

PORUCHY METABOLIZMU LIPIDŮ A HYPOLIPIDEMICKÁ LÉČBA U NEFROLOGICKÝCH NEMOCNÝCH

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc., MUDr. Dalibor Lecian

Klinika nefrologie TC IKEM a Subkatedra nefrologie IPVZ

Porucha metabolismu lipidů je velmi častá u nemocných s chorobami ledvin. Je zvláště výrazná u nemocných v chronické renální insuficienci, v dialyzačním programu, po transplantaci ledviny a u nemocných s nefrotickým syndromem.

Hyperlipidemie je spojena se zvýšeným rizikem aterosklerotických změn i akcelerovanou progresí chronické renální insuficience a chronické rejekce po transplantaci ledviny.

Účinná léčba statiny významně ovlivňuje prognózu nemocných.

Klíčová slova: hyperlipidemie, renální insuficience, statiny, fibráty.

LIPID METABOLISM DISORDERS AND ITS TREATMENT IN CHRONIC RENAL PATIENTS

Disorders in lipid metabolism are very frequently found in chronic renal patients mainly in chronic renal insufficiency, in dialysis and transplantation and in nephrotic syndrom.

Hyperlipidemia can increase the risk of atherosclerotic changes and accelerated progression of chronic renal insufficiency and chronic transplant rejection.

Effective treatment with statins influences prognosis of the patients.

Key words: hyperlipidemia, renal insufficiency, statins, fibrates.

Úvod

Porucha tukového metabolismu rozvíjející se s progresí chronické renální insuficience byla poprvé popsána již počátkem 19. století. Větší pozornost je věnována této otázce teprve v posledních třech desetiletích s rozvojem dlouhodobé dialyzační a transplantační léčby, ale i dlouhodobého konzervativního léčení. Ukázalo se totiž, že výskyt hyperlipoproteinemie je nejenom spojen s výrazným zvýšením rizika rozvoje aterosklerotických změn, ale může se výrazně podílet i na progresi chronické renální insuficience, stejně i chronické rejekce po transplantaci.

Poruchy lipidového spektra u nemocných bez nefrotického syndromu jsou charakterizovány zvýšenou hodnotou celkových triacylglycerolů (TG), velmi nízkodenzitních lipoproteinů (VLDL) a částečně i nízkodenzitních lipoproteinů (LDL). Vysokodenzitní lipoproteiny (HDL) jsou v séru nízké, stejně jako HDL-cholesterol. Hladina celkového cholesterolu je většinou v mezích normálu či lehce zvýšená a nebývají ani výraznější změny LDL-cholesterolu (8).

Uvedené nálezy se vyskytují u vysokého procenta nemocných (30–70%) a běžně užívaná dialyzační technika tuto poruchu většinou neupravuje. Výhodnější se jeví hemofiltrace. Při neúspěchu dietologického a medikamentózního postupu lze v urgentních situacích použít i kaskádové sekvenční plasmaferezy s imunisorpcí. Naproti tomu, peritoneální dialýza většinou hladiny TG a někdy cholesterolu zvyšuje (dialyzační roztok obsahuje glukózu).

Ani úspěšná transplantace ledviny hyperlipoproteinemii neupraví, často však dochází k vze-

stupu LDL, někdy i VLDL, čímž se mění typ hyperlipoproteinemie – vedle hypertriacylglycerotemie nacházíme často hyperlipidemii kombinovanou. Významnou roli zde hraje přírůstek tělesné hmotnosti, časté poruchy sacharidového metabolismu a dlouhodobá imunosupresivní léčba (cyklosporin A, prednison). Zajímavé je zjištění, že změny lipidového spektra jsou identické bez ohledu na základní ledvinné onemocnění (15).

Ledviny, apoproteiny, triacylglyceroly

Hyperlipoproteinemie se vyskytuje již při snížení glomerulární filtrace pod 60 ml/min (1 ml/s).

Úloha ledvin v mechanismu syntézy či katabolismu lipoproteinů není dosud plně objasněna. Ledviny se podílejí na degradaci řady hormonů, které významně ovlivňují metabolismus (inzulin, glukagon, růstový hormon, adrenalin, parathormon apod.). Experimentální studie ale ukazují, že hyperlipoproteinemie není v korelaci s úbytkem ledvinné tkáně (a tedy snížením metabolické funkce), ale je výsledkem sekundárních biochemických změn souvisejících se snížením exkreční schopnosti ledvin. V poslední době je velká pozornost věnována bílkovinné části lipoproteinové molekuly – **apoproteinům**. Vedle své strukturální úlohy v lipoproteinu ovlivňují významně plazmatické enzymatické aktivity zapojené přes metabolizaci lipoproteinů a ovlivňují vazbu a vychytávání lipoproteinů buněčnými receptory. Apoprotein (apo-) AI, hlavní apoprotein HDL, bývá většinou nacházen v rozmezí normálních hodnot, ale celkový sérový apo-AI (AI + AII) je snížen. Celkový sérový apo-AIV je zvýšený a je detekován v LDL,

ve kterých se normálně nevyskytuje, Apo B je zvýšen v LDL. Apo CII obsažený v cirkulujících HDL a VLDL je výrazně snížen, zatímco obsah Apo CIII v těchto lipoproteinech je zvýšen, takže poměr apo-CII : Apo C-III se snižuje. Apo C-III molekuly obsažené ve VLDL jsou abnormálně bohaté na kyselinu sialovou. Apo D nebyl zachycen v séru nemocných v chronické renální insuficienci, zatímco celkový Apo E byl v séru zvýšen. Obsah Apo E ve VLDL a HDL se u těchto nemocných zvyšuje (8, 15).

Na zvýšené hladině triacylglycerolů se může podílet jak jejich **zvýšená tvorba**, tak především snížené odbourávání. Na základě zjištění těsného vztahu mezi TG v séru a zvýšenou insulinémií nalačno se předpokládá zvýšená syntéza triacylglycerolů v játrech stimulovaná inzulinem. Analogický vliv má zvýšený přísun disacharidů v dietě.

Na hyperlipoproteinemii v chronické renální insuficienci se nepochybně podílí **porušené odbourávání**. Kinetickými studiemi (podání infuze izotopem označeného komplexu molekuly triacylglycerolu) byla prokázána zpomalená metabolická degradace celkových TG. Chylomikrony a VLDL obsahující TG jsou hydrolyzovány lipoproteinovou lipázou, enzymem lokalizovaným v endotelu cév svalů a v tukové tkáni. Lipoproteinová lipáza potřebuje k aktivaci jako kofaktor Apo C-II, zatímco Apo C-III tento enzym inhibuje. Další hydrolyza probíhá v játrech za účasti jaterní lipázy a vzniká LDL. Poruchy metabolismu lipidů u nemocných s nefrotickým syndromem jsou charakterizovány zvýšenou hladinou celkového cholesterolu, LDL a částečně i VLDL lipoproteinů. Hladina HDL i HDL-cholesterolu je

snížená. Triacylglyceroly jsou většinou zvýšeny. Porucha je spojena se zvýšenou syntézou apo-proteinu v játrech při hypalbuminemii. V dalších studiích bylo zjištěno i signifikantní zvýšení lipo-proteinu(a), a to jak u nemocných se sníženou renální funkcí, tak především u nemocných s nefrotickým syndromem, při proteinurii přesahující 2,5 g/24 hod.

Metabolismus mastných kyselin

Koncentrace **volných mastných kyselin** (MK) v plazmě pacientů v chronické renální insuficienci (CHRI) neklesá, což je při snížené aktivitě lipoproteinové lipázy a následného zpomalení uvolňování z VLDL dokladem jejich zpomalené utilizace.

Hypertriacylglycerolemie se připisuje ve značné míře **periferní inzulínorezistenci**, která způsobuje vedle změn v metabolismu sacharidů i změny v metabolismu aminokyselin i lipidů. Nezanedbatelná je i role **parathormonu (PTH)**, který snižuje syntézu inzulínu a účastní se na poruše glukozové tolerance.

Indikace léčby hyperlipoproteinemie a volba léčebného postupu musí zohledňovat různá stadia renální insuficience či způsoby náhrady funkce ledvin. Racionální postup léčení pak může významně zpomalit rozvoj glomerulosklerozy a aterosklerozy u těchto nemocných.

Porucha metabolismu tuků u nemocných s chorobami ledvin je velmi častá. Při podrobnějším vyšetření můžeme téměř u všech pacientů s poklesem glomerulární filtrace pod 70 ml/min (1,17 ml/s) prokázat abnormální složení lipoproteinových částic.

Experimentální studie na zvířatech prokázaly urychlení progresu insuficience ledvin u hypercholesterolemických zvířat a identifikovaly tak hyperlipidemii jako jeden z důležitých faktorů progresu. Řada retrospektivních a prospektivních klinických studií u menších skupin pacientů s chronickými glomerulonefritidami prokázala souvislost mezi hyperlipidemií a progresí renální insuficience.

Experimentální nálezy u zvířat, buněčné kultury a biotický materiál ukazují komplexnější obraz. Mechanizmy při vzniku glomerulosklerozy se dají zčásti srovnat s mechanizmy při vzniku aterosklerozy. Je pravděpodobné, že odlišný stupeň poruchy endoteliálních funkcí, migrace makrofágů do mesangia a intersticia, stimulace receptorů scavengery a receptorů apo-B/E cytokiny, vliv angiotenzinu II a endotelinu se projevují v odlišně postupujícím průběhu renální insuficience (1, 3).

Léčba hyperlipidemie s ohledem na progresi renálního onemocnění

Léčba hyperlipidemie by měla začít úpravou životního stylu, tedy změnou diety a zvýšením

tělesné aktivity. V závislosti na tíži renálního postižení tato opatření zlepší koncentraci triacylglycerolů u více než poloviny pacientů. Při volbě léků pomůže podrobnější zhodnocení lipidového profilu. Nejúčinnějšími léky pro snížení koncentrace LDL cholesterolu jsou statiny. U pacientů s nízkou koncentrací LDL i HDL cholesterolu a hypertriglyceridemií jsou lékem volby fibráty (21).

Přehled farmakoterapie je uveden v tabulce 1.

Pleotropní účinek statinů

Dyslipidemie ovlivňuje další progresi renálního onemocnění a je více vyjádřená u pacientů s proteinurií a nefrotickým syndromem. V glomerulech dochází k influxu makrofágů, zvětšení velikosti glomerulů, expanzi mesangialní matrix, depozici lipidů a tvorbě pěnových buněk. Dochází ke zvýšení exprese kolagenu IV, fibronektinu a lamininu. U těchto pacientů lze tedy příznivý efekt statinů vysvětlit ovlivněním hypercholesterolemie a dalších poruch lipidového metabolismu (1, 5).

Kromě tohoto evidentního mechanismu nefroprotektivního působení statinů však, obdobně jako u kardiovaskulárních onemocnění, přibývá experimentálních i klinických studií popisujících příznivý efekt statinů dříve, než dojde ke snížení koncentrací cholesterolu nebo u stavů s normální koncentrací cholesterolu. Tyto tzv. **pleiotropní účinky**, tj. účinky statinů nezávislé na koncentraci cholesterolu, jsou intenzivně studovány v souvislosti s léčbou kardiovaskulárních onemocnění a přibývá i informací o jejich existenci v nefrologické literatuře (3, 17).

Nefroprotektivní účinky

Usui a kol. na experimentálním modelu diabetu 1. typu u krys navozeném streptozocinem prokázal, že cerivastatin signifikantně snižuje albuminurii, velikost glomerulů, expresi ICAM-1 a pokles krevního tlaku nezávisle na koncentraci cholesterolu (17). Gueler a kol. popisuje snížení postischemického poškození ledvin u ichemicko-reperfučního modelu u krys, terapie statiny snížila elevaci kreatininu o 40%, snížila upregulaci ICAM-1, expresi iNOS, fibronektinu a kolagenu IV (4). Klinické studie shrnuje metaanalýza Frieda a Kasiskeho, jež popisuje nižší pokles glomerulární filtrace a snížení proteinurie při terapii statiny (3). V recentní studii Lee a kol. u nemocných s kontrolovanou hypertenzí, normolipidemií a proteinurií léčených pravastatinem po dobu 6 měsíců prokázali snížení proteinurie o 54% beze změny clearance kreatininu (13). Snížení proteinurie pravastatinem vysvětlují zlepšením tubulární reabsopce a inhibicí renální syntézy endothelinu (1). Obdobně ve studii Bianchi a kol. u 56 pacientů s chronickou glomerulo-

Tabulka 1. Stručný přehled hypolipidemik

Klasifikace hypolipidemik:

1. Léky ovlivňující cholesterol:

statiny (blokují nitrobenčnou syntézu cholesterolu): fluvastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin, cerivastatin
pryskyřice: colestipol, cholestyramin
probuco

2. Léky ovlivňující triacylglyceroly a HDL-cholesterol

fibráty: gemfibrozil, fenofibrát, ciprofibrát, bezafibrát, klofibrát

kyselina nikotinová a její deriváty-acipimox
inhibitory HMG-CoA-reduktázy-statiny

nefritidou léčených atorvastatinem po dobu 12 měsíců došlo ke snížení proteinurie a stupně progresu renálního onemocnění měřenou clearancí kreatininu (1). Data z větších studií však dosud nejsou k dispozici.

Mechanismus působení statinů

Cholesterol, jenž vzniká v každé buňce z acetyl-CoA přes acetoacetyl-CoA na HMG-CoA, je v další cestě metabolizován na kyselinu mevalonátovou. Fosforylací mevalonátu vznikají isopentyl, geranyl a farnesyl pyrofosfát, z nichž vzniká skvalen a cholesterol. Vedlejší cesta syntézy cholesterolu je reakce za vzniku isoprenoidů a ubiquinonu. Statiny inhibují klíčový enzym 3-hydroxy-3-methyl glutaryl-CoA reduktázu nutný k tvorbě kyseliny mevalonátové. Působí však rovněž jako inhibitory farnesylace a geranylace, dějů, jež vedou k syntéze isoprenoidů a ubiquinonu. Inhibice právě těchto reakcí, které jsou nezávislé na vstupní koncentraci cholesterolu, jsou základem pleiotropních účinků statinů. Farnesylované a geranylgeranylované proteiny (isoprenoidy) hrají důležitou úlohu v posttranslační modifikaci malých GTP-proteinů Rho a Ras. Isoprenoidy se vážou hydrofobní skupinou (farnesyl nebo geranylgeranylpyrofosfát) kovalentní vazbou na COOH skupinu Rho/Ras proteinů mechanismem zvaným prenylace. Reakce je katalyzována farnesyltransferázou-1 a geranylgeranyltransferázou-1,2.

Rho a Ras proteiny patří do velké rodiny tzv. G-proteinů, které se účastní časné signální transdukce řady patofyziologicky významných receptorů pro růstové a vasoaktivní faktory. Existují v neaktivním stavu v GDP-vázané podjednotce. Navázáním na isoprenoidy dojde k výměně GDP za GTP, k aktivaci Rho/Ras proteinů, jejich translokaci a ukotvení k buněčné membráně. Tento proces facilituje transdukcí mnoha extracelulárních růstových signálů přes receptory buněčné membrány do buňky. Statiny inhibují prenylace Ras a Rho proteinů snižují geranylgeranylací Rho, membránovou translokaci a vazebnou aktivitu GTP, což vede k akumulaci inaktivních forem těchto proteinů v cytoplazmě endoteliálních buněk a zvýšením

aktivity eNOS, snížení cévního tonu a zlepšení vaskulární funkce.

Další potencionálně vaso- a nefroprotektivní mechanismus působení statinů zjistil Kureishi a kol. (11). Autoři popsali schopnost statinů aktivovat protein kinázu B/Akt (Akt) v endoteliálních buňkách in vitro. Serin-threoninová proteinová Akt je důležitým regulátorem mnoha buněčných procesů zahrnujících buněčný metabolismus a apoptozu. K vlastní aktivaci je zapotřebí aktivace nadřazené fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3-K), jejíž aktivita je potlačována kyselinou mevalonátovou. Snížením koncentrace mevalonátu statiny vede ke zvýšení aktivity PI3-K/Akt. Jednou z důležitých buněčných funkcí Akt v kardiovaskulárním systému včetně renálního řečiště je stimulační fosforylace endoteliální syntetazy oxidu dusnatého (eNOS, NOSIII) jež vede ke zvýšení produkce NO a zlepšení endoteliální funkce.

Protizánětlivé účinky statinů

Zánětlivá odpověď v cévách vede k tvorbě trombů, angiogenezi, ztlustění intimy a ateroskleróze. Dochází k zvýšení prozánětlivých markerů CRP, IL-6, TNF-alfa, MCP-1 a dalších. V časně fázi zánětlivé odpovědi dochází k zvýšené expresi adhezivních molekul na leukocytech a endoteliálních buňkách, které umožňují prvotní uchycení leukocytů a rolování.

Statiny snižují CRP již během 6 týdnů terapie dříve, než dojde k snížení koncentrace cholesterolu. Statiny snižují počet zánětlivých buněk inhibicí sekrece prozánětlivých cytokinů IL-6, IL-8 z aktivovaných makrofágů, inhibují uvolnění chemokinů MCP-1 endoteliálními buňkami, inhibují expresi adhezivních molekul na monocitech a endoteliálních buňkách a inhibují proliferaci hladkých svalových buněk indukci apoptozy. Weitz-Schmidt a spol. ve své práci popsali nové regulační místo $\beta 2$ integrinu (LFA-1) tzv. L-doména, které slouží jako hlavní counterreceptor pro vazbu ICAM-1 k LFA-1 na leukocytech. Statiny inhibují tuto vazbu pravděpodobně inaktivací RhoA (19).

Imunomodulační účinky statinů

Práce Kobashigawy (signifikantní zvýšení 1-ročního přežívání a snížení akutních rejekcí u pacientů léčených pravastatinem u transplantací srdce ve srovnání s placebem) a Wenkeho (podávání simvastatinu vedlo k vyššímu 4-letému přežívání u transplantace srdce) ukazují imunosupresivní efekt podávání statinů u transplantací srdce (10, 20). Studie Kasiskeho a spol. a Holdaase a spol. však u transplantací ledvin rozdíl akutních rejekcí neprokázala (6, 8). Kwak a spol. ve své studii in vitro prokázal, že statiny v přítomnosti INF-gamma inhibují expresi HLA systému antigenů II třídy na makrofázích, endoteliálních buňkách a buňkách hladkého sval-

stva (12). Systém HLA II se uplatňuje při aktivaci T buněk. Expresí antigenů II třídy je regulována transaktivátorem CIITA. Statiny přímo inhibují inducibilní promotor IV transaktivátoru CIITA, a tím inhibují inducibilní expresi antigenů HLA II a podílejí se tak svým imunosupresivním účinkem k redukci buněčné proliferace a diferenciací T buněk (7, 14).

Druhým mechanismem imunomodulačního působení statinů je inhibice vazby beta 2 integrinu LFA-1 (leukocyte function antigen-1) k ICAM-1. LFA-1 je exprimován na povrchu leukocytů v inaktivním stavu. Navázáním LFA-1 na receptor T buněk (TCR) nebo na chemokinový receptor dojde k jeho aktivaci a vazbě k ICAM-1 na povrchu endoteliálních buněk. Statiny se váží na tzv. L-místo LFA-1 a způsobují allosterickou inhibici vazby LFA-1 k ICAM-1. Dá se říci, že statiny dnes existují jako jediné perorální inhibitory LFA-1, což má význam u autoimunitních onemocnění jako psoriáza, revmatoidní artritida, ischemicko/reperfuční poškození a transplantace (2, 16, 18).

Dávkování statinů

Dávkování statinů u nemocných s chorobami ledvin se řídí úrovní renální funkce. U dialyzovaných nemocných je zhruba poloviční, u nemocných v CHRI a po transplantaci je dvoutřetinová (15).

Příklad dávkování statinů ukazuje tabulka 2. Statiny podáváme obvykle večer po jídle, protože maximum endogenní syntézy cholesterolu se odehrává v době spánku (21).

Úprava dávkování se provádí v odstupu alespoň 4 týdnů.

Kombinace statinů s fibráty

Kombinace statinů s fibráty není vhodná u nemocných s chronickým ledvinovým onemocněním, dále u jaterních onemocnění, u neoperativních nemocných, u těžce nemocných, u nemocných léčených cyklosporinem nebo makrolidovými antibiotiky.

Vedlejší a nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se vyskytují u 2–4 % nemocných. Nejčastějšími jsou gastrointestinální potíže (zácpa nebo průjem, flatulence, nauzea, břišní křeče), u některých nemocných může dojít ke zvýšení jaterních enzymů.

Závažnější nežádoucí účinek, naštěstí vzácný, představuje myotoxicita. Zvýšení kreatin-fosfokinázy (CK) či bolest svalů může mít i řadu jiných důvodů – trauma, po těžké práci apod. K diagnóze myopatie a myozitidy se požaduje přítomnost svalové slabosti, difúzní myalgie a výrazné zvýšení (až na desateronásobek) kreatinofosfokinázy. Vyskytuje se u 0,1–0,2 % nemocných a může být provázána horečkou a malátností. Výskyt je vyšší u nemocných léčených

současně cyklosporinem, fibráty, kyselinou nikotinovou či erytromycinem a dále při současném onemocnění jater a i u diabetiků (14, 21).

Progrese myopatie během léčby statiny v rhabdomyolýze je vzácná komplikace; byla však popsána u několika desítek nemocných. Může být provázána akutním selháním ledvin v důsledku myoglobinurie. Myopatie se nevyskytuje jen u ojedinělých nemocných léčených statiny, může k ní dojít i při léčbě fibráty a především při jejich kombinaci.

Snížení koncentrace koenzymu Q může souviset s myotoxickým účinkem statinů, i když tento efekt ve velkých studiích nebyl prokázán. Myotoxicita může být též způsobena interakcí s enzymatickým systémem cytochromu P-450 (CYP-450); tento systém se účastní metabolismu mnoha farmak a nalézá se převážně v hepatocytech. Toxický účinek se může projevit zejména tehdy, pokud se látka metabolizovaná specifickou izoformou CYP-450 podává současně s jinou látkou inhibující stejnou izoformu nebo se stejnou metabolizovanou izoformou CYP-450. CYP-450 3A4 představuje hlavní izoformu metabolismu lovastatinu, simvastatinu a atorvastatinu. Fluvastatin používá jinou izoformu CYP2C9. Výhodou pravastatinu je skutečnost, že není metabolizován cestou CYP-450; přesná metabolická cesta se však ještě diskutuje. Metabolismus fibrátů je komplexní, ale také se připisuje cytochromu CYP-450 3A4. Rhabdomyolýza se však vyskytuje nejčastěji při kombinaci statinů a gemfibrozilu.

Sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice, resiny)

Přerušují enterohepatální cyklus žlučových kyselin, dochází ke zvýšení syntézy žlučových kyselin v játrech a tím klesá obsah cholesterolu v játrech.

Snižují LDL-cholesterol u všech forem hypercholesterolemie, i u jiných forem hypercholesterolemie nereagujících na dietu (zde často postačí nižší, lépe snášené dávky). Nejsou ale vhodné u smíšené hyperlipidemie nebo primární hypertriglyceridemie, poněvadž mohou zvyšovat triglyceridy

HDL-cholesterol se obvykle nemění.

- Kombinace se statiny je vhodná.
- Pokud při léčbě stoupají triglyceridy, je vhodné přidat fibrát.
- Lze je užívat v těhotenství (neresorbují se).
- Lze je podávat dětem.
- U nefrologických nemocných nejsou dostatečné zkušenosti s podáváním delší dobu.

Fibráty

Fibráty aktivují nukleární transkripční faktory, které ovlivňují syntézu několika apolipoproteinů a lipoproteinové lipázy. Zvyšují aktivitu lipoproteinové lipázy a tím dochází k urychlení

Tabulka 2. Dávkování statinů u nefrologických nemocných

Látka	Obvyklá denní dávka
fluvastatin	20–40 mg
lovastatin	20 mg
pravastatin	10–20 mg
simvastatin	10–20 mg
atorvastatin	10–40 mg

Tabulka 3. Dávkování fibrátů u nefrologických nemocných

Látka	Obvyklá denní dávka
fenofibrát	100 – 200 mg
bezafibrát	do 200 mg
gemfibrozil	zvýšené riziko rhabdomyolýzy
cifrofibrát	do 100 mg

katabolizmu VLDL. Zvýšená aktivita lipoproteinové lipázy je patrně také příčinou zvýšeného odbourávání LDL-částic cestou LDL-receptorů. Snižují syntézu VLDL a LDL v játrech, snižují sekreci apolipoproteinu B, vedou ke snížení tvorby VLDL v játrech a vedou ke zvýšenému vylučování cholesterolu do žluče. Zvýšení plazmatické a tkáňové aktivity lipoproteinové lipázy a snížený obsah apoC-III v lipoproteinech bohatých triglyceridy může přispívat k účinku fibrátů. Malé denzní LDL-částice vykazují sníženou afinitu vůči LDL-receptorům. Jejich přeměna na větší LDL-částice důsledkem fibrátů je činí vnímavější pro LDL-receptory. Fibráty zvyšují také významně tvorbu apoA-I a apoA-II v játrech.

Fibráty snižují triglyceridy, zvyšují HDL-cholesterol a lze je použít u mírné až středně závažné hypercholesterolemie. Je třeba monitorovat jaterní testy.

Fibráty jsou lékem volby u hypertriglyceridemie. Ta bývá často provázena nižší hladinou HDL-cholesterolu, malými LDL-částicemi, snáze oxidovatelnými, jevícími větší proaterogenní působení, postprandiální lipemií a zvýšenou hladinou inhibitoru plazminogenu (PAI-1).

Velká studie FIELD u diabetu II. typu s fenofibrátem má prokázat příznivý účinek léčby fenofibrátem u nemocných s NIDDM (21).

Dávkování fibrátů u nefrologických nemocných zachycuje tabulka 3.

Vedlejší a nežádoucí účinky:

- gastrointestinální poruchy (bolesti břicha, průjem, nauzea, porucha funkce jater, zvýšení jaterních enzymů, cholelitiáza)
 - myozitida, myalgie a/nebo zvýšení kreatin-fosfokinázy
 - CNS příznaky – poruchy potence, deprese, ospalost, bolesti hlavy, závratě
 - kožní – dermatitida, vyrážka, vypadávání vlasů.
- Zlepšují účinek antidiabetik a urikosurik.

Kasíske a spol (9) v publikovaných K/DOQI guidelines (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) vypracoval algoritmus postupu léčby u hypolipidemií renálního původu včetně transplantací ledvin. Vychází z nálezů zvýšeného rizika rozvoje aterosklerotických změn, kdy významnou roli hrají chronické zánětlivé změny cévní stěny (především v intimě) spojené se změnami metabolickými (hyperlipidemie, malnutrice, hyperinzulinemie). Nemocní se léčí jako velmi riziková pacient. K/DOQI guidelines jsou v souladu s postupem léčby doporučeným Českou nefrologickou společností.

Literatura

1. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VMA. Controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 565–570.
2. Borghi C, Prandin MG, Costa FV, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 35: 549–555.
3. Fried FL, Orchard JT, Kasíske LB. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney International.* 2001; 59: 260–269.
4. Gueller F, Rong S, Park JK, Fiebeler A, Manne J, Elger M, Mueller DN, Hampich F, Dechend R, Kunter U, Luft FC, Haller H. Postischemic acute renal failure is reduced by short-term statin treatment in a rat model. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2288–2298.
5. Guíjarro C, Kasíske BL, Kim Y, O'Donnell MP, Lee HS, Keane WF. Early glomerular changes in rats with dietary-induced hypercholesterolemia. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26 (1): 152–161.
6. Holdaas H, Jardine AG, Wheeler DC, Brekke IB, Conlon PJ, Fellstrom B, Hammad A, Holme I, Isoniemi H, Moore R, Rowe PA, Sweny P, Talbot DA, Wadstrom J, Ostraat O. Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicenter trial. *Kidney Int.* Nov, 2001; 60 (5): 1990–1997.
7. Jiang J, Sun CW, Alonso-Galicia M, Roman RJ. Lovastatin reduces renal vascular reactivity in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 1998; 11: 1222–1231.
8. Kasíske BL, Heim-Duthov KL, Winter GG, Watschinger B, Germain MJ, Bastani B. The effects of lipid-lowering agents on acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2001; 72 (2): 223–227.
9. Kasíske, et al. Clinical Practice Guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney, Dis* 2003; 41/4, Supl. 3.
10. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *New Engl. J. Med.* 1995; 333: 621–627.
11. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, Sessa WC, Walsh K. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med.* 2000; 6: 1004–1010.
12. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat. Med.* 2000; 6: 1399–1402.
13. Lee TM, Su SF, Tsai CHH. Effect of pravastatin on proteinuria in patients with well-controlled hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 67–73.
14. Omori H, Nagashima H, Tsurumi Y, Takagi A, Ishizuka N, Hagiwara N, Kawana M, Kasanuki H. Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increases vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54: 395–399.
15. Teplan V. Metabolizmus a ledviny. Grada Avicenum 2000: 412 s.
16. Terada Y, Inoshita S, Nakashima O, Yamada T, Kuwahara M, Sasaki S, Marumo F. Lovastatin inhibits mesangial cell proliferation via p27Kip1. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 2235–2243.
17. Usui H, Shikata K, Matsuda M, Okada S, Ogawa D, Yamashita T, Hida K, Satoh M, Wada J, Makino H. HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 265–272.
18. Weis M, Heeschen C, Glassford AJ, Cooke JP. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation* 2002; 105: 739–745.
19. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, Cottens S, Takada Y, Hommel U. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med.* 2002; 7: 687–692.
20. Wenke K, Meiser B, Thierry J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. *Circulation* 1997; 96: 1398–1402.
21. Widimsky J. Léčba dyslipidemie. *Triton* 2002: 190 s.

Tisková zpráva společnosti Lek Pharma, s.r.o.

NOVÁ ŠANCE PRO NEMOCNÉ OHROŽENÉ CHOROBAMI SRDCE A CÉV

LEK, nový člen skupiny Sandoz, získal registraci a uvádí do klinické praxe v České republice nový lék atorvastatin, určený ke snižování koncentrace cholesterolu a registrovaný na základě vlastní klinické studie.

Statiny patří do skupiny hypolipidemik, léků schopných snižovat koncentraci cholesterolu v krvi. Vstoupily do moderní medicíny teprve před necelými dvaceti lety, mají však zcela mimořádný podíl na snižování nemocnosti a úmrtnosti na choroby srdce a cév, především pak na ischemickou chorobu srdeční a její klinické manifestace v podobě anginy pectoris, infarktu myokardu či náhlé koronární smrti.