

PRIMJENA STATINA U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI RADI PREVENCIJE KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

TINA ZAVIDIĆ, BRANIMIR LODETA¹ i ĐINO LOVRINIĆ²

Istarski domovi zdravlja, Pazin, ¹Opća bolnica Varažin, Odjel za urologiju, Varaždin i ²Specijalistička ordinacija opće medicine, Pazin, Hrvatska

Kronična bubrežna bolest (KBB) jedan je od većih javnozdravstvenih problema zbog čestih i ozbiljnih komplikacija. Jednom kad se naruši bubrežna funkcija, neovisno o etiologiji, smanjenje vrijednosti glomerularne filtracije može ubrzati puno čimbenika, među kojima su i arterijska hipertenzija, proteinurija te dislipidemija. Primjena statina široko je prihvaćena u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti u općoj populaciji. Kliničke koristi primjene statina kod bolesnika s KBB su manje jasne. Cilj ovog rada je prikazati lipidni status u bolesnika s KBB te indikacije za liječenje statinima kod takvih bolesnika s ciljem smanjivanja kardiovaskularnog rizika. KBB je dobro poznati nezavisni čimbenik rizika za kardiovaskularne događaje, no stručna društva koja izdaju smjernice razlikuju se u pristupu liječenja dislipidemija. Rezultati pojedinih istraživanja ukazuju na mogućnost da liječenje statinima može usporiti stopu smanjenja bubrežne funkcije u bolesnika s blagim do umjerenim bubrežnim oštećenjem, dok druga istraživanja negiraju takav učinak. Također, bolesnici s KBB su povećanog rizika od nastanka nuspojava, dijelom i zbog smanjenog bubrežnog izlučivanja, polimedikacije te brojnih komorbiditeta. Obiteljski liječnik ima ulogu provođenja preventivnih mjera s naglaskom na značenje ispravnog liječenja bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili šećernom bolesti, koje su najčešći uzroci KBB, te pravodobnog otkrivanja kroničnog bubrežnog zatajenja u početnoj fazi.

Ključne riječi: bubrežna insuficijencija, inhibitori hidroksi-metil-glutaril-CoA reduktaze, kardiovaskularne bolesti

Adresa za dopisivanje: Tina Zavidić, dr. med.
J. Dobrile 1
52 000 Pazin, Hrvatska
E-pošta: tina.zavidic@gmail.com

UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) jedan je od većih javnozdravstvenih problema zbog svoje učestalosti te čestih i ozbiljnih kardiovaskularnih komplikacija. Svjetska prevalencija KBB je oko 8-16 %, s time da se iznad 60. godine života povećava i do 25 % (1). Glavni uzroci su šećerna bolest, odnosno dijabetička nefropatija, arterijska hipertenzija i ateroskleroza (2). Incidencija kardiovaskularnih bolesti je mnogo veća kod bolesnika s KBB nego u općoj populaciji te su kardiovaskularne bolesti postale vodeći uzrok smrti kod bolesnika s KBB (2-4). Vjerojatnost neželjenih kardiovaskularnih događaja povećava se s napredovanjem bubrežnog zatajivanja, tako da je rizik kod bolesnika na hemodijalizi 40-50 puta veći od rizika u općoj populaciji (5). Takvom povećanju rizika doprinosi cijeli niz čimbenika, kao što su veća prevalencija inzulinske rezistencije, veće vrijednosti krvnog tlaka, abnormalnosti u lipidogramu, kalcifikacija krvnih žila, kronična upala, nedostatak redovite tjelesne aktivnosti, direktan

toksičan učinak hemodijalize na miokard te poremećaj neurohormonalne osovine uključujući renin-angiotenzinski sustav (6). Jednom kad se naruši bubrežna funkcija, neovisno o etiologiji, smanjenje vrijednosti glomerularne filtracije može ubrzati puno čimbenika, među kojima su i arterijska hipertenzija, proteinurija te dislipidemija (7). Statini su skupina spojeva koji sprječavaju stvaranje kolesterola u jetri blokirajući enzim 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktazu u sintezi kolesterola. Smanjenu proizvodnju kolesterola jetra nadoknađuje iz krvotoka, što rezultira smanjenom razinom kolesterola u krvi. Primjena statina široko je prihvaćena u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti u općoj populaciji (8). Kliničke koristi primjene statina kod bolesnika s KBB su manje jasne. Također, smjernice stručnih društava ne daju jednake preporuke oko primjene statina u toj skupini bolesnika. Cilj ovog rada je prikazati lipidni status u bolesnika s KBB te indikacije za liječenje statinima kod takvih bolesnika s ciljem smanjivanja kardiovaskularnog rizika.

RASPRAVA

Lipidni status kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Lipidni status bolesnika s KBB obuhvaća kvantitativne i kvalitativne abnormalne vrijednosti koje se pogoršavaju smanjenjem stope glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR), što najviše dolazi do izražaja u terminalnom stadiju KBB (tablica 1). U početnim stadijima KBB specifično je povećanje razina triglicerida u krvi kao i smanjenje razina lipoproteina velike gustoće (engl. *high density lipoprotein* - HDL). Dodatno, kod bolesnika s KBB dolazi do određenih strukturalnih i funkcionalnih promjena u HDL kolesterolu što doprinosi razvoju ateroskleroze (9). Kod bolesnika s KBB, osim smanjene lipoprotein lipaze i hepatičke lipaze, prisutni su i disfunkcionalni receptori za lipoproteine vrlo male gustoće (engl. *very low density lipoprotein* - VLDL) i lipoproteine male gustoće (engl. *low density lipoprotein* - LDL) što vodi akumulaciji VLDL-a, lipoproteina srednje gustoće (engl. *intermediate density lipoprotein* - IDL) i ostacima hilmikrona koji su osjetljivi na oksidaciju te imaju ulogu u patogenezi kardiovaskularnih bolesti (9). Može doći i do razvoja sekundarnog hiperparatiroidizma što utječe na razine lipida u serumu (10). Kod bolesnika na hemodijalizi česte su proaterogene promjene LDL kolesterola, dok je kod bolesnika na peritonejskoj dijalizi prisutna teža dislipidemija, dijelom i zbog same dijalizne otopine (11).

Tablica 1.

Lipidni profil kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

	KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST, STADIJI 1-5. NEOVISNO O DIJALIZI	HEMODIJALIZA	PERITONEJSKA DIJALIZA	TRANSPLANTIRAN BUBREG
UKUPNI KOLESTEROL	normalan ili povećan	normalan ili smanjen	povećan	povećan
TRIGLICERIDI	povećani	povećani	povećani	povećani
LDL KOLESTEROL	normalan, povećan ili smanjen	normalan ili smanjen	povećan	povećani
HDL KOLESTEROL	smanjen	smanjen	smanjen	normalan

Liječenje statinima bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

Postoje proturječni podatci o učinku liječenja statinima na progresiju KBB. Rezultati pojedinih istraživanja ukazuju da liječenje statinima može usporiti stopu smanjenja bubrežne funkcije u bolesnika s blagim do umjerenim bubrežnim oštećenjem, dok druga istraživanja negiraju takav učinak (12–16).

U istraživanju zdravlja liječnika (engl. *Physicians' Health Trial*) tijekom 14 godina praćeno je 4483 naizgled zdravih pojedinaca s vrijednošću kreatinina <1,5 mg/dl (133 μmol/L), odnosno bez zatajenja ili s blagim zatajenjem bubrega te je zaključeno da je dislipidemija značajno povezana s povećanim rizikom od razvoja bubrežnog zatajenja, posebno niske vrijednosti HDL kolesterola (17).

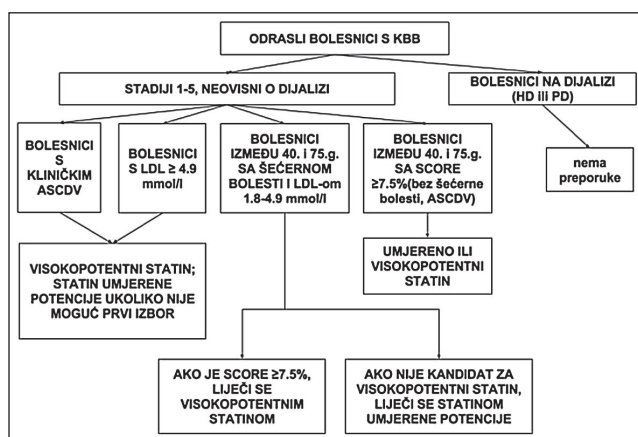
U multicentričnom randomiziranom istraživanju o utjecaju snižavanja lipida na ishod srčane bolesti provedenom u Velikoj Britaniji i Švedskoj (engl. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm* - ASCOT-LLA) (12), randomiziranom, dvostruko slijepom istraživanju o utjecaju statina na snižavanje kolesterola u sekundarnoj prevenciji (engl. *Cholesterol And Recurrent Events* - CARE) (13), velikom randomiziranom istraživanju o utjecaju snižavanja lipida na očuvanje kardiovaskularnog zdravlja (engl. *Heart Protection Study* - HPS) (14) i intervencijskoj studiji o utjecaju liječenja statinima u primarnoj prevenciji na ishod srčanih i cerebrovaskularnih bolesti (engl. *Justification for the Use of statins in primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* - JUPITER) (15), bolesnici liječeni statinima imali su značajno smanjenu učestalost kardiovaskularnih događaja te ukupnu smrtnost. Također, u studiji JUPITER zaključilo se da je liječenje rosuvastatinom u bolesnika s blagom KBB dovelo do značajne redukcije kardiovaskularnih događaja te smanjenja kardiovaskularne i ukupne smrtnosti (15).

Nasuprot tome, intervencijsko istraživanje o utjecaju statina na kardiovaskularne neželjene događaje (engl. *Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Intervention Trial* - PREVEND IT) na 1439 bolesnika s mikroalbuminurijom i eGFR > 60 mL/min/1,73 m², koji su dobivali pravastatin 40 mg ili placebo tijekom 4 godine, nije dokazala značajno smanjenje kardiovaskularnih događaja (16).

Najveća randomizirana kontrolirana studija o utjecaju sniženja lipida kod bolesnika s KBB (engl. *Study of Heart and Renal Protection* - SHARP) pokazala je da liječenje statinima nije smanjilo rizik za oštećenje bubrežne funkcije niti eGFR (18). Nakon 4,9 godina, za sve ispitanike, liječenje simvastatinom ili kombinacijom simvastatin/ezetimib bilo je povezano s trendom smanjenja incidencije aterosklerotskih kardiovaskularnih događaja, ali bez većeg utjecaja na kardiovaskularnu i ukupnu smrtnost (18).

Navaneethan i sur. su u sustavnom preglednom članku, sumirajući rezultate 26 studija, zaključili da liječenje statinima značajno smanjuje kardiovaskularnu i ukupnu smrtnost u bolesnika s KBB neovisnih o dijalizi (19).

KBB je dobro poznati nezavisni čimbenik rizika za kardiovaskularne događaje, no stručna društva koja izdaju smjernice razlikuju se u pristupu liječenja dislipidemija. Smjernice Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za aterosklerozu (engl. *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society - ESC/EAS*) sugeriraju da je sama dijagnoza KBB (definirana kao $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) indikacija za liječenje statinima, budući da se radi o skupini vrlo visokog rizika za razvoj bolesti srca i krvnih žila (20). S druge strane, smjernice Američkog kardiološkog koledža i Američkog udruženja za srce (engl. *American College of Cardiology / American Heart Association - ACC/AHA*) takvu preporuku ne izdaju zbog nedostatka kvalitetnih dokaza iz kliničkih istraživanja (21) (sl. 1.).

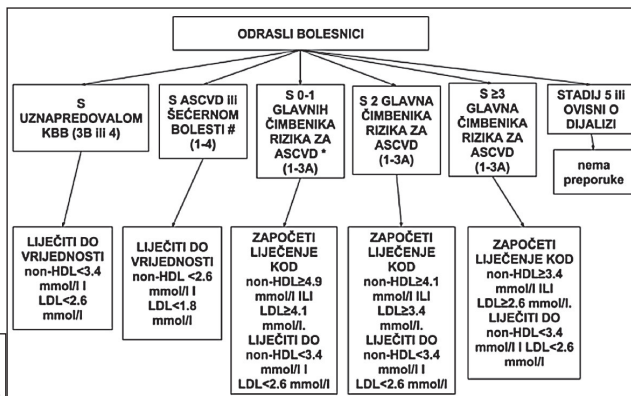


Legenda: KBB – kronična bubrežna bolest; HD – hemodijaliza; PD – peritonejska dijaliza; ASCVD – aterosklerotska kardiovaskularna bolest; LDL – lipoprotein male gustoće; SCORE (engl. *Systematic Coronary Risk Evaluation*) procjena ukupnog kardiovaskularnog rizika

Sl. 1. ACCA/AHA smjernice (*American College of Cardiology/American Heart Association*) (modificirano prema referenci 21)

Smjernice američke Nacionalne udruge za lipide (engl. *National Lipid Association - NLA*) iz 2015. godine preporučuju procjenu kategorije kardiovaskularnog rizika, a zatim liječenje do željenih ciljnih vrijednosti non-HDL (ukupni kolesterol – HDL kolesterol) i LDL kolesterola (sl. 2). Prema NLA smjernicama svi bolesnici sa stadijem bolesti 3B i 4 se smatraju bolesnicima visokog rizika i trebaju biti liječeni statinima do ciljnih vrijednosti non-HDL kolesterola $< 3,4 \text{ mmol/L}$ i LDL kolesterola $< 2,6 \text{ mmol/L}$ (22). NLA smjernice i ACC/AHA smjernice nemaju specifične preporuke za bolesnike na dijalizi zbog nedostatka dokaza koji ukazuju u prilog liječenju statinima (21,22). Nadalje, Smjernice ne razmatraju promjenu načina života kao prigodnu početnu terapiju za odrasle bolesnike s KBB zbog manjka dokaza o učinkovitosti. Australске smjernice o utjecaju sniženja lipida na oštećene bubrege (engl.

Kidney Health Australia – Caring for Australians with Renal Impairment - KHA-CARI) preporučuju liječenje svih bolesnika s blagim i umjerenim KBB sa statinom i kombinacijom statin/ezetimib bez obzira na kardiovaskularni rizik (23).



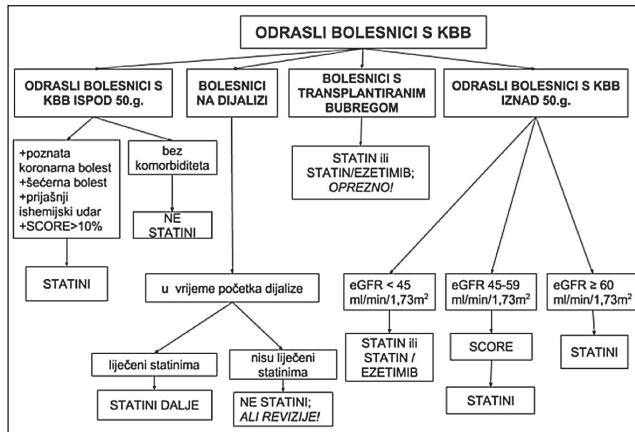
Legenda: KBB – kronična bubrežna bolest; ASCVD – aterosklerotska kardiovaskularna bolest; non-HDL= ukupni kolesterol – HDL kolesterol; LDL – lipoprotein male gustoće; HDL – lipoprotein velike gustoće

šećerna bolest plus ≥ 2 čimbenika rizika za ASCVD ili dokazano oštećenje organa

*dob (muškarci ≥ 45 .g., žene ≥ 55 .g.); pozitivna obiteljska anamneza rane koronarne bolesti (< 55 .g. za muškog rođaka prvog koljena, < 65 . g. za žensku rođakinju prvog koljena); pušenje; arterijska hipertenzija ($RR \geq 140/90 \text{ mm Hg}$ ili liječenje antihipertenzivima); nizak HDL (muškarci $< 1 \text{ mmol/L}$, žene $< 1,3 \text{ mmol/L}$)

Sl. 2. NLA smjernice (*National Lipid Association*) (modificirano prema referenci 22)

Publikacije nekoliko kliničkih studija dovele su do razvijanja organizacije i ažuriranja praktičnih kliničkih smjernica za liječenje dislipidemija u bolesnika s KBB, odnosno smjernica za poboljšanje sveukupnih ishoda kod bubrežnih bolesnika (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes - KDIGO*). Ažurirane smjernice odnose se na sve odrasle i djecu s KBB, uključujući one na dijalizi ili s transplantiranim bubregom, te ističu da liječenje treba biti individualno za svakog bolesnika (24) (sl. 3). Liječenje se odabire s obzirom na dob, procijenjenu stopu glomerularne filtracije te ostale čimbenike kardiovaskularnog rizika (25). Kod bolesnika s KBB ovisnih o dijalizi, KDIGO ne preporučuje započinjanje liječenja statinima ili statin/ezetimibom. Međutim, ne postoji preporuka o prestanku liječenja statinima ili statin/ezetimibom kod bolesnika koji ih već uzimaju (26). Te preporuke dolaze iz nekoliko provedenih studija uključujući njemačko istraživanje bolesnika koji boluju od šećerne bolesti i koji su ovisni o dijalizi (njem. *Die Deutsche Diabetes Dialyse - 4D*), istraživanju o utjecaju liječenja statinima kod bolesnika ovisnih o redovnoj hemodijalizi (engl. *A Study to*



Sl. 3. Smjernice KDIGO (modificirano prema referencama 24 i 25)

Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis - AURORA), te dijela studije SHARP (18,27,28). Sve tri studije nisu pokazale dobrobit od liječenja statinima u smanjenju kardiovaskularnog rizika kod bolesnika na hemodijalizi. U 4D studiji 1255 bolesnika sa šećernom bolesti ovisnih o dijalizi

dobivalo je atorvastatin 20 mg ili placebo tijekom 4 godine, te je primarni ishod bio podjednak u skupini bolesnika liječenih statinom i skupini koja je dobivala placebo (27). Sličan ishod bio je i u studiji AURORA sa 2776 hemodijaliziranih bolesnika koji su dobivali rosuvastatin 10 mg ili placebo tijekom 3,8 godina. Primarni ishod je također bio bez značajnih razlika među skupinama (28). Rezultati pojedinih studija o utjecaju liječenja statinima na kardiovaskularni ishod bolesnika, bubrežnu funkciju te njihovu štetnost prikazani su u tablici 2. Jedine smjernice koje se odnose na bolesnike s transplantiranim bubrežom su KDIGO smjernice, i one preporučuju liječenje statinima svih bolesnika s transplantiranim bubrežom, bez obzira na dob. Preporuke se temelje na istraživanju o utjecaju liječenja statinima kod bolesnika s transplantiranim bubrežom (engl. *Assessment of Lescol in Renal Transplantation - ALERT*), koja je obuhvaćala 2102 bolesnika s transplantiranim bubrežom, u dobi između 30 i 75 godina. Studija je zaključila kako liječenje fluvastatinom smanjuje velike štetne kardiovaskularne događaje i kardiovaskularnu smrtnost, no nema utjecaja na ukupnu smrtnost (29).

Tablica 2.

Prikaz rezultata najvažnijih istraživanja o utjecaju liječenja statinima na kardiovaskularni ishod bolesnika, bubrežnu funkciju te njihovu štetnost (modificirano prema referenci 6)

STUDIJA	INTERVENCIJA	n	STADIJ KBB	UTJECAJ NA KARDIOVASKULARNI ISHOD	UTJECAJ NA BUBREŽNU FUNKCIJU	ŠTETNOST
SHARP	simvastatin 20mg + ezetimib 10mg vs. placebo	9270 (3023 na dijalizi)	svi stadiji (uključujući dijalizirane)	RR 0.74-0.94 za važnije aterosklerotske događaje; bez utjecaja na nefatalni IM te KV mortalitet	bez utjecaja na progresiju bolesti ili porast kreatinina u serumu ili smrtnost	bez razlike u učestalosti CVI, rabdomiolize, hepatitisa, žučnih kamenaca ili karcinoma
4D	atorvastatin 20mg vs. placebo	1255	stadij 5 na HD (šećerna bolest tip 2)	bez utjecaja na kardiovaskularnu smrtnost CVI te na nefatalni IM HR 0.77-1.10	nije primjenjivo	bez razlike u učestalosti rabdomiolize, miopatija, jetrenih poremećaja ili karcinoma; povećana učestalost fatalnih CVI
AURORA	rosuvastatin 10mg vs. placebo	2776	stadij 5 ovisni o hemodijalizi	bez utjecaja na važnije KV događaje HR 0.84-1.11; bez utjecaja na ukupnu smrtnost	nije primjenjivo	bez razlike u učestalosti rabdomiolize, miopatija, jetrenih poremećaja ili karcinoma; povećana učestalost hemoragijskih CVI u skupini šećernih bolesnika
ALERT	fluvastatin vs. placebo	2102	bolesnici s transplantiranim bubrežom	bez razlike u važnijim KV događajima RR 0.6-1.06	bez utjecaja na odbacivanje presatka ili porasta kreatinina u serumu	bez razlike u CVI, rabdomiolizi, jetrenim oštećenjima ili karcinomima
Cochrane meta-analysis	statini vs. placebo ili bez liječenja ili drugi statini	45285 (50 studija)	svi stadiji osim dijaliziranih	RR 0.66-0.79 za važnije KV događaje; RR 0.69-0.91 za ukupnu smrtnost; RR 0.69-0.87 za KV smrtnost	bez utjecaja na klirens kreatinina. blaga do umjerena redukcija proteinurije	bez razlike u rabdomiolizi, jetrenim poremećajima i karcinomima
Meta-analysis. Hou et al.	statini vs. placebo ili uobičajeno liječenje	48429 (31 studija)	svi stadiji uključujući dijalizirane	RR 0.70-0.84 za važnije KV događaje; RR 0.73-0.92 za koronarne događaje; RR 0.84-0.99 za ukupnu i KV smrtnost	bez utjecaja na pad GFR, porast kreatinina u serumu ili terminalni stadij KBB	bez razlike u rabdomiolizi, jetrenim poremećajima ili karcinomima

Kod bolesnika s transplantiranim bubregom često nastaju interakcije lijekova, posebno statina i imunosupresivnih lijekova (ciklosporin, takrolimus). Bolesnicima s transplantiranim bubregom koji ne podnose statine predlaže se liječenje ezetimibom kao drugi izbor (30). Kombinacija statin/ezetimib je također moguća opcija u liječenju, ako ciljna vrijednost nije dostignuta visokim dozama statina zbog nuspojava (24,25,29).

Problemi u liječenju statinima

Bolesnici s KBB su povećanog rizika od nastanka nuspojava dijelom i zbog smanjenog bubrežnog izlučivanja, polimedikacije te brojnih komorbiditeta (26,31). Nuspojave prilikom liječenja statinima su puno rjeđe nego kod ostalih lijekova za snižavanje kolesterola (8,25). Nuspojave liječenja ostalim hipolipemicima, kao što su sekvstranti žučnih kiselina, fibrati, inhibitori apsorpcije kolesterola ili nikotinska kiselina, su češće, ometaju apsorpciju vitamina, interferiraju s drugim lijekovima te stvaraju neugodne gastrointestinalne poremećaje kod bolesnika koji ih koriste. Najvažnija nuspojava statina je miopatija. Puno se rasprava vodilo oko lipofilnih statina i mogućnosti da su kod liječenja njima češće nuspojave nego kod liječenja hidrofilnim statinima, međutim, ispada da prilikom liječenja fluvastatinom bolesnici imaju najmanje mišićnih nuspojava. Liječenje statinima uzrokuje proteinuriju tubularnom inhibicijom aktivnog transporta proteina male molekularne težine i zbog toga postoji velik broj prijava američkom Uredu za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration* - FDA), posebno kod liječenja rosuvastatinom i simvastatinom, no ta proteinurija je benigno stanje (32). Bolesnici s KBB ne trebaju prilagođavati dozu lijeka kod liječenja atorvastatinom i fluvastatinom (33). Prilagodba doze je obavezna kod liječenja drugim statinima u bolesnika s kliničkom kreatinina manjim od 30 mL/min (25). Ako se liječenje provodi drugim statinima osim atorvastatina i fluvastatina, najsigurniji izbor je pravastatin (13). Fibrati se ne bi smjeli uzimati zajedno sa statinima u liječenju bolesnika s KBB zbog češćih nuspojava te mogućnosti pogoršavanja prilikom liječenja već narušene bubrežne funkcije (8,23,25,31).

Više istraživanja pokazalo je da liječenje statinima nema neželjenih učinaka na bubrežnu funkciju (15,16,18,34,35). Nekoliko studija prikazalo je protektivnu ulogu liječenja statinima u usporedbi s placebom (36–38), dok samo jedna studija ukazuje na neželjene učinke na bubrežnu funkciju tijekom liječenja statinima (39).

Usprkos smjernicama i skretanjem pozornosti na problem liječenja statinima kod bolesnika s KBB, prema podatcima registra bolesnika s dislipidemijom (engl. *Patient and Provider Assessment of Lipid Management*

Registry - PALM), statini su i dalje subdozirani kod bolesnika s visokim rizikom. Istraživanje odraslih bolesnika u Sjedinjenim Američkim Državama, koji su imali indikacije za liječenje statinima i imali pristup zdravstvenoj skrbi, potvrđuje da je 74 % bolesnika liječeno statinima, međutim samo 45 % odgovarajućom dozom. Analizirajući indikacije za primarnu i sekundarnu prevenciju, viši postotak subdoziranih bio je u skupini bolesnika liječenih statinima u primarnoj prevenciji (40).

ZAKLJUČAK

Dostupni podatci ukazuju da liječenje statinima kod bolesnika s blažim oblikom bubrežnog zatajivanja ima kardioprotektivni učinak uz malen rizik od neželjenih nuspojava. Međutim, ostaje otvoreno pitanje potrebe liječenja dislipidemija kod bolesnika ovisnih o dijalizi. Osim dislipidemija, kod bolesnika s KBB postoje i mnogi drugi rizični čimbenici za razvoj bolesti srca i krvnih žila čije otkrivanje će u budućnosti omogućiti nove pristupe procjeni rizika i planiranju liječenja.

Obiteljski liječnik ima ulogu provođenja preventivnih mjera, s naglaskom na značenje ispravnog liječenja bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili šećernom bolesti, koje su najčešći uzroci KBB, te pravodobnog otkrivanja kroničnog bubrežnog zatajenja u početnoj fazi.

LITERATURA

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K i sur. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382: 260-72.
2. Pinkau T. How Does Minor Renal Dysfunction Influence Cardiovascular Risk and the Management of Cardiovascular Disease? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 517-23.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
4. Yan Y-L, Qiu B, Wang J i sur. High intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5:e006886.
5. de Jager DJ. Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality Among Patients Starting Dialysis. *JAMA* 2009; 302: 1782-9.
6. Wong MG, Wanner C, Knight J, Perkovic V. Lowering cholesterol in chronic kidney disease: is it safe and effective? *Eur Heart J* 2015; 36: 2988-95.

7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380: 581-90.
8. Pandya V. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. *World J Nephrol* 2015; 4: 8391.
9. Epstein M, Vaziri ND. Statins in the management of dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 214-23.
10. Akmal M, Kasim SE, Soliman AR, Massry SG. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 854-8.
11. Shurraw S, Tonelli M. Statins for treatment of dyslipidemia in chronic kidney disease. *Perit Dial Int* 2006; 26: 523-39.
12. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR i sur. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Drugs* 2004; 64 Suppl 2: 43-60.
13. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G, Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 98-104.
14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
15. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1266-73.
16. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HL i sur. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809-16.
17. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC i sur. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2084-91.
18. Baigent C, Landray MJ, Reith C i sur. 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: 2181-92.
19. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V i sur. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. In: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
20. Catapano AL, Graham I, De Backer G i sur. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Aug 27;
21. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH i sur. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889-934.
22. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC i sur. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 129-69.
23. Palmer SC, Strippoli GFM, Craig JC. KHA-CARI commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Nephrol Carlton Vic* 2014; 19: 663-6.
24. 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.
25. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P i sur. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2015; 65: 354-66.
26. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014; 85: 1303-9.
27. Wanner C, Krane V, März W i sur. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
28. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE i sur. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407.
29. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG i sur. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2003; 361: 2024-31.
30. Abbud-Filho M, Adams PL, Alberú J i sur. A report of the Lisbon Conference on the care of the kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 83: S1-22.
31. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2375-84.
32. Grundy SM. The issue of statin safety: where do we stand? *Circulation* 2005; 111: 3016-9.
33. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med* 2001; 111: 390-400.
34. Lemos PA, Serruys PW, de Feyter P i sur. Long-term fluvastatin reduces the hazardous effect of renal impairment on four-year atherosclerotic outcomes (a LIPS substudy). *Am J Cardiol* 2005; 95: 445-51.

35. Kendrick J, Shlipak MG, Targher G, Cook T, Lindendorf J, Chonchol M. Effect of lovastatin on primary prevention of cardiovascular events in mild CKD and kidney function loss: a post hoc analysis of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2010; 55: 42-9.
36. Nanayakkara PWB, van Guldener C, ter Wee PM i sur. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1262-70.
37. Nakamura H, Mizuno K, Ohashi Y i sur. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2009; 206: 512-7.
38. Koren MJ, Davidson MH, Wilson DJ i sur. Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2009; 53: 741-50.
39. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
40. Navar AM, Wang TY, Goldberg AC i sur. Design and rationale for the Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) registry. *Am Heart J* 2015; 170 :865-71.

SUMMARY

USE OF STATINS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE TO PREVENT CARDIOVASCULAR DISEASE

T. ZAVIDIĆ, B. LODETA¹ and Đ. LOVRINIĆ²

*Health Center of Istria, Pazin, ¹Varaždin General Hospital, Varaždin, and
²Family Practice Dr. Lovrinić, Pazin, Croatia*

Chronic kidney disease (CKD) is one of the leading public health issues due to frequent and serious complications. Once the function of kidneys is disrupted, regardless of etiology, there are numerous factors that can speed up decrease of glomerular filtration rate, including hypertension, proteinuria and dyslipidemia. Statins are widely used in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in general population. Clinical advantages of statins in CKD patients are not as clear. The aim of this paper is to present lipid status in CKD patients and indications for statin therapy with the aim to reduce cardiovascular risk in this group of patients. CKD is a well-known independent risk factor in cardiovascular events, but professional associations issuing guidelines differ in the approach to treatment of dyslipidemia. The results of some studies indicate that treatment with statins may slow down the rate of kidney function reduction in patients with mild to moderate kidney damage, whereas other studies deny this effect. Furthermore, CKD patients have a higher risk of side effects, in part due to the reduced kidney excretion, polypharmacy, and numerous other comorbidities. Family physician has the role of providing preventive measures, with focus on appropriate treatment of patients with hypertension or diabetes, as the most common cause of CKD, and timely detection of CKD in initial stage.

Key words: renal insufficiency, hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, cardiovascular diseases