná spojitost mezi progresí renálního postižení a dyslipidemií [8]. Preklinické studie upozornily, že vyšší dávky statinů mohou naopak proteinurii vyvolat [9]. Příčinou je snížení reabsorpce bílkovin v proximálním tubulu statiny vyvolané inhibicí HMG-CoA reduktázy v tubulárních buňkách [10]. Následné klinické studie přinesly protichůdné výsledky. Metaanalýza 15 placebem kontrolovaných studií u 1 384 jedinců s albuminurií (30–300 mg/24 hod) a proteinurií > 300 mg/24 hod prokázala, že statiny po průměrné době 24 týdnů snížily výchozí hodnoty albuminurie/proteinurie o 48% [11]. Naopak sekundární analýza studie PREVENT IT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial) u 864 pacientů s albuminurií 15–300 mg/24 hod léčených 4 roky pravastatinem neprokázala v porovnání s placebem pokles albuminurie, a to ani u jedinců se současnou léčbou fosinopilem [12].

Statiny a progresse CKD

V současnosti chybí intervenční studie sledující kromě snížení cholesterolu také renální funkce u jedinců bez anebo s již přítomným CKD. K dispozici jsou pouze výsledky post-hoc analýz podskupin pacientů z KV studií. Z nich lze usuzovat, že léčba statiny zpomaluje rychlost poklesu renální funkce u pacientů s mírnou nebo středně závažnou ledvinnou nedostatečností. Ve studii CARE (Cholesterol And Recurrent Events) byl prospěch statinové léčby prokázán pouze u jedinců, kteří měli na začátku studie proteinurii a nižší hodnotu glomerulární filtrace. Úbytek renální funkce při léčbě pravastatinem byl oproti placebu pomalejší o 0,6 ml/min/1,73 m²/rok při výchozí hodnotě GF < 50 ml/min/1,73 m², a dokonce o 2,5 ml/min/1,73 m²/rok nižší při výchozí hodnotě GF < 50 ml/min/1,73 m² [13]. Simvastatin v Heart Protection Study ve srovnání s placebem významně zpomalil tendenci k ná-

růstu koncentrace sérového kreatininu u diabetických i nediabetických nemocných [14]. Subanalýza studie TNT (Treating to New Targets) prokázala zlepšení hodnoty glomerulární funkce u pacientů s koronárním onemocněním léčených atorvastatinem [15]. Při post-hoc analýze 3 randomizovaných kontrolovaných studií CARE, WOSCOPS a LIPID (Prospective Pravastatin Pooling Project) byl u jedinců se středně závažnou renální nedostatečností, prodělaným akutním koronárním syndromem nebo vysokým KV rizikem zjištěn při léčbě pravastatinem pomalejší roční úbytek glomerulární filtrace ve srovnání s placebem [16]. Metaanalýza 27 randomizovaných kontrolovaných studií zahrnující 39 704 osob prokázala při léčbě statiny pomalejší pokles hodnoty odhadnuté glomerulární filtrace a statisticky významný pokles proteinurie ve srovnání s kontrolní skupinou [17]. Hypolipidemická léčba u pacientů s CKD stadia 1–3 je prospěšná jak při snížení KV rizika, tak zpomalení rychlosti úbytku filtrační funkce ledvin [18]. Naopak ovlivnění LDL-cholesterolu statiny u dialýzou léčených jedinců (CKD stadium 5) ve studiích 4-D (Deutsche Diabetes Dialyse Studie) a AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events) nepřineslo snížení KV rizika [19,20].

Bezpečnost a snášenlivost statinů

Kontrolované studie a klinická praxe ukázaly, že statiny jsou bezpečné. Četnost klinicky závažných nežádoucích účinků je nízká. Nežádoucí účinky statinů závisí na dávce – při vyšším dávkování se vyskytují 3krát častěji než při dávkách nízkých. Studie zahrnující 252 460 pacientů léčených statiny [21] prokázala výskyt rabdomyolýzy 0,44 případů na 10 000 patientských roků u atorvastatinu a simvastatinu, ale absenci výskytu rabdomyolýzy u pravastatinu. Nejvyšší incidence byla u cerivastatinu – 5,34 případů

Tab. 3. Léky, které jsou metabolizované cytochromem P-450 izoenzymem 3A4 nebo tento systém inhibují.

Antimikrobiální a antimykotické léky

Azithromycin, Clarithromycin, Cotrimazol, Erytromycin, Fluconazol, inhibitory HIV proteáz, Indinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir, Amprenavir, Itraconazol, Ketoconazol, Miconazol, Norfloxacin, Rifampin, Telithromycin, Troleandomycin

Kardiovaskulární léky

Amiodaron, Amlodipin, Cilostazol, Digitoxin, Diltiazem, Disopyramid, Felodipin, Isradipin, Mibefradil, Nifedipin, Quinidin, Verapamil

Statiny

Atorvastatin, Cerivastatin, Lovastatin, Simvastatin

Fibráty

Gemfibrozil

Léky ovlivňující centrální nervový systém

Alprazolam, Aprepitant, Carbamazepin, Luoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Midazolam, Nefazodon, Sertralin, Triazolam

Jiné

Acetaminophen, Astemizol, Cimetidin, Cisaprid, Cyclosporin, Dexamethason, Ethinylestradiol, Omeprazol, Tacrolimus, Troglitazon, Sildenafil, grapefruitový džus

Tab. 4. Statiny u onemocnění ledvin – metabolická cesta a hlavní lékové interakce.

Statin	Metabolická cesta	Klinicky důležité interakce
Atorvastatin	CYP450 3A4	cyclosporin, digoxin, fibráty, niacin, erytromycin, azolová antimykotika
Fluvastatin	CYP450 2C9	cimetidin, diclofenac, glibenclamid, omeprazol, phenytoin, ranitidin, rifampicin
Pravastatin	minimální metabolizace	gemfibrozil
Rosuvastatin	CYP450 2C9 (bez výraznější metabolizace)	cyclosporin, gemfibrozil
Simvastatin	CYP450 3A4	amiodaron, cyclosporin, gemfibrozil, itraconazol, ketoconazol, erytromycin, clarithromycin, telithromycin, inhibitory HIV proteáz, nefazodon, verapamil

Tab. 5. Studie FIELD – progresse mikroalbuminurie.

	Regrese	Beze změn	Progrese
placebo (n = 4 900)	400 (8,2%)	3 654 (74,6%)	539 (11,0%)
fenofibrát (n = 4 895)	462 (9,4%)	3 583 (73,2%)	466 (9,5%)

Mann-Whitney test: p = 0,002

Kategorie albuminurie: normální: < 3,5 mg/mmol;

mikroalbuminurie: 3,5 ≤ 35 mg/mmol; makroalbuminurie: > 35 mg/mmol.

na 10 000 patientských roků (v roce 2001 byl vyřazen z dalšího používání). Ve velkých klinických studiích nebyla závažná rabdomyolýza komplikovaná selháním ledvin zjištěna u jedinců, pokud neměli jiné rizikové faktory – hypotyreózu, zánětlivá svalová onemocnění

nebo některé lékové interakce [22,23] (tab. 3 a 4). Studie u pacientů s CKD, dialyzovaných i transplantovaných jedinců, svědčí pro příznivý bezpečnostní profil statinů [19,24]. Preventivní opatření ke snížení rizika možných nežádoucích účinků zahrnují:

Tab. 6. Dávkování hypolipidemik u CKD podle [56] a [57].

Hypolipidemikum (mg)	CKD stadium			Pacient po transplantaci ledviny
	1–2	3	4–5	
Atorvastatin	10–80	10–80	10–80	10–20
Fluvastatin	20–80	20–80	20–80	10–80
Pravastatin	10–40	10–40	10–20	10–20
Rosuvastatin	5–40	5–20	5–10	5
Simvastatin	10–80	10–40	10–20	5–20
Ezetimib	10	10	10	?
Gemfibrozil	1 200	1 200/600	1 200/600	1 200
Fenofibrat	96–134	48–67	0	0
Niacin	2 000	2 000	1 000	?

- znalost dávkování jednotlivých statinů u CKD (tab. 6)
- individuální posouzení stavu pacienta (komorbidita, přidružená léčba)
- účinnou laboratorní monitoraci (CK, CK-MB mass, myoglobin)

Reziduální riziko

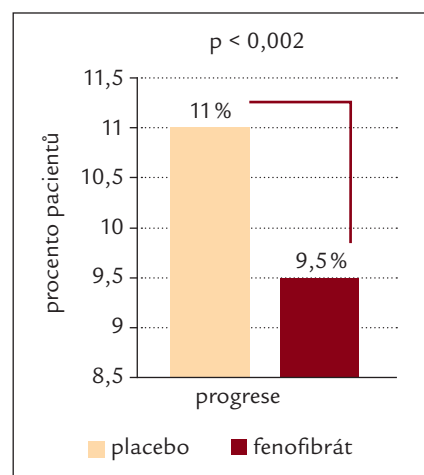
Navzdory současným standardům léčebné strategie zaměřené na dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu, krevního tlaku a glykemie zůstávají pacienti s dyslipidemií ve vysokém riziku KV příhod [25]. Aterogenní dyslipidemie charakterizovaná zvýšením triglyceridů a snížením HDL-cholesterolu (a často také zvýšením apolipoproteinu B a non-HDL-cholesterolu), která je obvyklá u pacientů s prokázaným KV onemocněním, obezitou, MS, diabetes mellitus 2. typu nebo CKD, je spojena s makrovaskulárním i mikrovaskulárním reziduálním rizikem. Zvýšené hladiny triglyceridů a na triglyceridy bohatého lipoproteinu s velmi malými denzními částicemi (VLDL) provází progresi albuminurie u diabetiků [26]. Ve studii UKPDS (UK Prospective Diabetes Study 74) zvýšení hladiny triglyceridů významně korelovalo s výskytem jak mikroalbuminurie, tak i proteinurie [27]. Další poznatky naznačují, že zvýšení hladin HDL-cholesterolu by mohlo působit protektivně proti CKD [28–30].

Fibráty

Účinek fibrátů je zprostředkován vazbou na jaderný transkripční faktor

PPAR α především v tkáních metabolizujících mastné kyseliny, jako jsou játra, ledviny, srdeční a kosterní svalovina [31]. V ledvinách se PPAR α vyskytují zejména v oblasti kůry, proximálních tubulů a medulární tenké ascendentní kličky, méně pak v glomerulárních mezangiálních buňkách [32]. Fibráty redukují plazmatické koncentrace triglyceridů a LDL-cholesterolu a zvyšují HDL-cholesterol. Fibráty také vedou ke změně velikosti LDL částic, z malých denzních na méně aterogenní velké LDL částice [33]. Při metaanalýze randomizovaných fenofibrátových studií (1 457 pacientů) bylo zjištěno, že fenofibrát snížil hladiny triglyceridů o 40 %, celkového a LDL-cholesterolu o 13 % a 11 %, v případě HDL-cholesterolu došlo ke zvýšení o 10 % [34].

Efekt léčby fibráty je zřejmý z výsledků prospektivních klinických pozorování. Léčba gemfibrozilem ve studii HHS (Helsinki Heart Study) zahrnující 4 081 mužů středního věku s dyslipidemií a bez srdečního onemocnění vedla během 8 let k poklesu výskytu závažných KV příhod o 40 %, u jedinců s MS až o 44–50 % [35,36]. Obdobně gemfibrozil ve studii VA-HIT (The Veterans Affairs HDL Intervention Trial) u populace 2 531 mužů s ICHS a nízkou koncentrací HDL-cholesterolu snížil během 5 roků ve srovnání s placebem riziko vzniku koronární příhody o 22 % [37]. Ve studii BIB (Bezafibrate Infarction Prevention) zahrnující 3 090 pacientů s již prodělaným srdečním infarktem nebo stabilní an-



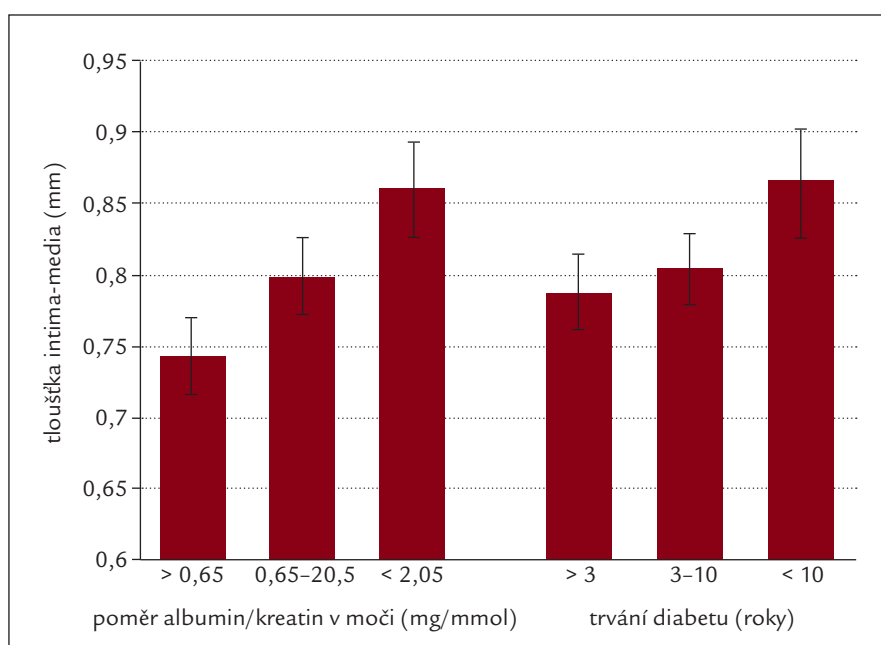
Graf 1. Studie FIELD – redukce progresu albuminurie. Progrese albuminurie: procento pacientů s progresí z normoalbuminurie do mikroalbuminurie a/nebo z mikroalbuminurie do makroalbuminurie.

ginou pectoris bezafibrát za 6 roků nevýznamně snížil riziko výskytu koronárních příhod (o 9 %), ale u jedinců s triglyceridemií > 2,3 mmol/l redukce rizika dosáhla 39 % [38]. Studie FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) porovnávající účinek fenofibrátu oproti placebo u 9 795 pacientů s diabetes mellitus 2. typu bez anamnézy KV onemocnění dokumentovala nevýznamnou 11% redukci rizika vzniku srdečního infarktu nebo úmrtí na ICHS, avšak prokázala významný rozdíl ve snížení rizika výskytu makrovaskulárních i mikrovaskulárních příhod. Při opětovné analýze zohledňující vyšší zastoupení současně užívaných statinů v placebové větvi byl zjištěn významný rozdíl (19 %, $p = 0,01$) ve prospěch fenofibrátu také v redukci primárního cíle [39].

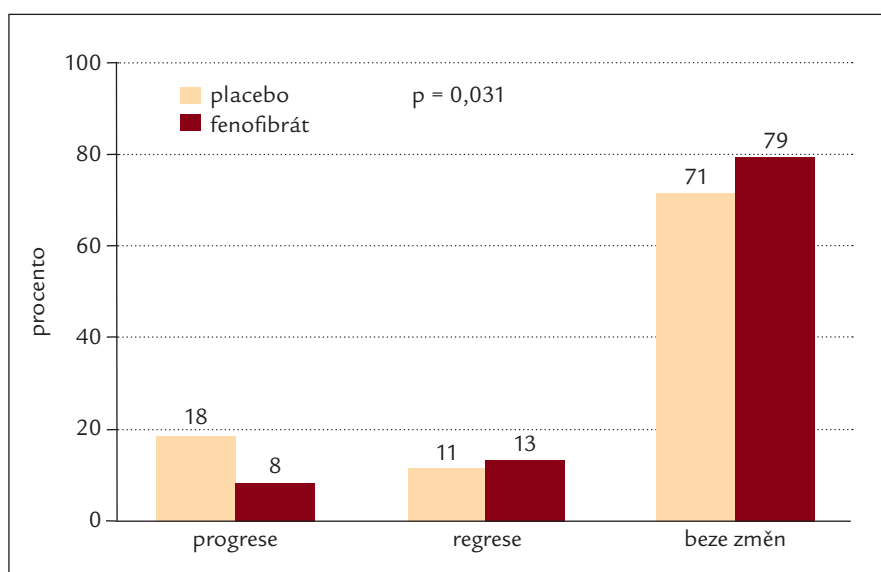
Fibráty, albuminurie a CKD

Fenofibrát v experimentu u zvířat ovlivňuje diabetické renální komplikace snížením albuminurie a expanze glomerulárního mezangia. V klinických studiích fenofibrát stabilizuje albuminurii u normotenzních diabetiků 2. typu. Ve studii FIELD fenofibrát významně snížil progresi albuminurie [39]. Progrese z normo- do mikroalbuminurie nebo z mikro- do makroalbuminurie

byla zaznamenána u 466 pacientů léčených fenofibrátem (9,5%) ve srovnání s 539 pacienty (11%), kterým bylo podáváno placebo (graf 1, tab. 5). Rovněž regrese albuminurie byla častější u nemocných léčených fenofibrátem ($p = 0,002$ pro všechny skupiny). Během studie v placebové skupině dospělo k hemodialýze 21 pacientů, ale jen 16 ve skupině s fenofibrátem. Substudie FIELD [40], která u 397 pacientů s diabetes mellitus 2. typu hodnotila tloušťku intimy-medie (intima media thickness – IMT), prokázala, že IMT koreluje nezávisle (na věku, pohlaví, rizikových faktorech ischemické choroby srdeční) s albuminurií a dobou trvání diabetu (graf 2). Ve studii DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) mikronizovaný fenofibrát podávaný 418 diabetikům 2. typu po dobu 39 měsíců vedl ke snížení progresse angiograficky ověřené koronární aterosklerózy o 40% pacientů a k 23% poklesu KV příhod [41]. Subanalýza studie DAIS [42] prokázala, že fenofibrát zpomaloval vývoj diabetické nefropatie posuzované změnami albuminurie (graf 3). Pozorované snížení progresse exkrece albuminu (z normoalbuminurie do mikroalbuminurie nebo z mikroalbuminurie do makroalbuminurie), stejně jako zvýšení její regrese (z mikroalbuminurie na normální exkreci albuminu nebo z makroalbuminurie na mikroalbuminurii), bylo oproti placebu významně vyšší ($p = 0,031$), a to i po úpravě na hodnoty krevního tlaku ($p = 0,037$). Post hoc analýza studie VAHIT hodnotila podskupinu 399 pacientů s CKD 3. stadia (GF 30,0–59,9 ml/min/1,73 m²). Léčba gemfibrozilem nevedla během 61měsíčního sledování ke změně glomerulární filtrace oproti placebu [43]. Předpokládaný renoprotektivní efekt fibrátů vyplývá nejenom z úpravy dyslipidemie, ale účastní se ho také jiné mechanismy – ovlivnění zánětu renálního intersticia, zlepšení renální hemodynamiky a snížení glomerulární proteinurie [44]. Prospěch léčby fibráty



Graf 2. Substudie FIELD – IMT u pacientů s diabetem 2. typu.



Graf 3. Fenofibrát snižuje progresi mikroalbuminurie u diabetiků 2. typu (studie DAIS).

u pacientů ve fázi konečného selhání ledvin není zcela jasný a je pravděpodobně limitovaný.

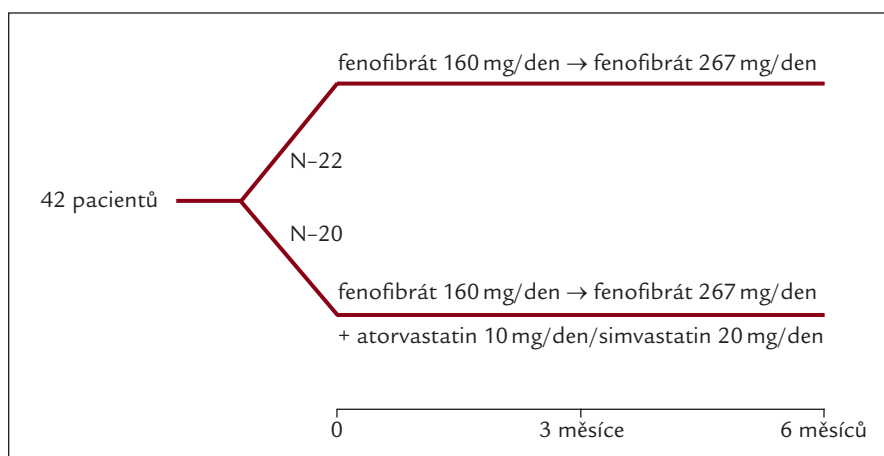
Kombinace fibrátů se statiny

Klinické studie s kombinací fibrát + statin prokázaly významně lepší efektivitu v úpravě lipidogramu než monoterapie statinem. Studie SAFARI (Simvastatin plus Fenofibrate for combined hyperlipidemia) u 619 pacientů se smíšenou dyslipidemií porovnávala účinnost léčby kombinací fenofibrát 160 mg/den + simvastatin

20 mg/den s monoterapií simvastatinem 20 mg/den [45]. Kombinační léčba ($n = 411$) ve srovnání se samotným statinem ($n = 207$) snížila triglyceridy o 23%, VLDL-cholesterol o 25% a LDL-cholesterol o 5% ($P < 0,001$) a zvýšila HDL-cholesterol o 9% ($P < 0,001$).

Bezpečnost a snášenlivost fibrátů

Fenofibrát je většinou velmi dobře snášen. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou kožní reakce [34], gastrointestinální obtíže a laboratorní projevy jaterní dysfunkce [46].



Graf 4. Uspořádání studie KOLCHRI.

Muskuloskeletální poruchy jsou méně časté [34]. Protože fenofibrát potencuje antikoagulační aktivitu kumarinu, doporučuje se snížení denní dávky warfarinu o 30 % [47]. Fenofibrát snižuje sérovou hladinu cyclosporinu [48]. Podávání gemfibrozilu ve studii VAHIT vedlo k vyšší incidenci přechodné elevace kreatininemie $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ a současně ke zvýšení kreatinikázy u celkem 5 pacientů [43]. Tento jev, pozorovaný dříve i s jinými fibráty než s gemfibrozilem, byl vysvětlován poškozením svalů spíše než skutečnou změnou renálních funkcí. Ve studii FIELD byla vstupním kritériem kreatininemie do $130 \mu\text{mol/l}$. Pokud došlo k jejímu zvýšení o $10 \mu\text{mol/l}$, byla do 8 týdnů po vysazení léku pozorována regrese nálezu. Toto pozorování znamená, že fenofibrát nebyl příčinou organického poškození ledvin [39]. Fenofibrát je kontraindikován u osob s poruchou jaterní funkce, primární biliární cirhózou a závažným poškozením funkce ledvin [46].

Nežádoucí účinky kombinace fibrátů se statiny

Podávání fibrátů je spojeno s určitým rizikem svalového poškození, a to zvláště u pacientů současně léčených statiny. Mezi fibráty ale existuje rozdílná míra tohoto rizika. Incidence případů rabdomyolýzy a myopatie (souhrnné označení pro myalgii, myositidu a myopatii) byla 15násobně a 33násobně vyšší při kombinaci gem-

fibrozilu a statinu (s vyloučením již vyřazeného cerivastatinu) ve srovnání s kombinací fenofibrátu a statinu [49]. Důvodem pro rozdílný výskyt rabdomyolýzy při léčbě kombinací statin + fibrát jsou rozdíly ve farmakokinetických interakcích. Kompetice o metabolizující enzymy mezi gemfibrozilem a statiny nejspíše zvyšuje riziko lékových interakcí. Gemfibrozil může zvýšit plazmatickou koncentraci u všech běžně užívaných statinů kromě fluvastatinu. Naproti tomu fenofibrát (a patrně i bezafibrát) nemá významnější interakce se simvastatinem, pravastatinem, cerivastatinem a rosuvastatinem. Glukuronidizace, představující důležitou cestu renální exkrece lipofilních statinů [50], se účastní stejné skupiny enzymů jako při odbourávání gemfibrozilu. Proces je výrazněji narušován gemfibrozilem než fenofibrátem [51]. Fenofibrát je metabolizován jinou skupinou glukuronidáz, a proto je pravděpodobnost farmakokinetické interakce se statinem mnohem nižší [31]. Vyšší stupeň bezpečnosti při kombinované léčbě fibráty + statiny se předpokládá při použití pravastatinu a fluvastatinu [52,53]. Fenofibrát, který má dobrý stupeň tolerance v monoterapii [54], je dnes také upřednostňovaným fibrátem u jedinců vyžadujících kombinovanou léčbu se statinem [55]. Léčbu provází nízké riziko závažnějšího svalového poškození. Mezi 944 pacienty ve studii FIELD léčenými kombinací fenofibrátu se statinem nebyl zazname-

nán žádný případ rabdomyolýzy [40]. Součástí prevence nežádoucích účinků při hypolipidemické léčbě u pacientů s MS a CKD je respektování doporučení vhodného dávkování statinů a fibrátů s ohledem na funkční stav ledvin [56–58] (tab. 6).

Studie KOLCHRI (Kombinovaná Léčba dyslipidemie u Chronické Renální Insuficience)

Cílem prospektivní 6měsíční otevřené studie, která se uskutečnila na 5 nefrologických pracovištích v ČR, bylo posoudit účinnost mikronizovaného fibrátu (Lipanthyl®) při ovlivnění dyslipidemie u jedinců s MS (podle definice NCEP-ATP III) a různě závažnou chronickou renální insuficiencí. Bylo zařazeno 42 pacientů (37 mužů) průměrného věku 63 ± 11 roků s CKD stadia 2–4 a triglyceridemií $> 1,7 \text{ mmol/l}$. Na začátku a na konci studie byly sledovány anamnestické, antropometrické a hemodynamické ukazatele. Před zahájením, po 3. a 6. měsíci léčby byly vyšetřeny lipidy, jaterní aminotransferázy, sérový kreatinin, kreatinikáza a myoglobin. Průběžně byly monitorovány nežádoucí účinky léčby. V prvních 3 měsících studie byl pacientům s dosud neléčenou dyslipidemií podán fenofibrát v denní dávce 160 mg (Lipanthyl Supra®). Jedincům již léčeným monoterapií byla provedena úprava léčby:

- a) fenofibrát v jakékoli dávce byl změněn na fenofibrát 160 mg/den (Lipanthyl Supra®);
- b) statin v jakékoli dávce byl nahrazen atorvastatinem 10 mg/den nebo simvastatinem 20 mg/den a přidán fenofibrát 160 mg/den (Lipanthyl supra®).

Monoterapií fibrátem bylo léčeno 22 (52,4%) a kombinací fibrátu se statinem 20 (47,6%) pacientů. Ve 4.–6. měsíci studie byla u 36 (86%) osob s přetrvávající triglyceridemií $> 1,7 \text{ mmol/l}$ nebo HDL-cholesterolemí $< 1 \text{ mmol/l}$ u mužů a $1,3 \text{ mmol/l}$ u žen zvýšena denní dávka fenofibrátu na 267 mg (Lipanthyl® 267M) (graf 4).

Po 3 a 6 měsících léčby došlo k významnému snížení triglyceridů z výchozích $3,13 \pm 1,02$ mmol/l na $2,21 \pm 0,77$ mmol/l ($p < 0,01$) a $1,83 \pm 0,68$ mmol/l ($p < 0,01$; -41%). Hodnoty HDL-cholesterolu se zvýšily z $1,02 \pm 0,26$ mmol/l na $1,10 \pm 0,22$ mmol/l ($p < 0,01$) a $1,12 \pm 0,28$ mmol/l ($p < 0,01$; +10%). Cílových hodnot triglyceridů ($< 1,7$ mmol/l) dosáhlo 20 (48%) pacientů a HDL-cholesterolu [$> 1,0$ (M)/ $1,3$ (Ž) mmol/l] 14 (35%) léčených. Hodnoty LDL-cholesterolu zůstaly nezměněné - $3,00 \pm 0,77$ mmol/l vs $2,87 \pm 0,54$ mmol/l a $2,88 \pm 0,57$ mmol/l ($p = 0,68$; -4%). Nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi účinností samotného fenofibrátu a kombinace fenofibrát plus statin.

Po 6 měsících léčby došlo ke statisticky významnému snížení hmotnosti ($p < 0,01$), BMI ($p < 0,01$), obvodu pasu ($p < 0,05$), systolického ($p < 0,001$) a diastolického krevního tlaku ($p < 0,01$). Klinicky průkazné nežádoucí účinky byly zjištěny u 5 (12%) pacientů - přechodný diskomfort (3), nauzea (1) a myopatie (1). Výchozí hodnoty kreatininkinázy $1,86 \pm 0,85$ μ kat/l vzrostly po 3 měsících léčby na $2,42 \pm 1,84$ μ kat/l ($p < 0,05$) a na konci studie na $2,01 \pm 1,03$ μ kat/l ($p = 0,22$). Obdobně hladina myoglobinu stoupla ve stejných obdobích z $57,70 \pm 17,73$ μ g/l na $73,46 \pm 42,53$ μ g/l ($p < 0,01$) a $59,62 \pm 16,29$ μ g/l ($p = 0,52$). U jediného případu myopatie zjištěného po 3 měsících léčby samotným fenofibrátem vrcholové hodnoty kreatininkinázy dosáhly 12,71 μ kat/l, v případě myoglobinu 267 μ g/l. Hodnoty sérového kreatininu zůstaly stejně jako AST a ALT nezměněné. Z výsledků studie KOLCHRI je zřejmé, že 6měsíční léčba fenofibrátem v monoterapii či kombinaci s malou dávkou statinu u pacientů s MS a CKD je účinná jak při ovlivnění dyslipidemie, tak i abdominální obezity a krevního tlaku. Byla prokázána bezpečnost kombinované léčby u pacientů s chronickou renální insuficiencí (při vstupním sérovém kreatininu < 300 μ mol/l).

Závěr

Kombinační léčba hypolipidemiky přináší prokazatelný a aditivní klinický prospěch pacientům s vysokým KV rizikem (MS, diabetes mellitus, CKD). Umožňuje individualizovat léčbu a současně komplexně ovlivnit aterogenní dyslipidemii. Dosažení cílových hodnot při léčbě smíšené dyslipidemie je v klinické praxi obtížné, navzdory dietní, režimové a farmakologické intervenci. U pacientů se smíšenou dyslipidemií připadá v úvahu do kombinace s primární léčbou statinem v současnosti nejčastěji fibrát. S ohledem na farmakokinetický profil a nízký výskyt interakcí se statiny je nejvhodnějším fibrátem fenofibrát. U pacientů s MS a CKD léčených kombinací hypolipidek je nezbytností pečlivé sledování možného výskytu nežádoucích účinků, tolerance a compliance.

Řešitelský kolektiv studie KOLCHRI:

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc. (Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha), prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc. (Nefrologická klinika IKEM Praha), prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA (Nefrologická klinika 1. LF UK a VFN Praha), doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc. (II. interní klinika 3. LF UK a FNKV Praha), MUDr. Marcela Trojánková (Interní a nefrologická ambulance NZZ Praha)

Literatura

1. De Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker and a new target for therapy. *Kidney Int* 2005; 98 (Suppl): S25-S29.
2. Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
3. Jabor A, Hornová L, Fantová L et al. Vyšetření funkce ledvin: možnosti biochemické laboratoře. *Postgrad Med* 2006; 9: 18-23.
4. Ninomiya T, Kiyohara Y. Albuminuria and chronic kidney disease in association with the metabolic syndrome. *J Cardiometaab Syndr* 2007; 2: 104-107.
5. Bonnet F, Marre M, Halimi JM et al. DESIR Study Group. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study. *J Hypertens* 2006; 24: 1157-1163.

6. Chandie Shaw PK, Berger SP, Mallat M et al. Central obesity is an independent risk factor for albuminuria in nondiabetic South Asian subjects. *Diabetes Care* 2007; 30: 1840-1844.
7. Lambert G, Sakai N, Vaisman BL et al. Analysis of glomerulosclerosis and atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase-deficient mice. *J Biol Chem* 2001; 276: 15090-15098.
8. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1908-19015.
9. Agarwal R. Statin induced proteinuria: renal injury or renoprotection? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2502-2503.
10. Verhulst A, D'Haese PC, De Broe ME. Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2249-2257.
11. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117-124.
12. Atthobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT et al. The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3106-3114.
13. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1605-1613.
14. Collins R, Armitage J, Parish S et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
15. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1131-1139.
16. Tonelli M, Isles C, Craven T et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 171-178.
17. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-2016.
18. Kaysen GA. New insights into lipid metabolism in chronic kidney disease: What are the practical implications? *Blood Purif* 2009; 27: 86-91.
19. Wanner C, Krane V, März W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-248.

20. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–1407.
21. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004; 292: 2585–2590.
22. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 553–564.
23. Monhart V. Statiny: renoprotektivní nebo nefrotoxické? *Pokroky v oboru nefrologie* 2008; 2: 80–89.
24. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG et al. Assessment of LEscol in Renal transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
25. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 319–335.
26. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictor of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49: 1399–1408.
27. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI et al. UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832–1839.
28. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR. EURODIAB PCS Group. Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 2071–2077.
29. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D et al. DCCT/EDIC Research Group. Lipoproteins in the DCCT/EDIC Research Group: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 64: 817–828.
30. Molitch ME, Rupp D, Carnethon M. Higher levels of HDL cholesterol are associated with a decreased likelihood of albuminuria in patients with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 78–82.
31. Bláha V. Kombinovaná hypolipidemická léčba u pacientů s vysokým kardiovaskulárním (KV) rizikem. *Interní Med* 2009; 11: 7–12.
32. Guan Y. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Family and Its Relationship to Renal Complications of the Metabolic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2801–2815.
33. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003; 107: 1733–1737.
34. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 185–197.
35. Heinonen OP, Huttunen JK, Manninen V et al. The Helsinki Heart Study: coronary heart disease incidence during an extended follow-up. *J Intern Med* 1994; 235: 41–49.
36. Huttunen JK, Heinonen OP, Manninen V et al. The Helsinki Heart Study: an 8.5-year safety and mortality follow-up. *J Intern Med* 1994; 235: 31–39.
37. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
38. The BIB study group. Secondary prevention by raising HDL-C and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21–27.
39. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
40. Keech AC, Grieve SM, Patel A et al. Urinary albumin levels in the normal range determine arterial wall thickness in adults with Type 2 diabetes: a FIELD substudy. *Diabet Med* 2005; 22: 1558–1565.
41. Diabetes atherosclerosis intervention study investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 905–910.
42. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S et al. DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 485–493.
43. Tonelli M, Collins D, Robins S et al. Effect of gemfibrozil on change in renal function in men with moderate chronic renal insufficiency and coronary disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 832–839.
44. Bláha V, Dusilová Sulková S, Mistrík S. Fibráty, diabetes mellitus a ledviny. In: Dusilová Sulková S, Šmahelová A (eds). *Multidisciplinární přístup k diabetikovi s onemocněním ledvin*. Praha: TIGIS 2007: 24–31.
45. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 462–468.
46. Grieve SM, Ansquer J-C, Keech AC. Micronized fenofibrate: a useful choice for the correction of dyslipidemia in metabolic syndrome and Type 2 diabetes. *Future Cardiol* 2006; 2: 635–646.
47. Kim KY, Mancano MA. Fenofibrate potentiates warfarin effects. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 212–215.
48. Boissonnat P, Salen P, Guidollet J et al. The long-term effects of the lipid-lowering agent fenofibrate in hyperlipidemic heart transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58: 245–247.
49. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120–122.
50. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y et al. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1280–1287.
51. Ballantyne CM, Davidson MH. Possible differences between fibrates in pharmacokinetic interactions with statins. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2394–2395.
52. Ellen RL, McPherson R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 60B–65B.
53. Derosa G, Cicero AE, Bertone G et al. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: a 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther* 2004; 26: 1599–1607.
54. Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67: 121–153.
55. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004; 116: 408–416.
56. Molitch ME. Management of Dyslipidemias in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1090–1099.
57. Davidson MH, Armani A, McKenney JM et al. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 3C–18C.
58. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2375–2384.

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.
www.uvn.cz
e-mail: monhart@uvn.cz

Doručeno do redakce: 10. 5. 2009