

Hypolipidemická léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

SOUHRN

Hypolipidemická léčba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin představuje zásadní možnost ovlivnění zvýšeného rizika kardiovaskulárních onemocnění. S hypolipidemickou farmakoterapií bychom neměli otálet i s ohledem na fakt, že rizikové faktory cévních a renálních onemocnění se překrývají. Nemocní se zvýšením cévního rizika budou profitovat z časně zahájené léčby statinem vedené k dosažení léčebného cíle. Není-li možné ani maximální tolerovanou dávkou (případně vysoce intenzivní léčbou) statinu dosáhnout cílové hodnoty cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-C) (eventuálně non-HDL-C), má být indikována kombinace s ezetimibem. Taková kombinace umožňuje snížení koncentrace LDL-C o 50–65 %. Další stupeň hypolipidemické léčby dnes představuje využití inhibitorů proprotein-konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) – monoklonálních protilátek proti PCSK9. Ty redukuje hodnoty LDL-C o dalších 50 % a přivedou většinu takto léčených k cílovým hodnotám i pro kategorii nejvyššího cévního rizika. Hypolipidemická léčba patří k velmi bezpečným a efektivním způsobům zlepšení prognózy nemocných s chronickým onemocněním ledvin (CKD). Platí to zejména v případě, že je zahájena časně a vedena aktivně k cílovým hodnotám.

KLÍČOVÁ SLOVA: ezetimib – hypolipidemika – chronické onemocnění ledvin – inhibitory PCSK9 – LDL cholesterol – statiny

Chronické onemocnění ledvin (CKD) patří již delší dobu mezi situace spojené se zvýšením rizika aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). S klesající glomerulární filtrací nebo zvyšující se koncentrací albuminu v moči stoupá riziko ASKVO. Doporučené postupy pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění z roku 2021 řadí nemocné s CKD do kategorie vysokého (CKD 2–3) nebo velmi vysokého rizika ASKVO bez ohledu na (ne)přítomnost dalších rizikových faktorů.¹ Tato kategorizace rizika diktuje cílové hodnoty lipidových parametrů (**tabulka 1**)

a samotné zvýšení kardiovaskulárního rizika představuje indikaci hypolipidemické farmakoterapie prakticky u každého nemocného s CKD.

Statiny u pacientů s CKD

Podobně jako u ostatních skupin nemocných, u nichž je indikováno snížení rizika ASKVO ovlivněním koncentrací aterogenních lipoproteinů hypolipidemiky, i nemocným s CKD doporučujeme v první řadě statin, který příznivě ovlivní hodnotu LDL cholesterolu za současného poklesu

TAB. 1 Cílové hodnoty plazmatických lipidů dle guidelines EAS/ESC 2019²

Riziko	Nízké	Středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,8 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,0
Non-HDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	–	< 1,0	< 0,8	< 0,65	–

apoB – apolipoprotein B; EAS/ESC – Evropská společnost pro aterosklerózu / Evropská kardiologická společnost (European Atherosclerosis Society / European Society of Cardiology); LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě.

koncentrací apolipoproteinu B (apoB) i non-HDL cholesterolu. Pro statiny máme nejvíce důkazů a připomeňme, že byly úspěšně testovány i v populaci pacientů s renálními onemocněními. Relativní snížení rizika aterosklerotické cévní příhody při poklesu hodnoty LDL-C o 1 mmol/l je u pacientů s CKD srovnatelné s jinými skupinami nemocných ve stejné kategorii rizika. U pacientů v konečné fázi renálního onemocnění nebyly studie se statiny úspěšné – připomeňme studii AURORA či 4D, které u pacientů v dialyzačním programu neprokázaly přínos podávání rosuvastatinu a atorvastatinu. Následná analýza studie 4D ale naznačila, že dialyzovaní nemocní s vysokou hodnotou LDL-C z léčby měli přece jenom prospěch.^{3,4} Navíc bylo ve studiích PLANET I a II zjištěno, že podávání atorvastatinu zpomaluje přirozený úbytek glomerulární filtrace, a může tak mít protektivní vliv u pacientů s rizikem cévních onemocnění.⁵ Provedená metaanalýza statinových studií tento efekt potvrdila, byť byla pozorována významná heterogenita, a jako nejlepší se i v této analýze ukazoval atorvastatin. Statiny zůstávají hlavním pilířem farmakoterapie dyslipidemie i u pacientů s CKD. Důležité je připomenutí, že podávání rosuvastatinu v některých sledováních bylo spojeno s vyšší incidencí hematurie a proteinurie a s rychlejším úbytkem eGFR ve srovnání s atorvastatinem.⁶ Toto pozorování podpořila recentně publikovaná analýza dat z reálné praxe ve Spojených státech amerických, v nichž uživatelé rosuvastatinu měli o 8 % vyšší riziko rozvoje hematurie a o 17 % vyšší riziko rozvoje proteinurie při užívání rosuvastatinu ve srovnání s uživateli atorvastatinu ve stejném časovém období. Nutno poznamenat, že kohorta zahrnovala pacienty, kterým byl předepsán rosuvastatin v dávce 20–40 mg, i přestože jejich eGFR byla nižší než 30 ml/min/1,73 m².⁵ V souhlasu s těmito pozorováními a schválenou indikací nepoužíváme dávky vyšší než 20 mg rosuvastatinu denně u pacientů s CKD 3 a u nemocných s CKD 4–5 rosuvastatin nepoužíváme vůbec. Atorvastatin při srovnatelné účinnosti poskytuje bezpečnou alternativu i u pacientů v dialyzačním programu bez nutnosti redukce dávky.

Ezetimib u pacientů s CKD

Selektivní inhibitor přenašečového proteinu pro cholesterol v buňkách kartáčového lemu enterocytů – ezetimib – se stal oblíbenou součástí hypolipidemických režimů. Jeho použití je spojeno s dalším 20% poklesem koncentrací LDL-C nad rámec efektu dosažitelného kterýmkoli statinem v kterékoli dávce. Ezetimib u pacientů s CKD testovala studie SHARP, která přinesla jako vůbec první klinické hodnocení ezetimibu důkaz o snížení rizika aterosklerotických cévních příhod při jeho použití.⁷ Ve studii IMPROVE-IT sledující nemocné s anamnézou akutního koronárního syndromu měli větší přínos z kombinace simvastatin + ezetimib (a tedy nižší hodnoty LDL-C) pacienti s glomerulární filtrací 30–60 ml/min/1,73 m² ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí.⁸ Tento náález dále podpořil zájem o ezetimib jako bezpečnou možnost při-

blížit pacienty ambiciózním cílovým hodnotám. Dnes volíme strategii kombinace hypolipidemik mnohem častěji (a také časněji) a právě kombinace statin a ezetimib se jeví jako nejprůhodnější. Podporu použití kombinace statinů s ezetimibem poskytla nejen data z klinických studií a zařazení ezetimibu do doporučení, ale také dostupnost fixních kombinací. Ty jsou k dispozici s atorvastatinem, rosuvastatinem i simvastatinem. Tolerance kombinační léčby je velmi dobrá, ezetimib je snášen prakticky bez nežádoucích účinků. Zásadní je, že při použití ezetimibu v monoterapii jeho efekt většinou nedosahuje ani 50 % účinku při podávání se statinem. Při monoterapii ezetimibem dochází k indukci endogenní produkce cholesterolu v jaterní buňce, což negativně kompenzuje vliv omezené resorpce cholesterolu.

Inhibitory PCSK9 u pacientů s CKD

Doporučovaných velmi nízkých koncentrací LDL-C a dalších aterogenních lipoproteinů u pacientů s CKD nelze často dosáhnout ani maximálně tolerovanými dávkami statinů v kombinaci s ezetimibem. Je proto dobře, že máme k dispozici další léčebné možnosti. Ty představují monoklonální protilátky proti proprotein-konvertáze subtilisin/kexin typu 9. Tato konvertáza hraje zásadní úlohu v regulaci exprese LDL receptorů na povrchu hepatocytu. V přítomnosti PCSK9 tvoří LDL receptor s LDL částicí pevný komplex, který po internalizaci do nitra hepatocytu podléhá degradaci lysozomálními enzymatickými systémy. Inhibicí PCSK9 se zásadně prodlužuje životnost LDL receptorů, zvyšuje se jejich denzita na povrchu buněčné membrány a to vyústí v pokles koncentrace LDL cholesterolu. Při použití aktuálně dostupných inhibitorů PCSK9 – alirokumabu a evolokumabu – pozorujeme redukci koncentrace LDL-C o přibližně 50 % při podávání v subkutánních injekcích jednou za dva až čtyři týdny. Efekty jsou uniformní a je jich dosaženo v monoterapii i po přidání k perorálním hypolipidemickým režimům. Obě uvedené monoklonální protilátky mají za sebou úspěšné a rozsáhlé klinické testování včetně morbiditně-mortalitních studií. Ty kromě výrazného poklesu koncentrací LDL-C (ve studii FOURIER s evolokumabem byla průměrná hodnota LDL-C u aktivně léčených přibližně 0,8 mmol/l, v alirokumabové studii ODYSSEY OUTCOMES 1,2 mmol/l) přinesly i snížení výskytu sledovaného primárního cílového ukazatele o 15 % nad rámec velmi dobře vedené standardní léčby. Obě monoklonální protilátky byly posuzovány i v kohortách nemocných se sníženou funkcí ledvin. V následné analýze zaměřené na nemocné s CKD zařazené do projektu ODYSSEY OUTCOMES autoři popsali příznivý vliv alirokumabu na sledované ukazatele bez ohledu na glomerulární filtraci. Efekt byl ale nižší u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m².⁹ U obdobné analýzy studie FOURIER s evolokumabem autoři doložili obdobný efekt léčby na hodnoty aterogenních lipidů bez ohledu na eGFR i porovnatelné snížení rizika výskytu primár-

ního cílového ukazatele napříč posuzovanými stupni CKD.¹⁰ Velmi důležité bylo zjištění, že podávání inhibitorů PCSK9 a s ním spojené významné poklesy koncentrací lipidů v plazmě nebyly provázeny nárůstem výskytu nežádoucích účinků ani ve skupině s nejvyššími stupni CKD. Navíc s ohledem na výrazný hypolipidemický efekt většina pacientů užívajících inhibitory PCSK9 dosahuje cílových hodnot i pro kategorie nejvyššího cévního rizika.

Strategie hypolipidemické léčby u pacientů s CKD

Hypolipidemická léčba představuje hlavní součást postupů ke snížení kardiovaskulárního rizika. V poslední době se prosazuje změna strategie jejího použití směrem k časnějšímu zahájení léčby a také k její rychlé eskalaci k dosažení léčebných cílů. Vycházíme přitom z poznatků dlouhodobých sledování, jež jasně ukázala, že benefit aktivní léčby poskytnutý účastníkům studií provedených před více než 20 lety nadále trvá, přestože po ukončení aktivních fází sledování dostali „účinnou“ léčbu i ti, kteří předtím užívali placebo.¹¹ Proto dnes kromě tzv. LDL principu „čím níže, tím lépe“ doplňujeme i „čím dříve, tím lépe“. Tyto principy přitom pro pacienty s ohroženou renální funkcí budou platit analogicky. Zahájení léčby u pacientů se zachovanou renální funkcí může pomoci oddálení rozvoje chronického renálního onemocnění. Vezmeme-li v úvahu velmi příznivý bezpečnostní profil i minimální ekonomickou zátěž představovanou aktuálně statiny či ezetimibem, není důvod u rizikových pacientů zahájení

hypolipidemické léčby odkládat. Připomeňme, že „renální“ a „kardiovaskulární“ rizikové faktory se velmi často překrývají a zvýšené kardiovaskulární riziko nacházíme často u těch, kteří mají také zvýšené riziko rozvoje CKD. I u pacientů s CKD bychom měli prosazovat dosažení kontroly dyslipidemie s využitím hypolipidemických kombinací a s eskalací terapie nevyčkávat. Terapii statinem nemusíme začínat od nejnižších dávek, orientujeme se podle „vzdálenosti“ aktuální koncentrace LDL-C od doporučených cílů. Není-li léčebného cíle dosaženo do čtyř až šesti týdnů, navyšujeme dávku statinu (do maximální tolerované dávky, nebo alespoň k dosažení vysoké intenzity léčby – atorvastatin 40 mg a více denně nebo rosuvastatin alespoň 20 mg/den) a kombinujeme s ezetimibem. Inhibitory PCSK9 dovedou většinu pacientů k léčebným cílům. Jejich použití prakticky omezují platná úhradová kritéria. Ta chronické onemocnění ledvin jako úhradovou podmínku neuvádějí, úhrada je přiznána nemocným s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním a v primární prevenci pouze nemocným s familiární hypercholesterolemií. V každém případě bychom na inhibitory PCSK9 neměli zapomínat u (nemalé) skupiny pacientů s CKD a anamnézou cévní mozkové příhody. Benefit razantního snižování koncentrací plazmatických lipidů byl jednoznačně prokázán a s ohledem na zvýšené kardiovaskulární riziko u pacientů s CKD bychom tuto možnost jeho ovlivnění měli vždy využít.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.

LITERATURA

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–3337.
2. Vrablík M, Piňha J, Bláha V, et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *Cor Vasa* 2020;62:185–197.
3. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder AR, et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407.
4. Wanner C, Krane V, März W, et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:259–266.
5. 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.
6. Shin JJ, Fine DM, Sang Y, et al. Association of Rosuvastatin Use with Risk of Hematuria and Proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2022 Jul 19:ASN.2022020135. doi: 10.1681/ASN.2022020135. Online ahead of print.
7. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785–794.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
9. Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, 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.
10. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. MEfficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2961–2970.
11. Kashef MA, Giugliano G. Legacy effect of statins: 20-year follow up of the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Glob Cardiol Sci Pract* 2016;2016(4):e201635.