

Hypolipidemická léčba u vybraných specifických skupin pacientů

doc. MUDr. Pavel Kraml, Ph.D.

2. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Článek se věnuje sekundárním hyperlipoproteinemiím (dyslipidemiím) u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD), s onemocněním jater a s autoimunitním revmatickým onemocněním. V části věnované CKD je nejprve probrána patofyziologie přítomné dyslipidemie a následně současná terapeutická doporučení i s ohledem na pacienty v ESRD (end stage renal disease) na hemodialyzační léčbě a po transplantaci ledviny. V případě chronických jaterních onemocnění je text zaměřen na patofyziologii dyslipidemie a její léčbu u osob s NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), s alkoholickým postižením, s cirhózou a po transplantaci jater. Z autoimunitních revmatologických onemocnění je zmíněna dyslipidemie u revmatoidní artritidy, systémového lupus erythematosus, antifosfolipidového syndromu a systémové sklerózy. Probrán je i vliv imunosupresivní léčby na hodnoty lipidových parametrů.

Klíčová slova: sekundární hyperlipoproteinemie, chronické onemocnění ledvin, chronické onemocnění jater, autoimunitní onemocnění, hypolipidemická léčba, kardiovaskulární riziko.

Lipid-lowering therapy in selected specific groups of patients

The article deals with secondary hyperlipoproteinaemias (dyslipidaemias) in patients with chronic kidney disease (CKD), liver disease, and autoimmune rheumatic disease. In the section devoted to CKD, the pathophysiology of existing dyslipidaemia is discussed first, followed by current treatment recommendations, also taking into account end-stage renal disease patients on haemodialysis therapy and after kidney transplantation. In case of chronic liver disease, the text describes pathophysiology of dyslipidaemia and its treatment in individuals with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), alcoholic disease, cirrhosis, and after liver transplantation. Regarding autoimmune rheumatic diseases, dyslipidaemia in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and systemic sclerosis are mentioned. The effect of immunosuppressive therapy on lipid parameters is also discussed.

Key words: secondary hyperlipoproteinaemia, chronic kidney disease, chronic liver disease, autoimmune disease, lipid-lowering therapy, cardiovascular risk.

Hyperlipoproteinemie (hypercholesterolemie a hypertriacylglycerolemie) představují jeden z tradičních léčitelných rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění na podkladě aterosklerózy (ASKVO). Základní analýza plazmatických lipidů zahrnuje celkový cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triacylglyceroly (TAG) a lipoprotein Lp(a), popř. Apo B. Cílem léčby není jen pouhé snížení plazmatických hladin cholesterolu a/nebo triacylglycerolů,

ale přímo redukce tzv. aterogenních lipoproteinů, obsahujících apoprotein B-100. Jedná se zejména o lipoproteiny o nízké hustotě – LDL, dále pak remnanty lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL-remnanty), lipoproteiny o intermediární hustotě (IDL) a lipoprotein Lp(a). Na základě výsledků řady epidemiologických i intervenčních studií a metaanalýz je primárním cílem v diagnostice a terapii hyperlipidemií hodnota cholesterolu vázaného na partikuli LDL, tedy

LDL-cholesterolu. Úloha TAG v patogenezi aterosklerózy je dnes vysvětlována zejména jejich přítomností v aterogenních VLDL-remnantech a IDL. Redukce kardiovaskulárního rizika doprovázející pokles TAG v plazmě je pak důsledkem snížení aterogenních lipoproteinů obsahujících Apo B-100 (1). V případě lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL) je situace komplikovaná. I když epidemiologické studie prokázaly vztah mezi nízkou koncentrací HDL a vyšším kardiovasku-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Pavel Kraml, Ph.D., pavel.kraml@fnkv.cz

2. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(3): 151–156

Článek přijat redakcí: 21. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 24. 2. 2020

lárním rizikem, nemělo zvyšování HDL žádný vliv na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Navíc od hodnot HDL-cholesterolu nad 1,6 mmol/l kardiovaskulární riziko opět narůstá (2).

Strategie a cíle hypolipidemické léčby u výše zmíněných rizikových skupin a s manifestním ASKVO jsou podrobně probrány v recentních guideline ESC/EAS z roku 2019 (3) a ve Stanovisku výboru ČSAT k těmto doporučením (4). V tomto článku bude probrána léčba u vybraných skupin pacientů: s chronickým onemocněním ledvin, s onemocněním jater a s autoimunitním revmatickým onemocněním.

Chronické onemocnění ledvin

Z řady epidemiologických studií vyplývá, že chronické onemocnění ledvin (CKD) definované jako porucha funkce ledvin (pokles GFR pod 45–59 ml/min/1,73 m² či albuminurie trvající minimálně 3 měsíce) je spojeno s vyšším rizikem pro ASKVO. Výsledky nejrozsáhlejší populační studie, která zahrnovala 1 120 295 dospělých, ukázala, že hazard ratio (HR) pro kardiovaskulární příhody narůstá úměrně s poklesem glomerulární filtrace: pro eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² HR = 1,4, pro eGFR 30–44 ml/min/1,73 m² HR = 2,0, pro eGFR 15–29 ml/min/1,73 m² HR = 2,8 a u pacientů s eGFR < 15 ml/min/1,73 m² HR = 3,4 (5). Podle metaanalýzy zahrnující více než 1,4 milionu osob byla kardiovaskulární mortalita u pacientů ve 3. stadiu CKD (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) dvojnásobná a u pacientů ve 4. stadiu CKD (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) dokonce trojnásobná ve srovnání se stanovanou hladinou eGFR > 70 ml/min/1,73 m² (6). Akcelerace aterosklerózy je pak u těchto pacientů obvykle spojována s hypertenzí, diabetem, oxidačním stresem, anémií, chronickým zánětem a v neposlední řadě s odchylkami v metabolismu lipidů (7). Dyslipidemie u pacientů s CKD, jakož i u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) na dialýze či po transplantaci ledviny vykazuje určité specifické rysy, avšak její vztah k ASKVO zatím nebyl prostudován tak podrobně jako v běžné populaci. Výsledky řady studií však dokládají, že hypolipidemická léčba má i v této kohortě pacientů protektivní význam. Při stanovení lipidového spektra u pacientů s CKD stadia G1–4 bez hemodialýzy (HD) a bez přítomnosti nefrotického syndromu typicky nacházíme hypertriacylglycerolemii a nízký HDL-cholesterol, přičemž hodnoty celkového

cholesterolu a LDL-cholesterolu bývají normální nebo i lehce snížené (8). Podrobnější analýza pak ukazuje zvýšené Apo B (z 90 % jde o Apo B-100), dále zvýšený cholesterol vázaný na remnantních lipoproteinech (VLDL-cholesterol a IDL-cholesterol), lipoprotein Lp(a) a vyšší přítomnost malých denzních LDL (sdLDL). Tyto malé LDL částice snáze pronikají do subendotelového prostoru arteriální intimy a jsou i více oxidovatelné (9). Hypertriacylglycerolemie u pacientů s CKD je důsledkem jednak zvýšené produkce VLDL v játrech, jednak poruchy hydrolyzy TAG ve VLDL a IDL při snížené aktivitě lipoproteinové lipázy (LPL) a hepatální lipázy (HL) (10). Oxidativně modifikované LDL a IDL jsou pak preferenčně vychytávány přes scavengerové receptory makrofágů, které se tak přehlcují cholesterolovými estery a mění se v tzv. pěníte buňky, základní stavební kameny aterosklerotického plátu. Elevace Lp(a) u pacientů s CKD je vysvětlována jako následek sníženého katabolismu v ledvinách. Kroneberg et al. detailně prokázal u pacientů, kteří ještě nevyvinuli nefrotický syndrom, negativní korelaci mezi hladinou Lp(a) a GFR (11). Nízké koncentrace HDL-cholesterolu jsou u pacientů s CKD způsobeny zejména urychleným katabolismem apoproteinu A-1, snížením transferu cholesterolu z periferních tkání do jádra HDL, jakož i redukcí transportní kapacity HDL pro cholesterolový ester (12). U pacientů s nefrotickým syndromem nacházíme vedle hypertriacylglycerolemie a nízkého HDL-cholesterolu i elevaci celkového a LDL-cholesterolu, což je způsobeno dysfunkcí LDL-receptoru v játrech (snížená syntéza LDL-receptoru nebo jeho zvýšený obrát) (12, 13) (tabulka 1). Spektrum lipidů u pacientů na hemodialýze je obdobné jako u nedialyzovaných, avšak u peritoneální dialýzy (PD) je lipidogram podobný jako u nefrotického syndromu, tzn. kromě hypertriacylglycerolemie i elevace celkového a LDL-cholesterolu. Hladiny Lp(a) bývají u pacientů na PD rovněž významně vyšší než u HD (12, 13). U pacientů s ESRD (end stage renal disease) dochází podle recentní retrospektivní studie po transplantaci ledviny k částečné úpravě lipidového profilu. Ve srovnání s hodnotami před transplantací došlo k poklesu TAG a vzestupu HDL-cholesterolu, celkový cholesterol a LDL-cholesterol se významně nezměnily (14). Na dyslipidemii po transplantaci se však významně podílí i imunosupresivní léčba. Kortikosteroidy zvyšují produkci VLDL v játrech

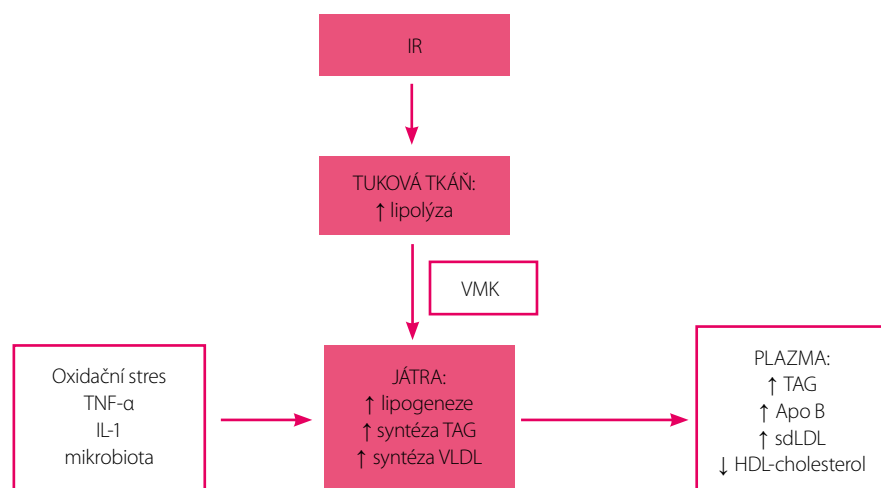
a inhibují jaterní vychytávání LDL. Cyklosporin A se přímo váže na jaterní LDL-receptory a blokuje jejich interakci s LDL. Sirolimus rovněž zvyšuje syntézu TAG a VLDL v játrech, zatímco takrolimus, azathioprin a mykofenolát mofetil mají vliv na hladinu plazmatických lipidů jen minimální (15, 16, 17).

V léčbě dyslipidemií u nedialyzovaných pacientů s CKD je léčbou první volby podávání statinů, neboť snižování LDL-cholesterolu je podle současných doporučení ESC/EAS primárním terapeutickým cílem. Podle doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) jsou statiny doporučeny všem pacientům s CKD nad 50 let věku (18). Z intervenčních studií vyplývá, že u pacientů s CKD ve stadiu 1–4, vedla statinová léčba k významné redukci nejen kardiovaskulárních příhod, ale i ke zpomalení progresu renálního onemocnění (19). Začínáme vždy nejnižší dávkou statinu, kterou podle potřeby navyšujeme. U atorvastatinu je možno zvýšit až na maximální dávku 80 mg bez ohledu na závažnost CKD (20), u rosuvastatinu je dávku třeba titrovat podle stadia renálního postižení: u mírné CKD je max. dávka 40 mg rosuvastatinu, u středně těžké CKD 20 mg a v případě těžké CKD je rosuvastatin zcela kontraindikován (21). Při nedostatečném efektu maximální tolerované dávky statinu přidáváme do kombinace nejprve ezetimib. Výsledky studie SHARP (Study of Heart and Renal Protection) prokázaly aditivní vliv kombinační léčby statinu a ezetimibu na některé kardiovaskulární ukazatele (22). Ještě významnějšího snížení LDL-cholesterolu pak bývá dosaženo při použití inhibitorů proteinu proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Vzhledem ke skutečnosti, že plazmatické hodnoty PCSK9 bývají u pacientů s CKD

Tab. 1. Změny lipidových parametrů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Lipidový parametr	CKD 1–4 bez NS	CKD s NS
Triacylglyceroly	↑	↑
Celk. cholesterol	↔	↑
LDL-cholesterol	↔	↑
VLDL-cholesterol	↑	↑
IDL-cholesterol	↑	↑
HDL-cholesterol	↓	↓
Apo B	↑	↑
sdLDL	↑	↑
Lp(a)	↑	↑

CKD – chronické onemocnění ledvin; NS – nefrotický syndrom; sdLDL – malé denzní LDL; ↔ – hodnoty ve fyziologickém rozmezí

Obr. 1. Patogeneze dyslipidemie u NAFLD

IR – inzulinová rezistence; VMK – volné masné kyseliny; sdLDL – malé denzní LDL

zvýšeny, má jeho inhibice další teoretické opodstatnění (23). Ve studii FOURIER byla u pacientů s CKD stadia 1–4 po přidání inhibitoru PCSK9 (evolocumabu) ke statinu prokázána další významná redukce KV příhod (24). Jak ve studii FOURIER, tak ve studii ODYSSEY vedlo přidání evolocumabu, resp. alirocumabu ke statinu u pacientů s CKD ke snížení LDL-cholesterolu přibližně o 40–60 %, tedy stejně jako pacienti s normální funkcí ledvin, a výskyt nežádoucích účinků se nelišil od placebové skupiny (24, 25). Jak je uvedeno výše, typickým znakem dyslipidemie u pacientů s CKD je zvýšení TAG, které dobře reagují na fibráty. Tato léčba však není spojena s tak robustním poklesem kardiovaskulárních příhod a mortality jako statiny. Metaanalýza studií zahrnující celkem 16 869 jedinců s mírnou až středně těžkou CKD prokázala, že terapie fibráty vedla u pacientů s eGFR 30–59 ml/min/1,73 m² k poklesu závažných kardiovaskulárních příhod o 30 % a kardiovaskulární mortality o 40 %, avšak celková mortalita ovlivněna nebyla (26). Fibráty mírně zvyšují hodnotu sérového kreatininu, ale k progresi renální insuficience nedochází (27). Neexistují však důkazy, že by přidání fibrátu ke statinu riziko kardiovaskulárních příhod dále snížilo. U nefrotického syndromu má mírný hypolipidemický efekt již léčba zaměřená na snížení proteinurie, tedy ACE inhibitory nebo ARB (28). Z hypolipidemik je kladen důraz na statiny, jejichž efekt na snížení LDL-ch je nezávislý na tíži proteinurie (29). Výraznějšího snížení LDL-cholesterolu i Apo B lze dosáhnout přidáním inhibitoru PCSK9. U dialyzovaných pacientů s ESRD se však statinová terapie nedoporučuje.

Výsledky studie AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subject on Regular Dialysis) a SHARP jednoznačný vliv na snížení kardiovaskulárních příhod u těchto pacientů neprokázaly (30). Byl-li však statin nasazen ještě před zahájením dialyzační léčby, je možno jej ponechat. Důkazy pro její oprávněnost však chybí. U pacientů s ESRD po transplantaci ledviny je však situace jiná. Ve studii ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation) došlo u pacientů s transplantovanou ledvinou po podávání 40–80 mg fluvastatinu ve srovnání s placebem ke snížení kardiovaskulární mortality nebo non-fatálního infarktu myokardu o 35 % (31). Podávání statinů (v monoterapii či v kombinaci s ezetimibem) po transplantaci je proto indikované. Opatrnosti je však třeba u pacientů užívajících cyklosporin A, který zvyšuje toxicitu všech statinů, zejména lipofilních (atorvastatin a simvastatin).

Dyslipidemie u jaterních onemocnění

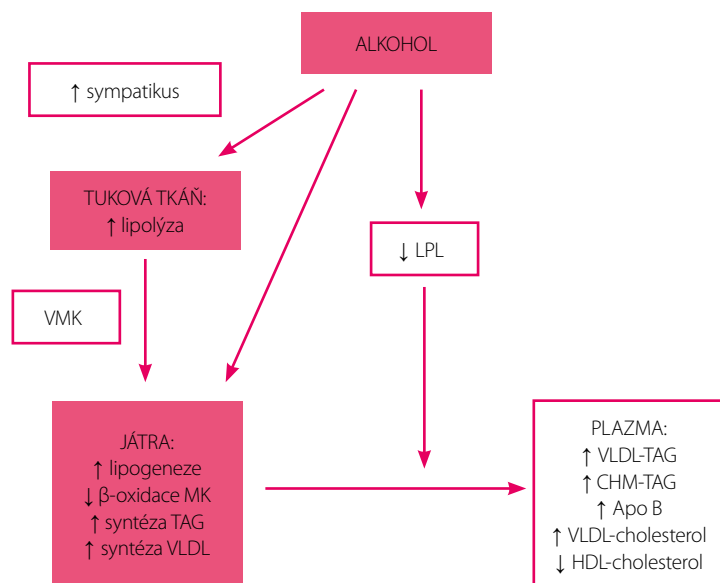
Non-alcoholic fatty liver disease

Nealkoholická jaterní steatóza (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) je celosvětově nejčastějším jaterním onemocněním a představuje manifestaci metabolického syndromu v játrech asociovaného s obezitou, inzulinovou rezistencí a diabetem 2. typu (32). NAFLD se vyvíjí od prosté steatózy bez přítomnosti zánětu (NAFL) k non-alkoholické steatohepatitidě (NASH), charakterizované kromě steatózy i zánětlivou infiltrací parenchymu, poškozením hepatocytů

(ballooning), popř. fibrózou, až k cirhóze a v extrémním případě až ke vzniku hepatocelulárního karcinomu (33). V lipidogramu těchto pacientů nacházíme typicky hypertriacylglycerolemii, nízký HDL-cholesterol a tvorbu malých denzních LDL (sdLDL), přičemž koncentrace těchto vysoce aterogenních lipoproteinů je vyšší u NASH než u NAFLD (34, 35). V patogenezi se uplatňuje na jedné straně periferní inzulinová rezistence charakterizovaná zvýšenou lipolýzou v tukové tkáni a zvýšeným tokem volných mastných kyselin do jater, jednak zvýšenou syntézou TAG a VLDL v játrech (36). Kromě účinku adipocytokinů, inflamatorních mediátorů (TNF-α, IL-1, IL-6) a oxidačního stresu na úrovni tukové tkáně a hepatocytu se na této dyslipidemii zřejmě podílí i střevní mikrobiota (37–39) (obrázek 1). Podle řady studií se zdá, že vedle inzulinové rezistence, oxidačního stresu a zánětu představuje sama NAFLD nezávislý rizikový faktor pro ASKVO (40–42).

V léčbě dyslipidemie u metabolického syndromu a NAFLD hrají opět primární roli dietní a režimová opatření, snížení energetického příjmu a zvýšení fyzické aktivity (chůze, pravidelné aerobní i anaerobní cvičení) za účelem snížení hmotnosti (43). Z kvalitativního hlediska je v dietě důležité omezení sacharidů, zejména monosacharidů a disacharidů. Z funkčních potravin se dobře uplatňuje vláknina a omega-3 mastné kyseliny, které snižují TAG (3). U pacientů s diabetem i prediabetem je lékem první volby, který snižuje inzulinovou rezistenci, metformin. V ovlivnění lipidového spektra se pozitivně uplatňují agonisté GLP-1, inhibitory DPP-4 (glipitiny), inhibitory SGLT-2 (glifloziny) i pioglitazon (44). Z hypolipidemik podáváme nejprve vždy statin s cílem snížit LDL-cholesterol a Apo B, přičemž dochází i ke snížení VLDL-remnantních lipoproteinů a IDL. Je-li efekt statinů nedostatečný, přidáváme do kombinace ezetimib a tato léčba je u pacientů s NAFLD bezpečná. Studie se samotným ezetimibem prokázaly u těchto jedinců kromě vlivu na hladiny cholesterolu také významné snížení plazmatických jaterních ukazatelů a zlepšení histologického obrazu (45). Vzhledem ke skutečnosti, že pacienti s diabetem a vyjádřenými orgánovými komplikacemi a/nebo více než třemi dalšími rizikovými faktory mají dle doporučení ESC/EAS z roku 2019 dosáhnout snížení LDL-chol. pod 1,4 mmol/l s minimálním poklesem o 50 %, přichází jako další možnost přidání inhibitoru PCSK9 (3). Tato léčba je však

Obr. 2. Patogeneze dyslipidemie u alkoholické steatózy



VMK – volné mastné kyseliny; MK – mastné kyseliny; CHM – chylomikrony; LPL – periferní lipoproteinová lipáza

zatím v České republice hrazena pouze u osob s ASKVO na maximální tolerované dávce statinu v kombinaci s ezetimibem a se vstupními hodnotami LDL-cholesterolu > 3,0 mmol, resp. s familiární hypercholesterolemií (bez ohledu na přítomnost ASKVO) a se vstupními hodnotami LDL-cholesterolu > 4,0 mmol/l. Výsledky klinických studií i mendeliánských randomizací poukazují na zvýšené riziko vzniku diabetu 2. typu při terapii statiny, zejména u pacientů s kumulací rizikových faktorů a s prediabetem. Toto riziko je však převáženo celkovým benefitem ve snížení kardiovaskulárních příhod (46). Statiny lze s výhodou použít i u pacientů s NAFLD, a to i v případě elevace sérových transamináz ALT a AST (< 3x horní hranice normy). Ve studii GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) vedlo 3leté podávání statinu u pacientů s NAFLD k významnému snížení ALT/AST, zlepšení ultrasonografického obrazu jaterního parenchymu a kardiovaskulárního rizika (47). Studie IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) navíc ukázala, že intenzivní léčba 80 mg atorvastatinu u pacientů se vstupně elevovanými hodnotami ALT vedla ve srovnání s dávkou 20 mg atorvastatinu k významnějšímu snížení sérových transamináz. Riziko ASKVO bylo na intenzivní statinové léčbě u těchto pacientů rovněž nižší (48). Někteří autoři dokládají, že statiny mají přímo protektivní efekt na rozvoj jaterní steatózy,

fibrózy a NASH a výsledky bioptických nálezů dokonce demonstrují u NASH její regresi (49, 50). Fibráty jsou přidávány do terapie až pokud navzdory všem předchozím režimovým opatřením a léčbě přesahuje hodnota TAG 2,3 mmol/l (3). Jejich podávání je u pacientů s NAFLD bezpečné. Léčba fibráty měla dokonce u jedinců s metabolickým syndromem za následek signifikantní snížení ALT, GGT a ALP (51). Regrese jaterní steatózy či fibrózy však u fibrátů dokumentována nebyla. Ze studií na myším modelu i z preklinických humánních studií vyplývá, že žlučové kyseliny hrají v patogenezi NAFLD/NASH významnou roli, a to zejména jejich účinkem na FXR (farnesoid X receptoru) nebo vlivem na skladbu střevní mikrobioty. Podávání jejich sekvestrantů (pryskyřic) by se tedy mohlo zdát slibné v terapii dyslipidemie u těchto pacientů (52). Randomizované, placebem kontrolované klinické studie, které by prokázaly protektivní efekt pryskyřic na rozvoj NAFLD, však nebyly dosud publikovány. Při terapii navíc dochází k mírné elevaci TAG.

Alcoholic liver disease

Postižení jater alkoholem začíná podobně jako u NAFLD steatózou, která je důsledkem zvýšené lipogeneze (aktivace transkripčního faktoru sterol regulatory element binding protein-1c – SREBP-1c) i snížené β-oxidace mastných kyselin v hepatocytech. Steatóza může

progredovat ve fibrózu, která je ještě reverzibilní, pokud pacient začne abstinovat, nebo postupně progredovat v jaterní cirhózu (53). Vysoká konzumace alkoholu se projeví elevací TAG v plazmě. Je to důsledkem jejich zvýšené syntézy v játrech a inkorporace do VLDL, které jsou následně secernovány do cirkulace (54). Alkohol inhibuje LPL v tukové tkáni, což vede k poruše hydrolyzy VLDL a postprandiálně i chylomikronů (55). Aktivací sympatiku po podání alkoholu pak dochází v tukové tkáni ke zvýšené lipolýze triacylglycerolů a zvýšený přísun mastných kyselin do jater pak dále přispívá k vystupňované syntéze VLDL (56). Tímto mechanismem lze vysvětlit i masivní elevaci TAG po alkoholickém excessu. Vzhledem k tomu, že jádro VLDL obsahuje i cholesterolové estery, dochází v plazmě kromě hypertriacylglycerolemie i k elevaci cholesterolu (obrázek 2). Nutno dodat, že ještě výraznější zvýšení VLDL způsobuje alkohol u jedinců s již přítomným metabolickým syndromem a diabetem 2. typu. Extrémní hodnoty TAG (20–60 mmol/l) způsobené alkoholem (severe hypertriglyceridemia influenced by alcohol – SHIBA) jsou navíc spojeny s rizikem akutní pankreatitidy (54). V léčbě alkoholického postižení jater má zásadní vliv abstinence od alkoholu. Jeho odnětí vede k rychlému snížení TAG i cholesterolu. U pacientů s obezitou, metabolickým syndromem a diabetem 2. typu má význam redukce hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity. Pokud navzdory režimovým opatřením přetrvává elevace cholesterolu spolu s TAG, je možné zkusit statin, event. v kombinaci s ezetimibem a/nebo fibrátem. Vždy je třeba mít na paměti, že alkohol zvyšuje toxicitu statinů a že jejich podávání je při přetrvávajícím zvýšeném příjmu alkoholu rizikové. U SHIBA spojené s akutní pankreatitidou lze dosáhnout rychlého snížení plazmatických lipidů pomocí plazmaferézy (57).

Jaterní cirhóza

U pacientů s rozvinutou jaterní cirhózou bývají rovněž zvýšené hodnoty TAG a nízký HDL-cholesterol. Koncentrace LDL-cholesterolu může být zpočátku zvýšená, s progresí cirhózy však jeho hodnoty klesají (58).

Statiny lze podávat z indikace ovlivnění kardiovaskulárního rizika i u pacientů s chronickým jaterním onemocněním. Jsou však kontraindikovány u akutní hepatitidy, dekompenzace jaterní cirhózy či jaterním selhání. U pacientů s jaterní

Tab. 2. Kompatibilita statinů s vybranými imunosupresivy (podle National Lipid Association 2018)

Statin	CsA	Tac	Siro	Ever	KS	MMF	AZA
Atorvastatin	10 mg max.	R	R	R	+	+	+
Fluvastatin	40 mg max.	R	R	R	+	+	+
Lovastatin	KI	RR	RR	RR	+	+	+
Pitavastatin	KI	RR	RR	RR	+	+	+
Pravastatin	40 mg max.	R	R	R	+	+	+
Rosuvastatin	5 mg max.	R	R	R	+	+	+
Simvastatin	KI	RR	RR	RR	+	+	+

CsA – cyklosporin A; Tac – tacrolimus; Siro – sirolimus; Ever – everolimus; KS – kortikoidy; MMF – mykofenolát; AZA – azathioprin; KI – kontraindikace; R – riziko; RR – vysoké riziko; + – kompatibilní; max. – maximální dávka/den

cirhózou jsou statiny považovány za bezpečné ve stadiu Child-Pugh A. Statiny vedly ke snížení progresu do stadia jaterního selhání, k redukci rizika vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC) a ke snížení mortality. U pacientů s chronickou hepatitis B a C snižují riziko vzniku jaterní cirhózy a HCC (59). Statiny je možné podávat i u primární biliární cirhózy (60). Před zahájením statinové léčby u chronických jaterních onemocnění se doporučuje vždy stanovit ALT/AST a další kontroly pak provádět individuálně dle povahy onemocnění a klinického stavu. Nepřekročili-li hodnota transamináz trojnásobek horní hranice normy, je možné v léčbě pokračovat. Zároveň se přihlíží ke kombinaci s léčivými metabolizovanými přes izoenzymy CYP450: CYP3A4 a CYP2C9.

Transplantace jater

U pacientů po transplantaci jater nacházíme často sekundární kombinovanou hyperlipoproteinemii charakterizovanou elevací VLDL-TAG a LDL-cholesterolu, ale hypertriacylglycerolemie a hypercholesterolemie se mohou objevit i izolovaně. Na manifestaci dyslipidemie se často podílí právě imunosupresní terapie, zejména kortikosteroidy, inhibitory proteáz, blokátory calcineurinu či inhibitory mTOR (61). K tomu dále přistupuje i vliv inzulínové rezistence a genetická predispozice. Hyperlipoproteinemie zpravidla dobře reaguje na pokles tělesné hmotnosti, sníženou konzumaci živočišných tuků a navýšení omega-3 nenasycených MK. Pokud hodnota TAG i nadále přesahuje 5,6 mmol/l nebo LDL-cholesterolu 6,5 mmol/l nebo pokud je hyperlipoproteinemie spojena s proteinurií, léčba inhibitory mTOR se nedoporučuje (61, 62). Ke snížení kardiovaskulárního rizika se u pacientů po transplantaci jater rovněž s hypolipidemik podávají nejprve statiny. Tato léčba je u těchto pacientů poměrně rozšířená a bezpečná (63) a podle jedné studie vedla dokonce i ke snížení rejekcí (64). Opatrnosti je však třeba zejmé-

na v kombinaci s cyklosporinem A, kde nárůst toxicity byl pozorován především u lovastatinu, simvastatinu a pitavastatinu, přičemž nízké dávky atorvastatinu (10 mg) a rosuvastatinu (5 mg) lze podle zprávy National Lipid Association z roku 2018 považovat za „přijatelné“ (65). Do kombinace ke statinu se i zde s výhodou přidává ezetimib. Z dalších hypolipidemik bývají po transplantaci jater podávány i fibráty, avšak jejich vliv na snížení kardiovaskulárních ukazatelů či mortality nebyl ani v kombinaci se statinem, ani v monoterapii prokázán (66). Použití ostatních hypolipidemik nebylo dostatečně podrobně studováno.

Autoimunitní revmatická onemocnění

Chronická zánětlivá onemocnění na autoimunitním podkladě jsou rovněž asociována s odchylkami v plazmatických lipidech. U **revmatoidní artritidy (RA)** je dyslipidemie popisována až u 65 % pacientů. Podle studie NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) měli neléčení pacienti s RA elevaci TAG, Apo B a nízký HDL-cholesterol. Koncentrace celkového a LDL-cholesterolu byly dokonce sniženy (67, 68). Podrobnější analýzy však prokázaly vyšší tvorbu aterogenních malých denzních LDL, a proto je pro odhad kardiovaskulárního rizika více vypovídající hodnota Apo B. Zvýšené bývají i koncentrace Lp(a) (69).

Dyslipidemie u **systémového lupus erythematoses (SLE)** se od RA liší v tom, že kromě elevace TAG a Apo B nacházíme u těchto pacientů i zvýšení celkového a LDL-cholesterolu, přičemž s rostoucí aktivitou onemocnění stoupá koncentrace TAG a klesá HDL-cholesterol (70). Podobně jako u inzulínové rezistence dochází pod vlivem inflamatorních cytokinů, zejména TNF- α a IL-6, k inhibici LPL a následné poruše hydrolýzy VLDL. Proinflatorní stav je dále obecně spojen s oxidačním stresem, což má za následek i zvýšenou oxidaci LDL. Elevace hladin malých denzních LDL

však u pacientů se SLE pozorováno nebylo (71). Významné však je zvýšení Lp(a) (72).

Z ostatních revmatologických onemocnění byla pouze v případě **antifosfolipidového syndromu a systémové sklerózy (sklerodermie)** pozorována izolovaná elevace TAG.

Na hyperlipoproteinemii se u autoimunitních onemocnění podílí i protizánětlivá léčba. Zejména kortikosteroidy způsobují kromě inzulínové rezistence a hypertenze i elevaci TAG. U methotrexátu (MTX) bývá pozorováno zvýšení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, HDL-cholesterolu i TAG, avšak tato léčba je spojena s významným snížením KV rizika (73, 74). Při použití hydrochlorochinu dokonce dochází ke snížení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a TAG a navýšení HDL-cholesterolu (75, 76). Z léků nejčastěji používaných k biologické léčbě jak adalimumab (anti-TNF- α), tak i tocilizumab (anti-IL-6R) navozují hypercholesterolemii a hypertriacylglycerolemii, navzdory tomu je však jejich použití podobně jako u methotrexátu spojeno s poklesem kardiovaskulárního rizika (77, 78).

Autoimunitní onemocnění představují významný rizikový faktor ASKVO a je třeba k nim přihlídnout při zařazování pacientů do skupin podle kardiovaskulárního rizika (ESC/EAS guidelines 2019). V hypolipidemické léčbě hraje i zde klíčovou roli použití statinů, event. v kombinaci s ezetimibem. Jak ukázali Jorge et al., vedla léčba statiny u pacientů se systémovým autoimunitním revmatickým onemocněním k signifikantnímu snížení celkové mortality o 16 %. Statiny svým protizánětlivým účinkem dále významně potencovaly účinek standardních antirevmatik (79). Kompatibilitu statinů s vybranými imunosupresivy znázorňuje tabulka 2.

Závěr

Chronické onemocnění ledvin, chronické hepatopatie a systémová autoimunitní onemocnění představují aditivní rizikový faktor, který je třeba zohlednit při stratifikaci pacientů podle kardiovaskulárního rizika. Přestože tato onemocnění často provázejí rizikové faktory jako inzulínová rezistence, hyperglykemie, hypertenze, hyperlipoproteinemie, oxidativní stres nebo chronický zánět, jsou dnes považována za stavy nezávisle asociované s rizikem ASKVO. Intervencí sekundárních dyslipidemii je možné kardiovaskulární riziko u těchto pacientů významně snižovat. V terapii

se primárně zaměřujeme na ovlivnění LDL cholesterolu, popř. nonHDL-cholesterolu či Apo B. Z tohoto důvodu se jako lék první volby většinou podává statin (event. v kombinaci s ezetimibem) a slibné jsou též inhibitory PCSK9. Fibráty dobře působí na snížení TAG a zvýšení HDL-cholesterolu

(oba tyto ukazatele již dnes nejsou terapeutickým cílem) a bývají v kombinaci se statinem i dobře tolerovány, avšak jejich ovlivnění kardiovaskulárních ukazatelů zdaleka není tak významné jako u statinů. Zásadní roli mají dietní a režimová opatření a léčba primárního onemocnění. Vždy

přihlížíme ke konkomitantní terapii a její možné interakci s hypolipidemickou léčbou. Statiny jsou u všech tří zmíněných skupin onemocnění často zbytečně poddávkové nebo nejsou podávány vůbec. Za dodržení známých bezpečnostních opatření jsou však i u těchto pacientů indikované.

LITERATURA

- Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. Emerging Risk Factors Collaboration. *JAMA* 2012; 307: 2499–2506.
- Wilkins JT, Ning H, Stone NJ, et al. Coronary heart disease risks associated with high levels of HDL cholesterol. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000519. 10.1161/JAHA.113.00051.
- 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2019; 00: 1–78.
- Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 2019; 4(3): 126–137.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
- Colantonio LD, Baber U, Banach M, et al. Contrasting cholesterol management guidelines for adults with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1173–1180.
- Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1272–1280.
- Cases A, Coll E. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Kidney Int Suppl.* 2005; (99): S87–S93.
- Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1246–1261.
- Nitta K. Clinical assessment and management of dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 522–529.
- Kronenberg F, Kuen E, Ritz E, et al. Lipoprotein(a) serum concentrations and apolipoprotein(a) phenotypes in mild and moderate renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11(1): 105–115.
- Kronenberg F. HDL in CKD-The Devil is in the Detail. *JASN* 2018; 29(5): 1356–1371.
- Tsimihodimos V, Mitrogianni S, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J.* 2011; 5: 41–48.
- Thompson M, Ray U, Yu R, et al. Kidney Function as a Determinant of HDL and Triglyceride Concentrations in the Australian Population. *J Clin Med* 2016; 5(3): E35. doi: 10.3390/jcm5030035
- Mikolašević I, Lukenda V, Sladoje-Martinović B, et al. Metabolic complications after solid organ transplantation. *Medicina Fluminensis.* 2014; 50: 61–66.
- Kahwaji JM, Dudek RR. How can we manage hyperlipidemia and avoid rhabdomyolysis in transplant patients? *Perm J.* 2006; 10: 26–28.
- Mesquita J, Varela A, Medina JL. Dyslipidemia in renal disease: causes, consequences and treatment. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57: 440–448.
- Tonelli M, Wanner C. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2014; 160: 182.
- Messow CM, Isles C. Meta-analysis of statins in chronic kidney disease: who benefits? *International Journal of Medicine* 2017; 110(8): 493–500.
- Pfizer: Lipitor prescribing information. Updated March 2015.
- AstraZeneca: Crestor prescribing information. Updated April 2016.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192.
- Abujrad H, Mayne J, Ruzicka M, et al. Chronic kidney disease on hemodialysis is associated with decreased serum PCSK9 levels. *Atherosclerosis* 2014; 233: 123–129.
- Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(23): 2961–2970.
- Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, et al. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation* 2016; 134: 1931–1943.
- Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JACC* 2012; 60(20): 2061–2071.
- Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study Investigators: Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2011; 54: 280–290.
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 1–237.
- Wanner C, Tonelli M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3: 259–305.
- Soohoo M, Maradi H, Obi Y, et al. Statin Therapy Before Transition to End-Stage Renal Disease With Posttranslational Outcomes. *JAMA* 2019; 8: e011869.
- Holdaas H, Fellström B, Jardine AG. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374): 2024–2031.
- Demir M, Lang S, Steffen HM. Nonalcoholic fatty liver disease – current status and future directions. *J Dig Dis* 2015; 16 (10): 541–557.
- Masarone M, Federico A, Abenavoli L, et al. Non-alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9(3): 126–133.
- Zhang QQ, Lu LG. Nonalcoholic fatty liver disease: dyslipidemia, risk for cardiovascular complications, and treatment strategy. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 3(1): 78–84.
- Nikolic D, Katsiki N, Montalto G, Isenovic ER, Mikhailidis DP, Rizzo M. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients* 2013; 5(3): 928–948.
- Ress C, Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (4): 1664–1673.
- Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2015; 65(2015): 1062–1079.
- Stojasavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović L, et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(48) (2014): 18070–18091.
- Lau E, Carvalho D, Freitas P. Gut microbiota: Association with NAFLD and metabolic disturbances *Biomed Res Int.* 2015; 979515. doi 10.1155/2015/979515
- Jaruvongavanich V, Wirunsawanya K, Sanguankee A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification: A systemic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2016; 48: 1410–1417.
- Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: A systematic review. *J Hepatol* 2008; 49(4): 600–607.
- Cai J, Zhang S, Huang W. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(5): 7673–7678.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55(6): 2005–2023.
- Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism* 2016; 65(8): 1109–1123.
- Park H, Shima T, Yamaguchi K, et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; 46(1): 101–107.
- Kamran H, Kupferstein E, Starma P, et al. Statins and New-Onset Diabetes in Cardiovascular and Kidney Disease Cohorts. A Meta-Analysis. *Cardiorenal Med* 2018; 8: 105–112.
- Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin And Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: A post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916–1922.
- Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3846–3852.
- Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015; 63(3): 705–712.
- Kargiotis K, Athyros VG, Gioulema O, et al. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome *World J Gastroenterol* 2015; 21(25): 7860–7868.
- Gandhi N, Lenton R, Bhartia M, et al. Effect of fibrate treatment on liver function tests in patients with the metabolic syndrome. *Springerplus* 2014; 3: 14.
- Fuchs M. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Bile Acid-Activated Farnesoid X Receptor as an Emerging Treatment Target. *J Lipids.* 2012; 2012: 934396.
- Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res* 2017; 38(2): 147–161.
- Bessembinders K, Wielders J, van de Wiel A. Severe Hypertriglyceridemia Influenced by Alcohol (SHIBA). *Alcohol and Alcoholism* 2011; 46(2): 113–116.

Další literatura u autora
a na www.medicinapropaxi.cz