

metabolismus. Jejich hypolipidemický účinek je důsledkem urychleného katabolizmu lipoproteinů bohatých TAG (TRL) (v důsledku aktivace LPL a snížené exprese apoC-III) v kombinaci s potlačení syntézy TAG. Podávání fibrátů příznivě ovlivňuje lačnou i postprandiální HTAG, zvyšuje HDL-C a snižuje zastoupení sd-LDL. V primárně a sekundárně preventivních studiích měly největší prospěch z podávání fibrátů osoby s HTG, poklesem HDL-C a poměrem LDL-C/HDL-C > 5,0, včetně nemocných s aterogenní dyslipidemií. U pacientů s CKD měla terapie fenofibrátem za následek zvýšení hladin kreatininu v séru a sníženou rychlost glomerulární filtrace v primární prevenci (26). Proto je nutno během podávání fibrátů pravidelné sledování renálních funkcí. Existuje několik hypotéz týkajících se mechanismů, na nichž je založena nefrotoxicita spojená s fenofibrátem. Fenofibrát může zhoršit tvorbu vazodilatačních prostaglandinů, což vede k hemodynamickým změnám. Výsledkem je snížení intraglomerulárního tlaku a pokles glomerulární filtrace (27–29). Alternativně může fenofibrát kompetitivně inhibovat sekreci kreatininu v proximálním tubulárním lumenu (30–32) nebo zvýšit produkci endogenního kreatininu (33). Ukazuje se, že podávání fibrátů oddaluje u DLP vývoj IGT a vznik DM2T. Fenofibrát snižuje albuminurii u DM2T a brání rozvoji diabetické retinopatie. Mezi nežádoucí účinky fibrátů se řadí dyspepsie (< 5 %), zarudnutí kůže (< 2 %), myopatie, zvláště u nemocných s CKD (< 5,5 %) a cholelitiáza. Z laboratorních ukazatelů je s léčbou fibráty spojena elevace kreatininu a homocysteinu (34). Terapie fenofibrátem není vhodná u pacientů s CKD G 4,5.

Ezetimib

Je selektivním inhibitorem absorpce cholesterolu v tenkém střevě. V kartáčovém lemu enterocytů blokuje transportní protein Niemann-Pick C1-like protein 1 (NPC1L1), blokadou dochází ke sníženému vstřebávání cholesterolu do enterohepatální cirkulace. Na pokles cholesterolu v portální krvi, reaguje hepatocyt zvýšenou expresí LDL receptoru následovanou poklesem LDL-C. Ezetimib není vhodný v monoterapii hypercholesterolemie, neboť zpětnovazebnými mechanismy je akcentována intracelulární syntéza cholesterolu. Rovněž není vhodný pro těhotné a děti, neboť je v 95 % vstřebáván z enterocytu do enterohepatální cirkulace. Pro pacienty s CKD je vhodný do kombináční terapie (simvastatin/ezetimib); studie SHARP potvrdila významné snížení velkých aterosklerotických kardiovaskulárních příhod o 17 %.

Pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin)

Ve střevním lumen pryskyřice vážou žlučové kyseliny, které nejsou reabsorbovány v terminálním ileu a jsou naopak ve zvýšené míře vylučovány stolicí. Rovněž dochází k omezenému vstřebávání cholesterolu z potravy, neboť při omezeném množství žlučových kyselin nedochází k tvorbě micel s tuky přijatých potravou. Pokles koncentrace cholesterolu v hepatocytu vede ke zvýšené expresi LDL receptoru, s následným zvýšením clearance LDL částic z plazmy. V České republice je z této skupiny léků dostupný pouze cholestyramin.

Obecně je velmi málo používán, u pacientů s CKD bylo jeho použití spojeno pouze v experimentální práci k omezení pruritu, který se může vyskytovat u uremických pacientů (35).

Nová hypolipidemika – PCSK9 inhibitory (alirocumab, evolucumab)

Protein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) PCSK9 patří do skupiny serinových proteáz. Exprimuje v hepatocytech, enterocytech, ledvinách, mozečku. PCSK9 vytváří komplex s LDL receptorem, který po navázání LDL částice vede k internalizaci komplexu do cytosolu buňky, v lysozomu je následně degradován celý komplex (LDL receptor – LDL částice – PCSK9). LDL receptor již dále není recyklován a zpětně exprimován na membráně buněk. Aktuálně jsou od přelomu roku 2018 v České republice k dispozici 2 preparáty – alicumab a evolucumab. Pro pacienty s CKD jsou prozatím indikovány do stadia 3 A, pokud nedosahují cílových hodnot LDL-C na maximální tolerované terapii statinem či kombinační terapii (statin/ezetimib) (36).

LDL aferéza

LDL aferéza je extrakorporální eliminační metoda, při které dochází k odstranění LDL-C z cirkulující krve za použití imunoabsorpční kafiláry. Indikace k LDL aferéze – homozygotní FH, heterozygotní FH refrakterní ke standardní terapii nebo statinová intolerance (37). Procedura se provádí pravidelně 1x týdně s event. úpravou dle aktuálního poklesu a následné elevace LDL-C. Pro proceduru je nutné mít zajištěný vhodný cévní přístup (permanentní katétr, arteriovenózní fistuli). Toto je možné s výhodou využít pro hemodialyzované pacienty s FH intolerantní k léčbě statiny či kombinační terapii. Zatím jsou tyto zkušenosti experimentální a chybí mortalitní data.

Závěr

Chronické onemocnění ledvin je jeden z hlavních rizikových faktorů aterosklerotického CVD. V počátečních stádiích CKD pacienti umírají spíše na CVD a jejich komplikace, než na primární nefrologické onemocnění, které vedlo k progresi do ESRD (38). Pacienti s CKD jsou kategorizováni do skupiny s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem a jejich hypolipidemická léčba má svá specifika. V ambulantní praxi od časných stádií CKD by tedy měla být mimo jiné snaha o důslednou prevenci progresu rizikových faktorů CVD, včetně spolupráce nefrologa s lipidologem. Dohoda o maximálně účinné hypolipidemické terapii (včetně kombinační léčby, či indikace PCSK9 inhibitorů) by měla být vedena s cílem v co největší míře snížit riziko komplikací vyplývajících z CVD, a tak zlepšit kvalitu života pacientů s CKD.

Práce byla podpořena výzkumnými záměry MZ ČR – RVO VFN64165,

Progres-Q25/LF1/2.

Zkratky

- AVF – arteriovenózní fistule
- CKD – chronické onemocnění ledvin
- Cu/Zn-SOD – cytoplazmatická superoxidodismutáza
- CVD – kardiovaskulární choroby
- eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration)
- ESRD – end stage renal disease (terminální selhání ledvin)
- HD – hemodialýza
- HDL – high density lipoprotein
- HMG-CoA-reduktáza – hydroxymethylglutaryl-CoA-reduktáza