

Cílové hodnoty lipidů u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Prof. MUDr. Jan Piřha, CSc.

Klinika kardiologie IKEM, Praha

SOUHRN

Hlavními cíli intervence rizik v oblasti kardiovaskulárních onemocnění způsobených aterosklerózou (ASKVO) jsou dyslipidemie, hypertenze, diabetes mellitus a kouření. Hlavním rizikovým faktorem na počátku aterosklerotického procesu je cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL) reprezentující aterogenní LDL částice. Částice LDL u pacientů s renální insuficiencí jsou však menší a snáze modifikovatelné, tedy nebezpečnější. Vysoké riziko ASKVO je stanoveno pro glomerulární filtraci (GF) < 60 ml/min/1,73 m²; velmi vysoké riziko pro GF < 30 ml/min/1,73 m². Za extrémní riziko ASKVO považujeme osoby s polyvaskulárním postižením, po opakovaných kardiovaskulárních příhodách i přes zdánlivě účinnou terapii, to vše bez ohledu na GF. Proto je nutné u pacientů s renálním postižením dosáhnout velmi nízkých hodnot aterogenních lipidů. U velké části pacientů je cílem dosažení hodnoty LDL cholesterolu < 1,4 (1,0) mmol/l. U velké části pacientů toho lze dosáhnout díky účinným a v současnosti dostupným hypolipidemikům. Nová doporučení zdůrazňují léčbu statiny především u rizikových pacientů s mírnější formou renálního selhání. Účinnost terapie statiny u pacientů již léčených hemodialýzou je výrazně menší. Nová hypolipidemika typu inhibitorů proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 se jeví bezpečná a účinná i v této skupině. Použití dalších, vzácněji používaných hypolipidemik, jako jsou kyselina bempedoová a fibráty, by mělo být konzultováno v lipidové poradně.

KLÍČOVÁ SLOVA: kardiovaskulární onemocnění – rizikové faktory – renální selhání – aterogenní lipidy – hypolipidemická terapie

Úvod

Hlavními cíli intervence rizik v oblasti kardiovaskulárních onemocnění způsobených aterosklerózou (ASKVO) jsou dyslipidemie, hypertenze, diabetes mellitus a kouření. Hlavním cílem kontroly těchto rizikových faktorů (RF) je prodloužení a z kvalitnění života tím, že zabráníme často fatálním kardiovaskulárním příhodám, především srdečním infarktům a cévním ischemickým mozkovým příhodám, případně ztrátě končetin na podkladě ischemické choroby dolních končetin. Náhlé úmrtí se jako první projev aterosklerotického procesu manifestuje u přibližně 40–50 % mužů a 50–60 % žen, zásadní je tedy identifikace rizikových osob a prevence těchto příhod.¹

Na počátku aterosklerotického procesu vedoucího k ASKVO jsou dyslipidemie, především vyšší koncentrace aterogenních lipidů, LDL cholesterolu. S mírnou nadsázkou mluvíme o nulové toleranci LDL cholesterolu a následné kardiovaskulární nesmrtnosti. Toto odvážné tvrzení je založeno na několika dobře provedených klinic-

kých studiích s hypolipidemiky, které prokázaly význam agresivního snižování koncentrace aterogenních lipidů u osob ve velmi vysokém riziku manifestace ASKVO. Kombinace účinných hypolipidemik riziko těchto příhod významně snižuje, a to i u pacientů s chronickým renálním selháním.² Konkrétně se jedná o snížení koncentrace LDL cholesterolu k hodnotám výrazně pod 1,0 mmol/l; řada pacientů profitovala ze snížení LDL cholesterolu k extrémně nízkým hodnotám v řádu několika málo desetin mmol/l.

Hlavními kroky při terapii dyslipidemií jsou režimová opatření a farmakoterapie, vzácněji agresivnější metody, jako jsou extrakorporální eliminační metody (často používané v nefrologii), například LDL/Lp(a) aferéza u závažných forem dyslipidemií.

Pacienti se závažným postižením ledvin mají vysoké riziko ASKVO. I když ne všechny závažné/fatální kardiovaskulární příhody u pacientů s postižením renálních funkcí jsou aterosklerotického původu a často se jedná i o závažné arytmie při minerálové dysbalanci, ovlivnění

TAB. 1 Cílové hodnoty aterogenních lipidů podle rizika ASKVO

Riziko	Středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní
LDL cholesterol	< 2,6 mmol/l a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,8 mmol/l a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 mmol/l a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,0 mmol/l
Non-HDL cholesterol*	< 3,4 mmol/l	< 2,6 mmol/l	< 2,2 mmol/l	< 1,8 mmol/l
Apolipoprotein B	< 1,0 g/l	< 0,8 g/l	< 0,65 g/l	–

* Non-HDL cholesterol = celkový cholesterol – HDL cholesterol

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, atherosclerotic cardiovascular disease; HDL – lipoprotein o vysoké hustotě, high-density lipoprotein; LDL – lipoprotein o nízké hustotě, low-density lipoprotein

Zdroj: upraveno podle citace 3

rizikových faktorů ASKVO přináší i této populaci výrazný prospěch. Nicméně pacienti s renálním selháním se v některých aspektech od běžné populace liší.

Specifika dyslipidemie u pacientů s renálním postižením

Hlavním rizikovým faktorem v obecné populaci je LDL cholesterol reprezentující aterogenní LDL částice. Složení LDL částic u pacientů s renální insuficiencí je odlišné; jsou menší a snáze modifikovatelné, tedy nebezpečnější. Jinými slovy konkrétní koncentrace LDL cholesterolu neodráží zcela spolehlivě skutečnou aterogenitu lipidogramu. Proto je u pacientů s renální insuficiencí doporučováno spíše hodnocení non-HDL cholesterolu a/nebo apolipoproteinu B (apoB). Autor tohoto článku preferuje apoB, který je i velmi vhodným parametrem ke sledování účinnosti hypolipidemické terapie. Definice dyslipidemií není jednoznačně stanovena; nicméně známe ověřené cílové hodnoty podle jednotlivých rizikových skupin (tab. 1). Tyto rizikové skupiny jsou definovány na základě přítomnosti ASKVO a dále podle přítomnosti a hodnot dalších RF. Z hlediska renálního postižení jsou téměř všichni pacienti s renálním selháním v pásmu vysokého, velmi vysokého a extrémního rizika vzniku ASKVO.³ Z hlediska renálního postižení je vysoké riziko ASKVO definováno pro glomerulární filtraci (GF) < 60 ml/min/1,73 m² a velmi vysoké riziko ASKVO při GF < 30 ml/min/1,73 m². Extrémní riziko není ve všech doporučeních jasně stanoveno, ale v zásadě se jedná o pacienty s polyvaskulárním postižením – postižením více řečišť, o pacienty po opakovaných kardiovaskulárních příhodách i přes zdánlivě účinnou terapii bez ohledu na renální funkci. Tato kategorie se jistě týká i pacientů s renálním postižením. S tím souvisí i důležitá spojka „a“ u doporučení 50% snížení (viz tab. 1). V zásadě to znamená, že pokud daná osoba prodělá kardiovaskulární příhodu s pouze mírně či hraničně vyšším aterogenním profilem, je nutné dále aterogenní složky lipidového spektra snižovat o 50 %. Konkrétně, pokud pacient s koncentrací LDL cholesterolu 1,5 mmol/l prodělá (zejména opakovaně) infarkt myokardu, je nutné snížit hodnotu LDL cholesterolu dále o polovinu – přibližně na 0,8 mmol/l, a nikoli na 1,4 mmol/l, i když, jak bylo zmíněno, z hlediska pacientů

s renálním selháním bychom měli sledovat spíše apoB. V současné době jsme schopni i takto nízkých hodnot dosáhnout kombinací účinných hypolipidemik.

Stanovení rizika u pacientů v terminálním stadiu renálního selhání, kteří jsou léčeni hemodialýzou, může výrazně zkomplikovat také obrácená epidemiologie. To znamená, že nižší hodnoty lipidů, včetně aterogenních složek, mohou paradoxně znamenat horší prognózu. Tento paradox souvisí s pokročilým katabolismem a nepříznivým metabolickým stavem této populace. Uvedený stav lze většinou odhadnout již stanovením koncentrace prealbuminu. Zde se úsilí o prevenci závažných kardiovaskulárních příhod soustředí na úpravu výživy, i když zatím s nejednoznačnými výsledky.⁴

Současný postup u pacientů s renálním postižením při terapii dyslipidemií

Vzhledem k vysokému riziku ASKVO a tím nutnosti dosáhnout skutečně nízkých hodnot aterogenních lipidů nejsou režimová opatření u naprosté většiny pacientů s renálním selháním dostatečná. Navíc stravovací doporučení k redukci aterogenních lipidů mohou být kontraproduktivní vzhledem k časté malnutrici. Proto je základem léčby farmakoterapie. V současné době máme k dispozici několik skupin účinných a studii ověřených hypolipidemik.

Statiny

Statiny, případně v kombinaci s ezetimibem, zůstávají hlavní hypolipidemickou terapií u nedialyzovaných pacientů s renálním selháním. U osob starších 50 let neléčených chronickou dialýzou se léčba statiny doporučuje ve všech pěti stádiích chronického onemocnění ledvin. U pacientů ve věku 18–49 let neléčených chronickou dialýzou je léčba statiny doporučena při současné přítomnosti ASKVO, ale i při přítomnosti diabetes mellitus. Doporučení stále zdůrazňují léčbu statiny především u rizikových pacientů s mírnější formou renálního selhání.

U pacientů již léčených statiny se při zahájení dialyzační léčby pokračuje v této léčbě. U dospělých příjemců transplantované ledviny je léčba statiny také indikovaná. Účinnost terapie statiny například u pacientů již léčených hemodialýzou je však výrazně menší.⁵

Původní předpoklady renoprotektivního účinku statinů nebyly prokázány, ale léčba statiny není spojena s klinicky významným zhoršením funkce ledvin u většiny léčených osob. Určitá opatrnost by měla být v případě nejvyšších dávek rosuvastatinu (40 mg). Ve studii PLANET I⁶ u pacientů s proteinurií podávání vyšších dávek rosuvastatinu vedlo zpočátku k většímu poklesu renálních funkcí, nicméně v dlouhodobém sledování se toto nepotvrdilo.⁷ Jedním z možných řešení je vyšší dávky statinů snížit a doplnit hypolipidemickou terapií ezetimibem, například snížit původně vysoké dávky rosuvastatinu (ze 40 mg na 10 mg a doplnit léčbu ezetimibem v dávce 10 mg), případně toto zvažít i u atorvastatinu (z 80 mg na 40 mg a opět doplnit léčbu ezetimibem v dávce 10 mg). Vzhledem k možnosti léčby nyní dostupnými fixními kombinacemi statinu a ezetimibu není pacient zatížen užíváním více tablet. Spíše výjimečně zvažujeme nahrazení těchto silných statinů méně účinným fluvastatinem (80 mg), který má minimum nežádoucích účinků včetně absence lékových interakcí a metabolizuje se podobně jako atorvastatin přes jaterní parenchym. Tato léčba je však vhodná spíše pro pacienty po transplantaci ledviny. Často je diskutováno nasazení statinů předoperačně k ochraně renálních funkcí před kardiochirurgickými výkony,

a to především u osob, které mají snížené renální funkce a/nebo proteinurii. Nicméně toto nebylo potvrzeno, v některých studiích došlo dokonce ke zhoršení renálních funkcí.⁸

Z hlediska hypolipidemické terapie u pacientů s postižením ledvin je důležité doplnit, že statiny jsou u této populace bezpečné a účinné, avšak často se využívají nedostatečně a v nízkých dávkách.

Nestatinová hypolipidemika

V současnosti jsou k dispozici nová účinná hypolipidemika. Nejčastěji jsou zvažovány inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) (alirokumab a evolokumab) nebo small interfering RNA (siRNA) (inklisiran) a kyselina bempedoová. Testovány jsou i další. Fibráty jsou vzhledem k nedostatečnému účinku v klinických studiích zvažovány jen vzácně. Sekvestranty žlučových kyselin jsou poměrně málo účinné a hůře tolerované (podávají se formou suspenze v dávce 5–10 g denně). Navíc vzhledem k jejich interakcím s ostatními léky by jejich podávání u pacientů s chronickým renálním onemocněním mohlo komplikovat léčbu ostatních poruch. Ezetimib, jak bylo zmíněno, je vhodný doplněk léčby statiny, ale efekt samotného léku je také poměrně malý.

TAB. 2 Redukce dávek vybraných hypolipidemik s ohledem na renální funkce

	Glomerulární filtrace (ml/min/1,73 m²)			
Hypolipidemikum	60–90	15–59	< 15	Poznámka
Statiny				
Atorvastatin		Neredukovat		
Fluvastatin	Neredukovat	Není určeno	Není určeno	↓ dávku o polovinu při GF < 30 ml/min/1,73 m²
Pravastatin*		Neredukovat		Vhodné začít 10 mg denně u GF < 60 ml/min/1,73 m²
Rosuvastatin	Neredukovat	5–10 mg	5–10 mg	Začít 5 mg denně při GF < 30 ml/min/1,73 m², maximální dávka 10 mg denně
Simvastatin	Neredukovat		5 mg	Začít 5 mg při GF < 10 ml/min/1,73 m²
Nestatinová hypolipidemika				
Ezetimib		Neredukovat		–
Alirokumab/evolokumab		Neredukovat		–
Inklisiran		Neredukovat		–
Kyselina bempedoová	Nepodávat u pacientů s diabetickou nefropatií a výrazněji sníženou funkcí ledvin. Případně konzultovat v lipidologické poradně.			Může zvýšit sérovou koncentraci kreatininu a kyseliny močové
Fenofibrát	↓ o 50 %	↓ o 75 %	Nepodávat	Může zvýšit sérovou koncentraci kreatininu
Omega-3 mastné kyseliny	Neredukovat	Neredukovat	Neredukovat	–

* Pravastatin není v současné době v České republice dostupný, lze jej objednat ve Spolkové republice Německo. ↓ – snížení dávky
GF – glomerulární filtrace

Zdroj: upraveno podle citace 17

Mezi nejperspektivnější nestatinové léky v současnosti patří inhibitory PCSK9. Podávají se subkutánními injekcemi jednou za 2–4 týdny (alirokumab a evolokumab), inkalisiran jednou za 6 měsíců (druhá dávka se podává po 3 měsících). Tyto léky jsou schopny snížit koncentraci LDL cholesterolu až o 60 %, a to i u pacientů již užívajících statiny, a vedou i k poklesu výskytu závažných kardiovaskulárních příhod, a to i u pacientů s mírně sníženou renální funkcí. Jejich hlavní indikací jsou především vysoce rizikové pacienti rezistentní na léčbu statiny, u nichž se nám nedaří snížit koncentraci LDL cholesterolu k protektivním hodnotám, ale také pacienti jednoznačně indikovaní k terapii statiny s prokázanou a nezvladatelnou statinovou intolerancí. Zkoumají se i možnosti perorálního podání, ale překvapivě je naprostou většinou pacientů subkutánní podávání v 2–4týdenních intervalech velmi dobře tolerováno, a dokonce řadou pacientů preferováno před podáváním perorální medikace. Právě u pacientů s renálním selháním s četnou medikací může tedy parenterální podání těchto léků zůstat výhodou. Alirokumab a evolokumab jsou centrové léky s omezenou možností preskripce. Inkalisiran není centrový lék, na určité specializace měl preskripční omezení, které bylo nyní v zásadě zrušeno. Tyto léky se jeví jako bezpečné i u pacientů s renálním postižením, navíc mají podle klinických studií v této populaci účinek v prevenci ASKVO, i když se jedná o následné subanalýzy.^{9–13} Inhibitory PCSK9 si zřejmě zachovávají svůj terapeutický přínos i při různém stupni poškození ledvin. Nicméně studie přímo zaměřené na pacienty s těžkým poškozením ledvin a na hemodialyzované pacienty zatím chybějí.

Kyselina bempedoová snižuje syntézu cholesterolu s absencí nežádoucích účinků souvisejících s muskuloskeletálním systémem. Byl prokázán významný efekt tohoto léku na primární i sekundární prevenci ASKVO, včetně osob s mírně sníženými renálními funkcemi. Nicméně v hlavní klinické studii, kde byl prokázán výrazný pokles výskytu ASKVO, byl při léčbě kyselinou bempedoovou ve srovnání s placebem současně zaznamenán zvýšený výskyt poruchy funkce ledvin, a to zejména u pacientů s prediabetem či diabetem, kdy došlo ke zvýšení koncentrace kreatininu oproti výchozí hodnotě. Nárůst byl však reverzibilní v průměru o 6 %. Bylo rovněž zaznamenáno

zvýšení sérové koncentrace urey, což by mohlo naznačovat skutečný pokles funkce ledvin.¹⁴ Vzhledem k vysoké prevalenci diabetického onemocnění ledvin by proto použití kyseliny bempedoové v této populaci mělo být opatrné, i když novější studie ukázaly dobrou toleranci tohoto léku u nižších stadií renálního postižení a jeho dobrý efekt na aterogenní lipidy.¹⁵ U pacientů s pokročilejším selháním ledvin ve vysokém riziku ASKVO lze tedy v určitých případech jistě zvážit její podávání, ale je vhodné tuto léčbu konzultovat v lipidové poradně.

Na fibráty, především fenofibrát a pemafibrát, je v oblasti renálního postižení a prevence ASKVO mírně optimistický pohled¹⁶ podložený úvahou o jejich příznivých účincích na mikrocirkulaci – důležitý prvek při renálním postižení. Nicméně jejich účinek v prevenci ASKVO v rozsáhlých klinických studiích nebyl opakovaně prokázán, a proto se používají u jednotlivých pacientů výjimečně.

Úpravu dávek nejčastěji podávaných/zvažovaných hypolipidemik podle renálních funkcí ukazuje **tabulka 2**. Kombinace hypolipidemik u pacientů s renálním selháním je možná, ale je vhodné opět konzultovat léčbu v lipidologické poradně.¹⁷

Závěr

Naprostá většina pacientů s renálním selháním má velmi vysoké riziko vzniku ASKVO, často s fatálním koncem. Proto je nesmírně důležité u těchto pacientů důsledně ovlivňovat všechny RF, zejména dyslipidemie, které mohou být pro vyšší aterogenitu lipidových částic ještě nebezpečnější než v populacích bez renálního postižení. Nová doporučení zdůrazňují léčbu statiny především u rizikových pacientů s mírnější formou renálního selhání. Účinnost terapie statiny například u pacientů již léčených hemodialýzou je výrazně menší. Nová hypolipidemika typu inhibitorů PCSK9 se jeví bezpečná a účinná i v této skupině pacientů. Použití dalších, vzácněji používaných hypolipidemik, jako jsou kyselina bempedoová a fibráty, by mělo být konzultováno v lipidové poradně.

Podpořeno Ministerstvem zdravotnictví ČR ve spolupráci s Agenturou pro zdravotnický výzkum ČR v rámci Národního institutu CarDia, projekt č. NW26A-CARDIA a MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“)

LITERATURA

1. Chambless L, Keil U, Dobson A, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985–1990. Multinational MONItoring of Trends and Determinants in CArdiovascular Disease. *Circulation* 1997;96:3849–3859.
2. Theofilis P, Vlachakis PK, Karakasis P, Kalaitzidis RG. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease: implications for cardiovascular and renal risk. *Curr Atheroscler Rep* 2025;27:41.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
4. Cano NJ, Fouque D, Roth H, et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2583–2591.
5. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of

- recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014;85:1303–1309.
6. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:181–190.
 7. Idzerda NMA, Pena MJ, Parving HH, et al. Proteinuria and cholesterol reduction are independently associated with less renal function decline in statin-treated patients: a post hoc analysis of the PLANET trials. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:1699–1706.
 8. Piřha J. My patient is taking a statin and is scheduled for surgery. *Cas Lek Cesk* 2024;163:309–313.
 9. Ábel T, Benczúr B, Csajbókné ÉC. Determinants of circulating PCSK9 levels and the efficacy of PCSK9 inhibitor therapies in chronic kidney disease: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2026;82:37.
 10. Wright RS, Tuñón J, Steg PG, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2020;41:4114–4123.
 11. Lee E, Gibbs JP, Emery MG, et al. Influence of renal function on evolocumab exposure, pharmacodynamics, and safety. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019;8:281–289.
 12. Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of inclisiran: an analysis of the ORION-7 and ORION-1 studies. *Mayo Clin Proc* 2020;95:77–89.
 13. Tang H, Li X, Wang F, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2025;26:472.
 14. Ray KK, Nicholls SJ, Li N, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid among patients with and without diabetes: prespecified analysis of the CLEAR Outcomes randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:19–28.
 15. Bays HE, Banach M, Catapano AL, et al. Bempedoic acid safety analysis: pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol* 2020;14:649–659.e6.
 16. Goto H, Iseri K, Hida N. Fibrates and the risk of cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:1016–1022.
 17. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2375–2384.