

Vplyv liečby fibrátmi u pacientov s chronickým obličkovým ochorením a dyslipidémiou

L. Mistríková, A. Dukát, P. Sabaka, D. Baláž, M. Wawruch, J. Gajdošík, M. Zelina, L. Gašpar

Súhrn

U pacientov s chronickým ochorením obličiek je prítomná dyslipidémia charakterizovaná zvýšením hladín triacylglycerolov a znížením hladín HDL-cholesterolu. Liečebné prístupy predstavujú vždy klinický problém a vyžadujú presné hodnotenie profilu riziko/benefit. Jednou z možností je liečba fibrátom alebo derivátmi kyseliny fibroovej, ktoré vedú k lipolyze lipoproteínov (ligandov PPAR α) a up-regulácií katabolického enzýmu lipoproteínovej lipázy. Urýchlenie metabolizmu partikul bohatých na triacylglyceroly (vrátane chylomikrónov a VLDL). Cestou PPAR α dochádza k stimulovaniu ciest reverzného transportu cholesterolu. Takouto liečbou dochádza k zníženiu lačných triacylglycerolov o 15 – 50 % (podľa zákona východiskovej hodnoty), LDL-cholesterolu o 8 % a vzostupu HDL o 9 %. Pri liečbe statínom pridanie fibrátu vedie k zdvojnásobeniu poklesu hladiny triacylglycerolov a znižujú ich koncentráciu v LDL časticiach. Priemerná veľkosť LDL partikul sa liečbou zvyšuje a významne klesá počet a proporcia aterogénnych malých denzných LDL partikul. Medicína dôkazov preukázala, že ak je prítomná významná lačná hypertriacylglycerolémia (> 200 mg/dl) a liečbou fibrátom dôjde k jej dostatočnému poklesu, pokles relatívneho rizika závažných kardiovaskulárnych príhod (vrátane nefatálneho infarktu myokardu) je medzi 27 a 65 %. Naopak, ak sú normálne koncentrácie triacylglycerolov (< 50 mg/dl), ich ďalší pokles nevedie k ovplyvneniu veľkosti LDL partikul, a nie je ani kardiovaskulárny benefit. Fibráty teda predstavujú druholíniovú preventívnu liečbu po statínoch v skupine pacientov s reziduálnym zvýšením non-HDL-cholesterolu a hypertriacylglycerolémiou v bežnej klinickej praxi. Akokoľvek však ich úloha v skupine pacientov s prítomným chronickým ochorením obličiek nebola presne známa.

Kľúčové slová

kardiovaskulárne ochorenia – chronické ochorenie obličiek – liečba – fibráty

Summary

Effect of fibrates treatment in patients with chronic kidney disease and dyslipidaemia. Dyslipidaemia, characterised by the increased triglyceride levels and decreased HDL cholesterol levels, is present in patients with chronic kidney disease. Therapeutic approaches always present clinical problems and require precise evaluation of the risk/benefit profile. One such possibility is the treatment with fibrates or with derivatives of fibrootic acid leading to the lipoprotein lipolysis (PPAR α ligands) and up-regulation of the catabolic enzyme – lipoprotein lipase. Enhancement of the metabolism of triglyceride rich particles (including chylomicrons and VLDL). The reverse cholesterol transport paths are stimulated via PPAR α . This therapy decreases fasting triglycerides by 15–50% (according to the law of initial values), LDL cholesterol by 8%, and increases HDL cholesterol by 9%. With statin therapy the addition of fibrate doubles the reduction of triglyceride levels, and decreases their concentration in LDL particles. The treatment increases the average LDL particle size, and significantly decreases the LDL particle number and the proportion of atherogenic small dense LDL. Evidence-based medicine has proven that if significant fasting hypertriacylglycerolemia (> 200 mg/dl) was present and the fibrate treatment caused its sufficient reduction, the reduction of the relative risk of the serious cardiovascular events (including non-fatal infarct) was in the range of 27 to 65%. On the contrary, if the triacylglycerols concentrations are normal (< 50 mg/dl), their further decrease has no effect on the size of LDL particles, and there is no cardiovascular benefit. Thus, the fibrates represent the second-line preventive treatment after statins, in the patient group with the residual increase of non-HDL cholesterol and hypertriacylglycerolemia in the common clinical practice. However their role was not precisely known in the patients' group with the current kidney disease.

Keywords

cardiovascular diseases – chronic kidney disease – therapy – fibrates

Chronické obličkové ochorenie predstavuje významný podiel súčasnej medicíny vo svete, a to aj vrátane našej oblasti, ktorej proporcia narastá a kde postihuje až 10 – 15 % dospeljej populácie [1,2]. Je definovaná ako pokles glomerulárnej filtrácie pod 60 ml/min/1,73 m², alebo

ak sú prítomné iné znaky poškodenia obličiek, vrátane prítomnej albuminúrie alebo proteinúrie [3]. Toto postihnutie je asociované so zvýšeným rizikom zlyhania obličiek a závažnými kardiovaskulárnymi príhodami [4,5]. Tieto závažné príhody sú vedúcou príčinou úmrtí

v danej skupine pacientov [6,7]. Liečba jednej, alebo oboch týchto jednotiek, má preto zásadný význam pre dlhodobú prognózu a sekundárnu prevenciu danej vysokorizikovej skupiny pacientov [8]. Z medicíny dôkazov vieme, že hypolipidemická [9], antiagregačná [10] a anti-

hypertenzívna (inhibícia RAAS) liečba dokáže spomaliť progresiu obličkového ochorenia [11,12]. Aj keď metaanalýzy, ktoré hodnotili vplyv liečby fibrátmi na kardiovaskulárne príhody v širšej populácii pacientov, ukázali benefit v podskupine s aterogénnou dyslipidémiou (zvýšené hladiny triacylglycerolov a znížené hladiny HDL-cholesterolu), žiadna z outcomových štúdií nemala dostatočnú robusticitu, a tým potrebnú štatistickú silu u podskupiny pacientov s chronickým ochorením obličiek [13]. Kým dyslipidémia je dôležitým rizikovým faktorom progresie obličkového ochorenia, akútny vplyv zvýšenia kreatinémie pri liečbe fibrátmi viedlo k veľkej opatrnosti u pacientov s chronickým obličkovým ochorením. Aj literárne údaje v tejto súvislosti prinášali viaceré rozporuplné údaje s ohľadom na obličkové funkcie [14–16]. V tejto súvislosti bola urobená metaanalýza známych dát z medicíny dôkazov na určenie reálneho stavu vedomostí z údajov MEDLINE, EMBASE a Cochrane (Cochrane library database – central register of controlled trials) [17]. Analyzované boli relevantné fibrátové štúdie od roku 1950 do roku 2012 (klofibrát, klofibrová kyselina, bezafibrát, gemfibrozil, fenofibrát a procetofen), vrátane nepublikovaných údajov z americkej databázy (The US Government's Clinical Trial Database). Výsledky z uvedených štúdií boli publikované medzi rokmi 1992 a 2011 (2 142 článkov, 22 publikovaných v plnom rozsahu) a 8 randomizovaných klinických štúdií a 2 ďalšie štúdie na celkove 16 869 pacientoch s miernym alebo stredne ťažkým chronickým ochorením obličiek. Liečba fibrátmi zlepšila lipidový profil týchto pacientov: znížila hladinu celkového cholesterolu ($-0,32$ mM/l; $p = 0,05$) a triacylglycerolov ($-0,56$ mM/l; $p = 0,03$), ale významne neovplyvnila hladinu LDL-cholesterolu. Zvýšila hladinu HDL-cholesterolu ($+0,06$ mM/l; $p = 0,001$). U pacientov s diabetes mellitus fibráty znížili riziko progresie albuminúrie (RR: 0,86; 95% CI: 0,76 – 0,98; $p = 0,02$). Hladina sérového kreatinínu sa zvýšila pri liečbe fibrátmi ($+33$ mM/l; $p = 0,001$), prerá-

taná hodnota glomerulárnej filtrácie sa znížila ($-2,67$ ml/min/1,73 m²; $p = 0,01$), ale nebol zistený vplyv na riziko konečného štádia obličkového ochorenia (RR: 0,85; 95% CI: 0,49 – 1,49; $p = 0,575$). U pacientov s glomerulárnou filtráciou medzi 30 – 59,9 ml/min/1,73 m² fibráty znížili riziko závažných kardiovaskulárnych príhod (RR: 0,70; 95% CI: 0,54 – 0,89; $p = 0,004$) a kardiovaskulárnej mortality (RR: 0,60; 95% CI: 0,38 – 0,96; $p = 0,03$), neovplyvnila však mortalitu na všetky príčiny, pričom liečba u pacientov s chronickým obličkovým ochorením bola bezpečná. Liečba derivátmi kyseliny fibroovej vedie k sekundárnemu poklesu renálneho prietoku a glomerulárnej filtrácie [18]. Tieto poklesy sú však mierne a sú reverzibilné po vysadení lieku do dvoch týždňov [19]. Tento efekt je daný pre zníženú tvorbu vazodilatačne pôsobiacich renálnych prostaglandínov [20]. Iba celkom nedávno teda bola publikovaná metaanalýza, ktorá sa zamerala na podskupinu pacientov s chronickým obličkovým ochorením [8,17]. Kardiovaskulárny benefit pri 50% poklese triacylglycerolov bol dokázaný aj v tejto skupine pacientov, liečba fibrátmi viedla k štatisticky významnému 30% poklesu nefatálnych, závažných kardiovaskulárnych príhod a 40% poklesu kardiovaskulárnej mortality. Zároveň sa preukázal 14% pokles progresie mikroalbuminúrie pri súčasnom 25% zvýšení sérového kreatinínu, avšak incidencia koncového štádia zlyhania obličiek nebola ovplyvnená (potreba dialýzy a transplantácie obličiek). Výsledky publikovanej metaanalýzy podporujú kardiovaskulárny benefit pri liečbe fibrátmi aj v tejto skupine pacientov pri zvýšených hladinách triacylglycerolov a non-HDL-cholesterolu. Zdá sa teda, že kardio-renálny benefit tejto skupiny liekov je daný poklesom renálneho prietoku a znížením glomerulárnej hyperfiltrácie a mikroalbuminúrie. V klinickej praxi je liečba fibrátmi spojená s dobrou toleranciou hypolipidemickej liečby aj u podskupiny pacientov s chronickým obličkovým ochorením [8]. Na tomto

mieste je potrebné znovu zdôrazniť úlohu liekov antagonizujúcich systém renín-angiotenzín-aldosteron cez zníženie glomerulárnej filtrácie (má protektívny vplyv na progresiu chronického obličkového ochorenia). Kardio-renálny (duálny efekt) hypolipidemickej liečby skupinou fibrátov u pacientov s chronickým obličkovým ochorením sa preto zdá byť perspektívnym.

ZÁVER

Novo publikované údaje a kvantitatívny prehľad v metaanalýze priniesli dva hlavné nálezy:

- údaje ukazujú, že liečba fibrátom znižuje riziko závažných kardiovaskulárnych príhod u pacientov s chronickým obličkovým ochorením, vrátane kardiovaskulárnej mortality;
- liečba fibrátom vedie k akútnemu zníženiu glomerulárnej filtrácie.

Nedávno publikovaná post hoc analýza štúdie FIELD ukázala, že ide o reverzibilný dej a maskuje benefit renálnej protekcie. Toto podporujú aj dôkazy o znížení proteinúrie liečbou fenofibrátom, má duálny efekt: zlepšuje lipidový profil a vedie ku kardiovaskulárnej prevencii u pacientov s chronickým obličkovým ochorením.

Literatúra

- Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1): 1–12.
- Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7 Suppl 2): S131–S138.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1–S266.
- Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(2): F262–F272.
- Rucker D, Tonelli M. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5(5): 287–296.
- Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the athero-

sclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58(1): 293–301.

7. Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 362(1): 56–65.

8. Jun M, Zhu B, Tonelli M et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(20): 2061–2071.

9. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9784): 2181–2192.

10. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(12): 956–965.

11. Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358(9287): 1033–1041.

12. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril,

on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145–153.

13. Schaeffner ES, Kurth T, Curham GC et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(8): 2084–2091.

14. Mänttari M, Tiula E, Alikoski T et al. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995; 26(4): 670–675.

15. Hottelart C, El Esper N, Rose F et al. Fenofibrate increases creatinemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron* 2002; 92(3): 536–541.

16. Brown WV. Expert commentary: the safety of fibrates in lipid-lowering therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99(6A): 19C–21C.

17. McCullough PA, Di Loreto MJ. Fibrates and cardiorenal outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(20): 2072–2073.

18. Sica DA. Fibrate therapy and renal function. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11(5): 338–342.

19. Foucher C, Brugère L, Ansquer JC. Fenofibrate, homocysteine and renal function. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8(5): 589–603.

20. Touyz RM, Schiffrin EL. Peroxisome proliferator-activated receptors in vascular biology-molecular mechanisms and clinical implications. *Vascul Pharmacol* 2006; 45(1): 19–28.

MUDr. Lucia Mistríková¹

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP²

MUDr. Peter Sabaka²

MUDr. Dávid Baláž²

doc. MUDr. Martin Wawruch, PhD.³

prof. MUDr. Ján Gajdošík, CSc.⁴

MUDr. Marian Zelina²

doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.²

¹Klinika kardiochirurgie VÚSCH Košice

²II. interná klinika LF UK a UN Bratislava

³Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK v Bratislave

⁴Neštátna ambulancia v Nových Zámkoch
lkyslanova@vusoch.sk