20. *Waters DW, Lesperance J, Franchetich M i sur.* A controlled clinical trial to assess the effects of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. Circulation 1990;82:1940–53.
21. *Orekhov AN, Tertov VV, Sobenin IA, Akhmedzhanov NM, Pivovarova EM.* Antiatherosclerotic and antiatherogenic effects of a calcium antagonist plus statin combination: amlodipin and lovastatin. Int J Cardiol 1997;62(Suppl 2)S67–S77.
22. *Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflebneul W i sur.* Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatheroslcerotic Therapy (INTACT). Lancet 1990;335:1109–13.
23. *Scroeder JS, Gao SZ, Alderman EL i sur.* A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart transplant recipients. N Engl J Med 1993;328:164–70.
24. *Borhami N, Mercuri M, Borhani P i sur.* Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS): A Randomized Controlled Trial. JAMA 1996;276:785–91.
25. *Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A.* Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000;356:366–72.
26. *Mancia G, Parati G, Hennig M i sur.* Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). J Hypertens 2001;19:1981–9.
27. *Hayek T, Attias J, Smith J, Breslow JL, Keider S.* Antiatherosclerotic and antioxidative effects of captopril in apolipoprotein e-deficient mice. J Cardiol Pharmacol 1998;31:540–4.
28. *Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V i sur.* Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and viramin C (SECURE). Circulation 2001;103:919–25.
29. *Kinoshita M, Shimazu N, Fujita M i sur.* Doxazosin an α-adrenergic antihypertensive agent, decrease serum oxidized LDL. Am J Hypertens 2001;14:267–70.
30. *Stumpe K, Fritschke E, Jorger U i sur.* Superiority of amlodipine over enalpril in reversing carotid artery intima-media thickening in hypertensive patients. Eur Heart J 2002;23: S417.

KRONIČNA BOLEST BUBREGA I STATINI

CHRONIC KIDNEY DISEASE AND STATINS

MIRJANA SABLJAR MATOVINOVIĆ*

Deskriptori: Dislipidemija – komplikacije, farmakoterapija; Kronična bolest bubrega – komplikacije, patofiziologija, farmakoterapija; Kardiovaskularne bolesti – etiologija, prevencija i kontrola; Antilipemici – farmakologija, terapijska upotreba; Progresija bolesti

Sažetak. Dislipidemija i kronična bolest bubrega često se javljaju udružene i neovisni su čimbenici kardiovaskularnog rizika. Osim toga, dislipidemija pridonosi ne samo nastanku već i napredovanju kronične bubrežne bolesti u općoj populaciji, u bolesnika sa šećernom bolesti i onih s različitim bolestima bubrega. Budući da statini smanjuju kardiovaskularni rizik, postavlja se pitanje njihove djelotvornosti u kroničnoj bolesti bubrega. Rezultati dosada provedenih istraživanja s velikim brojem uključenih ispitanika pokazali su da statini sprečavaju nastanak i odgađaju napredovanje oštećenja već postojeće bolesti bubrega, osobito u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega. Statini smanjuju rizik od nastanka kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika s umjerenim i manje u onih s blagim oštećenjem funkcije bubrega, kao i u transplantiranih bolesnika, ali ne smanjuju u bolesnika na hemodijalizi, odnosno u 4. i 5. stadiju oštećenja funkcije bubrega. U tijeku su istraživanja na velikom broju bolesnika koja će vjerojatno dati konačne odgovore na pitanja o djelotvornosti statina u kroničnoj bolesti bubrega.

Descriptors: Dyslipidemias – complications, drug therapy; Kidney failure, chronic – complications, physiopathology, drug therapy; Cardiovascular diseases – etiology, prevention and control; Antilipemic agents – pharmacology, therapeutic use; Disease progression

Summary. Dyslipidemia is a risk factor for de novo occurrence of renal disease in apparently healthy population, and diabetes, and contributes to progressive decline of renal function in diabetic and nondiabetic kidney disease. Chronic kidney disease and dyslipidemia, frequently occurring together, are independent cardiovascular risk factors. There is a strong association between the level of renal insufficiency and cardiovascular disease. According to available evidence, statin therapy may reduce cardiovascular risk in chronic kidney disease as well as modify its course, especially in patients with moderate impairment of renal function. However, all these findings must be examined in large-scale trials in patients with chronic renal disease and different stages of renal insufficiency. There are several on-going trials aimed at determing the role of statin therapy in this specific population, and confirming its efficacy in reducing cardiovascular risk and halting the progression of chronic kidney disease.

Liječ Vjesn 2006;128:345–350

Kronična bolest bubrega i statini

U bolesnika s kroničnom bolesti bubrega dislipidemija se često nalazi. Dislipidemija pridonosi i nastanku i napredovanju kronične bolesti bubrega kako u općoj, zdravoj populaciji bez poznate bolesti bubrega tako i u bolesnika s dija-

* **Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica »Merkur«** (prof. dr. sc. Mirjana Sabljar Matovinović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. M. Sabljar Matovinović, Klinička bolnica »Merkur«, Zajčeva 19, 10 000 Zagreb, e-mail: mirjana.sabljar@kb-merkur.hr, mirjana.sabljar-matovinovic@zg.htnet.hr

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 12. listopada 2006.

betesom. Osim toga, dislipidemija pridonosi napredovanju oštećenja bubrega u osoba s već postojećom bolesti. Kronična bolest bubrega neovisan je čimbenik kardiovaskularnog rizika te poput dislipidemije povećava rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti i smrti to više što je oštećenje bubrega veće i funkcija bubrega lošija. Budući da statini smanjuju rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti i smrti u osoba koje nemaju bubrežnu bolest, postavlja se pitanje postižu li se, i u kojoj mjeri, primjenom statina isti učinci u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega[1] te može li se primjenom statina odgoditi nastanak i napredovanje kronične bolesti bubrega mehanizmima ovisnima i neovisnima o djelovanju na lipide.[2]

Kronična bolest bubrega velik je javnozdravstveni problem. Javlja se češće nego što se to prije mislilo. Na takav zaključak navode podaci o prevalenciji i incidenciji kronične bolesti bubrega iz nekoliko zemalja. Prevalencija kronične bolesti bubrega u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi 11%, što odgovara broju od oko 20 milijuna Amerikanaca odrasle dobi. Od toga prevalencija umjerenog oštećenja funkcije bubrega iznosi 4,2%, odnosno 3,7%.[3,4] Malo je sličnih istraživanja u svijetu koja bi dala podatke za usporedbu. U AusDia istraživanju prevalencija umjerenog oštećenja bubrega još je veća i iznosi oko 11%.[5] U PREVEND istraživanju incidencija umjerenog oštećenja bubrega u Groningenu bila je 4,2% u četiri godine praćenja,[6] 7% u 9 godina u ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities istraživanju[7] te 9,4% u Framingham Offspring istraživanju.[8]

Povezanost između kardiovaskularnih bolesti i oštećenja funkcije bubrega vrlo je velika i može se usporediti s onom u bolesnika s uznapredovalom aterosklerozom ili sa šećernom bolesti. Primjerice, analiza podataka skupljenih u četiri epidemiološka istraživanja (Atherosclerosis Risk in Communities Study, Cardiovascular Health Study, Framingham Heart Study, Framingham Offspring Study) pokazala je da već umjereno oštećenje bubrega nosi 19% dodatnog rizika od pojave kardiovaskularnih bolesti, što daje temelj za zaključak da je kronična bolest bubrega neovisan čimbenik kardiovaskularnog rizika.[9] Takav zaključak odražava se u preporukama K/DOQI (The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) u kojima je kronična bolest bubrega izričito navedena kao neovisan čimbenik rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti.[10] Rizik od nastanka kardiovaskularne bolesti povećava se proporcionalno oštećenju funkcije bubrega te postaje značajan čim se funkcija glomerularne filtracije smanji na <60 ml/min/1,73 m^2 do glomerularne filtracije <15 ml/min/1,73 m^2, kada se eksponencijalno povećava. Naime, u terminalnom zatajivanju bubrega smrt zbog kardiovaskularnih bolesti veća je 5–500 puta.[11,12] Mortalitet u kroničnoj bolesti bubrega osam puta je veći nego što je vjerojatnost početka liječenja bubrežnom nadomjesnom terapijom.[11,13] Nedavno je objavljen vrlo dobar pregled tradicionalnih i novih kardiovaskularnih i bubrežnih čimbenika rizika, u kojem je istaknuto i naglašeno značenje kronične bubrežne bolesti kao čimbenika kardiovaskularnog rizika.[14] Razumljivo je stoga da je jedan od glavnih ciljeva konzervativnog liječenja kronične bubrežne bolesti ne samo usporavanje progresije oštećenja bolesti bubrega već i s tim povezana prevencija kardiovaskularnih bolesti.

Potpuno neovisno o uzroku bolesti bubrega, hipertenzija, proteinurija i dislipidemija ubrzavaju propadanje njegove funkcije povećavajući tako kardiovaskularni rizik. Pritom je hipertenzija glavna preinačiva odrednica kardiovaskularnog rizika. Uspješnim liječenjem hipertenzije, posebice lijekovima koji blokiraju reninsko-angiotenzinski sustav i imaju antiproteinurični učinak, usporava se napredovanje bubrežne bolesti i smanjuje kardiovaskularni rizik. Međutim, usprkos uspješnomu liječenju tlaka i smanjenju proteinurije propadanje funkcije bubrega često se nastavlja i čini se neizbježnim.[15] Iz toga proizlazi da su potrebni drugi načini liječenja kako bi se dodatno usporila ili čak zaustavila progresija oštećenja bubrega.

Dislipidemija je drugi čimbenik koji neovisno ili udružen s hipertenzijom i proteinurijom oštećuje bubreg i njegovu funkciju. Dislipidemija koja se javlja u bolesti bubrega obilježena je povišenom razinom triglicerida i LDL-kolesterola u serumu te sniženom razinom HDL-kolesterola. Izrazito je aterogena te oštećuje bubrege mehanizmom sličnim aterogenezi. Javlja se rano u bolesti bubrega i pogoršava s progresijom oštećenja bubrega

Povezanost između dislipidemije i nastanka kronične bolesti bubrega – podaci iz velikih istraživanja

Povezanost između dislipidemije i kronične bolesti bubrega ispitana je i nađena u nekoliko velikih istraživanja. U Helsinki Heart Study u kojoj je 4081 40–50-godišnji muškarac podijeljen u dvije skupine, od kojih je jedna dobivala gemfibrizol, a druga placebo, nađena je povezanost između smanjenja funkcije bubrega i dislipidemije. Za vrijeme praćenja u obje je skupine zapažen stalni porast kreatinina u serumu od 3%. U ispitanika s povišenim omjerom lipoproteina malene gustoće prema lipoproteinima velike gustoće (>4,4) zabilježeno je brže propadanje funkcije bubrega nego u onih u kojih je taj omjer bio <3,2. Nakon statističke obrade (multiple regresijske analize) utjecaji lipoproteinskog omjera i HDL-kolesterola ostali su značajni.[16] U sklopu ARIC istraživanja analizirana je povezanost između lipida u plazmi i serumskog kreatinina na 12728 ispitanika. Nađeno je da visoka razina triglicerida i niska razina HDL-kolesterola pretkazuju povećani rizik od nastanka oštećenja bubrega.[17] U istraživanju Physician, s Health Study u dva su navrata, 1982. i 1996, analizirani su laboratorijski pokazatelji u populaciji zdravih liječnika. U drugome mjerenju, nakon 14 godina klirens kreatinina se smanjio u 244 muškarca (5,4%), a u 134 (3%) izmjerena je povišena razina kreatinina u serumu (3%). Nađeno je da je vjerojatnost progresije oštećenja bubrega izravno povezana s početnom koncentracijom lipida u krvi.[18]

Učinak statina na bolest bubrega – istraživanja na životinjama

Podaci iz eksperimentalnih pokusa *in vivo* i *in vitro* upućuju na zaključak da liječenje dislipidemije statinima može promijeniti tijek kronične bolesti bubrega. Tako su Zoja i suradnici našli da u štakora s teškim oštećenjem bubrega liječenje inhibitorima konvertaze angiotenzina i simvastatinom smanjuje glomerulosklerozu, oštećenje tubula i upalnu reakciju u intersticiju, dok svaki lijek sam za sebe samo djelomično poboljšava funkciju bubrega.[19] U pokusima na svinjama također je nađeno da se funkcija bubrega popravila nakon primjene simvastatina.[20] Taj je učinak bio neovisan o smanjenju razine kolesterola i prema imunohistokemijskim analizama povezan je s inhibicijom upalnih i oksidativnih procesa, što znači da je simvastatin djelovao mehanizmima neovisnima o učinku na dislipidemiju. Simvastatin primijenjen prije ili u tijeku bolesti smanjio je oštećenje upalne reakcije u nefritisu izazvanom u miševa, ali njegova primjena nije promijenila tijek već postojeće upale bubrega.[21] Teme-

ljem rezultata tih i sličnih pokusa može se zaključiti da su statini korisni u eksperimentalnoj bolesti bubrega, što daje osnovu za pretpostavku o njihovoj djelotvornosti u ljudi koji boluju od kronične bolesti bubrega.

Učinak statina na progresiju kronične bolesti bubrega – istraživanja na ljudima

Prva velika metaanaliza povezanosti antilipemika i progresije bubrežne bolesti objavljena je 2001.[22] Fried i suradnici analizirali su trinaest prospektivnih randomiziranih istraživanja s relativno malim brojem uključenih ispitanika (15–118), praćenih kroz 3–26 mjeseci. Cilj istraživanja bio je ispitati učinak statina (11 istraživanja) odnosno drugih antilipemika na glomerularnu filtraciju i proteinuriju i/ili albuminuriju. Liječenje statinima i drugim antilipemicima dovelo je do statistički značajnog usporavanja smanjenja funkcije bubrega u usporedbi s kontrolnim skupinama. U zaključku se navodi da smanjenje razine lipida može očuvati funkciju glomerularne filtracije i smanjiti proteinuriju u bubrežnih bolesnika. Bianchi i suradnici ispitali su učinak atorvastatina na proteinuriju i progresiju bolesti bubrega.[23] Prema rezultatima tog istraživanja koje je bilo prospektivno, otvoreno i nadzirano placebom, liječenje s 10–40 mg atorvastatina u usporedbi s placebom smanjilo je proteinuriju i progresiju oštećenja funkcije bubrega u 56 bolesnika s kroničnom bolesti bubrega. Prije randomizacije bolesnici su godinu dana liječeni inhibitorima konvertaze angiotenzina ili antagonistima AT1-receptora za angiotenzin II ili kombinacijom obaju lijekova. U skupini liječenih atorvastatinom proteinurija se značajno smanjila s 2,2±0,1 na 1,2±1,0 g/24 sata (p=0.01) u odnosu na statistički neznačajno smanjenje proteinurije u kontrolnoj skupini (2,0±0,1 na 1,8±0,1 g/24 sata; p=NS). Glomerularna filtracija mjerena klirensom kreatinina značajno se smanjila u ispitanika koji nisu dobivali atorvastatin (50±1,9 na 44,2±1,6 ml/min; p=0,01) za razliku od skupine liječene atorvastatinom (51±1,8 na 49,8±1,7; NS).

Sekundarne ili *post-hoc* analize velikih istraživanja sa statinima također govore u prilog pretpostavci o djelotvornosti statina u odgađanju i usporavanju oštećenja bubrega. Primjerice, kreatinin je mjeren u 20536 ispitanika uključenih u Heart Protection Study.[24] U skupini ispitanika koja je dobivala simvastatin kreatinin je bio niži nego u skupini na placebu (p=0,0001). Utjecaj liječenja atorvastatinom na funkciju bubrega u usporedbi s placebom ispitan je u 1600 osoba s koronarnom bolešću i normalnom razinom kreatinina (<115 μmol/L) u GREACE istraživanju – Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation.[25] Prema rezultatima *post-hoc* analize klirens kreatinina u 783 ispitanika liječena atorvastatinom porastao je 12%, dok se za 5,3% smanjio u 703 ispitanika na placebu. Najveći porast klirensa kreatinina nakon 3 godine praćenja izmjeren je u ispitanika koji su na početku istraživanja imali najniži klirens (prosječno oko 61 ml/min).

Dosada najveća *post-hoc* analiza utjecaja statina na funkciju bubrega nazvana »Prospective Pravastatin Pooling Project« objavljena je 2005. Tonelli i suradnici skupili su podatke triju velikih istraživanja, i to WOSCOPS (West Of SCOtland Prevention Study), CARE (Cholesterol And Reccurent Events) i LIPID (Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease), kako bi testirali hipotezu da li pravastatin usporava propadanje funkcije bubrega tijekom pet godina (koliko su istraživanja trajala) u ispitanika s preboljelim akutnim koronarnim sindromom ili u onih u kojih je rizik od koronarne bolesti bio visok, i s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.[26] Sva tri istraživanja imala su sličan plan istraživanja, bila su dvostruko slijepa, randomizirana i uspoređivala su pravastatin 40 mg s placebom tijekom pet godina. Na početku istraživanja najviša vrijednost kreatinina bila je 1,7, 2,5 i 4,5 mg/dl. Primarna mjera ishoda bila je veličina promjene glomerularne filtracije izražena u ml/min/1,73 m^2/godinu. Umjereno oštećenje glomerularne filtracije definirano je kao glomerularna filtracija od 30 do 59,9 ml/min/1,73 m^2/godinu. Na početku istraživanja 3402 od ukupno 18569 ispitanika (18%) imala su umjereno oštećenje funkcije bubrega. U toj se skupini primjenom pravastatina uspio smanjiti gubitak glomerularne filtracije za oko 34%. Međutim, kada se smanjenje izrazi u ml/min/1,73 m^2/godinu, tada ono iznosi samo 0,22 ml/min/1,73 m^2/godinu (95%-tni interval pouzdanosti 0,07–0,37). U ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega na početku istraživanja smanjenje gubitka funkcije bubrega iznosilo je samo 6% odnosno 0,06/ml/min/m^2/godinu. U cijeloj skupini od 18569 ispitanika pravastatin je smanjio gubitak glomerularne filtracije za 8%, što iznosi 0,8 ml/min/1,73 m^2/godinu (95%-tni interval pouzdanosti 0,01–0,15). Istraživači su zaključili da pravastatin, doduše, smanjuje gubitak funkcije bubrega, ali da ipak cilj liječenja simvastatinom bolesnika s preboljelim koronarnim sindromom ili onih s velikim rizikom od koronarne bolesti ostaje smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta.

Učinak statina na kardiovaskularni rizik u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega

Djelovanje statina na kardiovaskularni rizik ispitano je u različitim stadijima bubrežne bolesti. Prema aktualnoj klasifikaciji uobičajeno je dijeliti bolest i oštećenje funkcije bubrega u pet stadija: 1. stadij označava bolest bubrega s normalnom ili povišenom glomerularnom filtracijom GF≥90 ml/min/1,73 m^2; 2. stadij – oštećenje bubrega s blago sniženom GF 60–89 ml/min/1,73 m^2; 3. stadij – umjereno snižena GF 30–59 ml/min/1,73 m^2; 4. stadij – značajno snižena GF 15–29 ml/min/1,73 m^2; 5. stadij – zatajenje bubrega 15 (ili dijaliza).

Učinak statina na kardiovaskularni rizik u kroničnoj bolesti bubrega bez ili s blago oštećenom funkcijom bubrega

U ASCOT-LLA istraživanju[27] u koje su bila uključena 19342 ispitanika s hipertenzijom i s bar tri druga čimbenika rizika od kardiovaskularne bolesti, ispitivan je učinak atorvastatina 10 mg (+ antihipertenzivna terapija) na nesmrtonosni infarkt miokarda uključujući i nijemi infarkt te smrtonosnu koronarnu bolest u usporedbi s placebom (+ odgovarajuća antihipertenzivna terapija). Osim primarnih, ispitane su sekundarne i tercijarne mjere ishoda. Osim što su sve mjere ishoda analizirane u cijeloj skupini ispitanika kao cjelini, još su posebno ispitane u 18 unaprijed određenih specifičnih skupina. Jedna od tih bila je skupina 6517 ispitanika s »renalnom disfunkcijom« definiranom kao patološki nalaz urina ili nešto viša razina kreatinina u serumu. Atorvastatin 10 mg u usporedbi s placebom statistički je značajno smanjio pojavu nesmrtonosnog (uključujući i nijemi infarkt) i smrtonosnog infarkta miokarda u toj skupini ispitanika, drugim riječima atorvastatin je značajno smanjio rizik od pojave primarne mjere ishoda u usporedbi s placebom (N= 60:97; 1,8%:3,0%, HR 0,61, CI 0,44:0,84). Istraživanje je trajalo nešto više od 3 godine, a ne 5 kako je bilo predviđeno.

Naime, učinak atorvastatina bio je toliko značajan da je nadležni odbor za sigurnost preporučio da se istraživanje završi prije predviđenog roka. Od 20536 ispitanika s velikim rizikom od kardiovaskularne bolesti uključenih u Heart Protection Study 1329 je imalo razinu kreatinina u serumu od 110 do 200 mikromola/l. Od tih 1329, 182 u skupini koja je dobivala simvastatin i 268 u skupini na placebu doživjelo je kardiovaskularnu komplikaciju. Nakon statističke obrade nađeno je da je u skupini na simvastatinu rizik od nastanka kardiovaskularnih komplikacija smanjen za oko četvrtine.[28]

Učinak statina na kardiovaskularni rizik u kroničnoj bolesti bubrega s blago ili srednje oštećenom funkcijom bubrega

Tonelli i suradnici na isti su način, kao i u radu u kojem su ispitivali učinak pravastatina na usporavanje progresije oštećenja funkcije bubrega, testirali hipotezu da li liječenje pravastatinom smanjuje kardiovaskularne komplikacije u ispitanika s kroničnom bolesti bubrega.[29] Skupivši podatke 19700 ispitanika iz triju velikih istraživanja (WOSCOPS, CARE i LIPID) u kojima su ispitanici dobivali ili 40 mg pravastatina ili placebo, našli su da je 4491 ispitanik (22,8%) imao kroničnu bolest bubrega s umjerenim oštećenjem funkcije (glomerularna filtracija od 30 do 59,9 ml/min/1,73 m^2). Primarna mjera ishoda bila je vrijeme do infarkta miokarda, koronarna smrt ili perkutana/kirurška revaskularizacija koronarnih arterija. Nakon statističke obrade nađeno je da je primjena pravastatina i u skupini s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i u osoba s normalnom funkcijom bubrega značajno smanjila incidenciju primarne mjere ishoda (13%, 95%-tni interval pouzdanosti 0,68 do 0,86 odnosno 12%, 95%-tni interval pouzdanosti 0,65 do 0,94). Osim toga, primjenom pravastatina u osoba s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega smanjen je ukupni mortalitet za 14% (95%-tni interval pouzdanosti bio je 0,74 do 1,0, p=0,045). Temeljem gore navedene analize autori su zaključili da pravastatin smanjuje incidenciju kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika s koronarnom bolešću ili onih s velikim rizikom od nastanka koronarne bolesti i s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ako se uzme u obzir vrlo velik rizik od kardiovaskularne bolesti koji nosi kronična bolest bubrega, tada je apsolutna korist primjene pravastatina veća u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nego u onih s normalnom funkcijom bubrega.

Učinak statina na kardiovaskularni rizik u kroničnoj bolesti bubrega s jako oštećenom funkcijom bubrega

Malo je podataka o učinku statina na kardiovaskularni rizik u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega 4. ili 5. stupnja. Takvi su bolesnici najčešće iz dva razloga bili isključeni iz velikih istraživanja kojima je cilj bio procijeniti učinak statina na kardiovaskularni rizik. Prvo, zbog bojazni od nuspojava, i drugo, često su ti bolesnici već bili liječeni statinima pa istraživači nisu željeli prekinuti liječenje (što je potrebno za uključenje u istraživanja nadzirana placebom). U kontekstu nedostatka kliničkih podataka valja spomenuti studiju Stegmayra i suradnika iz 2005. g. provedenu na 143 bolesnika podijeljena u 2 skupine, jednu (70 ispitanika) koja je dobivala atorvastatin 10 mg i drugu (73 ispitanika) na placebu.[30] Uključeni ispitanici imali su glomerularnu filtraciju <30 ml/min/1,73 m^2 što se klasificira kao 4. ili 5. stupanj oštećenja funkcije bubrega. Od 143 ispitanika njih 110 liječeno je dijalizom. Vrijeme praćenja bilo je 3 godine. Glavne mjere ishoda bile su: akutni infarkt miokarda, kirurška revaskularizacija ili perkutana transluminalna koronarna angioplastika te smrt iz bilo kojeg uzroka. Zabilježeno je 106 (74%) mjera ishoda, 49 u ispitanika liječenih atorvastatinom i 57 u ispitanika na placebu, od toga 88 u bolesnika liječenih hemodijalizom i 18 u predijalitičkih bolesnika. Postojao je trend prema smanjenju rizika u predijalitičkoj populaciji ispitanika liječenih atorvastatinom. U zaključku autori navode da usprkos sniženju razine LDL-a i ukupnog kolesterola liječenje atorvastatinom nije smanjilo vjerojatnost nastanka kardiovaskularnih bolesti ili smrti u ispitanika s uznapredovalom kroničnom bolesti bubrega.

Učinak statina na kardiovaskularni rizik u bolesnika liječenih hemodijalizom

Spoznaja o djelotvornosti i sigurnosti statina u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti[31] vrlo je dobro poznata i utemeljena na razultatima prospektivnih, randomiziranih istraživanja. Istraživanja takve vrste provedenih na *velikom broju bolesnika liječenih hemodijalizom* do 4D istraživanja nije bilo. Zaključci o djelotvornosti ili nedjelotvornosti statina u bolesnika na hemodijalizi temeljili su se na rezultatima epidemioloških – opservacijskih istraživanja. Rezultati nekih epidemioloških istraživanja u bolesnika liječenih hemodijalizom pokazali su povezanost između *niskog* kolesterola i veće smrtnosti Ta povezanost protumačena je time što malnutricija, sustavna upala i kronična bolest bubrega različitim mehanizmima dovode do smanjenog stvaranja lipoproteina u jetri. S druge strane, U.S. Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave-2 study, opservacijska retrospektivna analiza podataka bolesnika koji se liječe hemodijalizom a čiji su podaci prikupljeni u U.S. Renal Data System Morbidity and Mortality Study, pokazala je da se primjenom statina smanjuje kardijalna smrt u 36% bolesnika na hemodijalizi u usporedbi s onima koji se ne liječe statinima.[32] Prema tim rezultatima primjenom statina smanjuje se ukupna i specifična kardijalna smrtnost u bolesnika liječenih hemodijalizom. Drugim riječima, dostupni podaci postojećih istraživanja nisu odgovorili na pitanje smanjuje li se liječenjem statinima vjerojatnost nastanka kardiovaskularnih bolesti i smrtnost u bolesnika s terminalnim oštećenjem funkcije bubrega liječenih hemodijalizom, dapače, postojeći podaci su oprečni. Stoga su s iznimnim zanimanjem očekivani rezultati 4D istraživanja.

4 D ili Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie[33] istraživanje je provedeno u Njemačkoj u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe hemodijalizom. Potaknuto je od samih istraživača svjesnih dvojbi o učinku statina u populaciji bolesnika na hemodijalizi. To je dvostruko slijepo, randomizirano, prospektivno istraživanje kontrolirano placebom. U istraživanju je sudjelovalo 1255 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji su dobivali ili 20 mg atorvastatina ili placebo. Svrha istraživanja bila je procijeniti korist od statina u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 liječenih hemodijalizom. Smrt zbog srčanih uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda i inzult bili su primarna mjera ishoda. Sekundarne mjere ishoda bile su smrt iz bilo kojeg uzroka te kombinacija svih kardijalnih i cerebrovaskularnih bolesti. U prosječnom vremenu praćenja od 4 godine primarnu mjeru ishoda doživjelo je 469 bolesnika (37%), i to 226 u skupini koja je dobivala atorvastatin i 243 u skupini koja je dobivala placebo (relativni rizik 0,92, 95%-tni interval pouzdanosti 0,77–1,10; p=0,37). Atorvastatin nije imao značajan učinak na pojedinačne komponente primarne mjere ishoda, osim što je relativni rizik od smrtonosnog inzulta u skupini koja je dobi-

vala statin bio čak 2,23 (95%-tni interval pouzdanosti 1,05–3,93; p=0,04). Atorvastatin je smanjio pojavu kombinacije svih kardiovaskularnih komplikacija (relativni rizik 0,82; 95%-tni interval pouzdanosti 0,68–0,99; p=0,03, što je nominalno značajno). Pojava kombinacije svih cerebrovaskularnih komplikacija liječenjem atorvastatinom nije se smanjila (relativni rizik 1,12, 95%-tni interval pouzdanosti 0,81–1,55; p=0,49) niti ukupna smrtnost (relativni rizik 0,93; 95%-tni interval pouzdanosti 0,79–1,08; p=0,33). U zaključku se navodi da liječenje atorvastatinom nije postiglo statistički značajan učinak na kombinaciju kardiovaskularnih mjera ishoda (smrt uzrokovana kardijalnim uzrocima, nesmrtonosni infarkt miokarda i inzult) u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe hemodijalizom ili, drugim riječima, atorvastatinom se nije značajno smanjila pojava kardiovaskularnih komplikacija u ispitivanoj skupini bolesnika. Takav je zaključak potpuno suprotan zaključcima koji su doneseni temeljem analize podataka velikih istraživanja o učinku statina u ispitanika koji nemaju uznapredovalu kroničnu bolest bubrega. Primjerice, prema rezultatima CARDS studije (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) atorvastatin 10 mg vrlo je djelotvoran i siguran u smanjenju rizika od pojave prve kardiovaskularne komplikacije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji nemaju značajno oštećenje funkcije bubrega.[34] U 4D istraživanju učestalost inzulta bila je značajno veća u skupini liječenoj atorvastatinom nego u ispitanika na placebu, što se ne slaže s rezultatima CARDS istraživanja (u skupini liječenih statinom relativni rizik od inzulta bio je 0,52). Razlika u djelotvornosti statina između ispitanika liječenih hemodijalizom i onih sa sačuvanom funkcijom bubrega objašnjava se različitim etiologijom i patogenezom kardijalne smrti u te dvije ispitivane populacije. Naime, u bolesnika na hemodijalizi od svih kardijalnih smrti samo je četvrtina posljedica akutnog infarkta miokarda i većinom je posljedica kardiomiopatije i dekompenzacije srca povezanih više s visokim krvnim tlakom, volumnim opterećenjem i anemijom nego s povišenim kolesterolom.[35] Upravo zbog toga u pokušaju objašnjenja nedjelotvornosti atorvastatina u 4D istraživanju kao glavni uzrok navodi se bitna razlika u patogenezi vaskularnih promjena u bolesnika s terminalnom renalnom insuficijencijom u odnosu na one bez oštećenja funkcije bubrega. Stoga je jedna od glavnih poruka 4D istraživanja da je prekasno započeti liječenje statinom u stadiju terminalne renalne insuficijencije ako se želi spriječiti pojava kardiovaskularnih komplikacija.

Učinak statina na kardiovaskularni rizik i na bubrežne komplikacije u ispitanika s transplantiranim bubregom

Prva sustavna analiza provedena s ciljem da se utvrdi utječe li liječenje statinima na kardiovaskularne i bubrežne komplikacije (odbacivanje transplantiranog bubrega) u ispitanika s transplantiranim bubrezima objavljena je 2004.[36] Ispitani su rezultati trinaest randomiziranih, kontroliranih intervencijskih istraživanja. Izuzevši ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation) istraživanje (2002 ispitanika), broj uključenih ispitanika bio je relativno malen (od 30 do 363). Autori su zaključili da postojeći podaci ne govore u prilog djelotvornosti statina u smanjenju epizoda akutnog odbacivanja bubrega, ali da postoje naznake za povoljan učinak na čimbenike kardiovaskularnog rizika i posljedično pretpostavljeno smanjenje kardiovaskularnih komplikacija. Međutim, prema podacima ALERT istraživanja, dosada najvećeg po broju uključenih transplantiranih ispitanika, primjenom fluvastatina broj koronarnih intervencija i smrtnost općenito nisu se statistički značajno smanjili u odnosu na skupinu na placebu.[37] Ipak u skupini liječenih fluvastatinom u odnosu na skupinu na placebu broj bolesnika umrlih zbog kardijalnih uzroka, kao i broj nesmrtonosnih infarkta miokarda bio je manji (p=0,05). Nije bilo razlika u broju intervencija na koronarnim arterijama. Jedno od objašnjenja za takav rezultat bio je da je broj kardiovaskularnih komplikacija bio premalen u odnosu na očekivani zbog čega planirana statistička obrada nije bila odgovarajuća. Istraživanje je nastavljeno još dvije godine kao ALERT Extension Study.[38] 1962 ispitanika nastavila su s uzimanjem fluvastatina 80 mg. Nakon ukupno 6,7 godina prosječnog vremena praćenja, liječenjem fluvastatinom smanjen je rizik od velikih kardijalnih komplikacija za 21% odnosno 29% za kardijalnu smrt i nesmrtonosni infarkt miokarda. Na osnovi tih rezultata opravdana je primjena fluvastatina s ciljem sprečavanja kardiovaskularnih bolesti u transplantiranih bolesnika. Između skupine liječene fluvastatinom i one na placebu nije bilo razlika u ukupnoj smrtnosti i gubitku transplantiranog bubrega.

Učinak statina na nastanak i progresiju kronične bolesti bubrega i na kardiovaskularne komplikacije u kroničnoj bolesti bubrega

Kao što je već u uvodu spomenuto analiza rezultata gore spomenutih istraživanja trebala bi odgovoriti na dva osnovna pitanja. Prvo, sprečava li se primjenom statina i odgađa nastanak kronične bolesti bubrega i usporuje ili sprečava progresija oštećenja već postojeće bolesti, i drugo, može li se primjenom statina smanjiti rizik od nastanka kardiovaskularnih komplikacija u pojedinim stadijima oštećenja bubrega odnosno u bolesnika liječenih hemodijalizom ili transplantacijom bubrega. Na prvo pitanje odgovor je pozitivan. Podaci više različitih istraživanja govore u prilog djelotvornosti statina u sprečavanju i odgađanju kronične bolesti bubrega, kao i u usporavanju propadanja funkcije bubrega u već postojećoj bolesti. Čini se da je korist od statina veća u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega. U odgovoru na drugo pitanje djelotvornost statina treba posebno analizirati i razmatrati u pojedinim stadijima oštećenja funkcije bubrega. Statini smanjuju rizik od nastanka kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i nešto manje u onih s blagim oštećenjem. Čini se da liječenje statinima ne smanjuje kardiovaskularne komplikacije u bolesnika na hemodijalizi odnosno u 4. ili 5. stadiju oštećenja funkcije bubega. Iz toga proizlazi zaključak da je prekasno *započeti* liječenje statinima u uznapredovalom oštećenju funkcije bubrega te da bolesnike s kroničnom bolesti bubrega i dislipidemijom treba liječiti čim se poremećaj primijeti. Prema raspoloživim podacima u bolesnika s transplantiranim bubrezima i stabilnom funkcijom transplantiranog bubrega liječenje statinima smanjuje kardiovaskularne komplikacije. Drugim riječima ostaje otvoreno pitanje djelotvornosti statina u jako uznapredovaloj kroničnoj bolesti bubrega. Na to pitanje trebali bi odgovoriti rezultati velikih istraživanja koja su u tijeku. To su AURORA – A study to evaluate the Use of Rovastatin in subjects On Regular hemodialysis i SHARP – Study of Heart and Renal Protection.[39,40] U dvostruko slijepom, randomiziranom, prospektivnom, multicentričnom SHARP istraživanju koje je počelo 2003. bit će uključene 3000 ispitanika s terminalnim zatajenjem funkcije bubrega i 6000 s kroničnom bolesti bubrega. Bolesnici će dobivati simvastatin 20 mg i ezetimib 10 mg ili placebo. Mjera ishoda je vrijeme do po-

jave kardiovaskularnih komplikacija. Rezultati se očekuju 2010. U AURORA istraživanje, također započeto 2003, planiraju se uključiti 3000 bolesnika na hemodijalizi. Radi se o dvostruko slijepom, randomiziranom, prospektivnom, multicentričnom istraživanju u kojem će ispitanici dobivati ili rosuvastatin 10 mg ili placebo. Rezultati se očekuju 2008. Na kraju treba istaknuti da je prema rezultatima dosada provedenih istraživanja primjena statina u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega sigurna i ne bilježi se značajno više nuspojava nego u općoj populaciji.

LITERATURA

1. *Kearney PM, Baignet C.* Statins: are any questions unanswered? Curr Opinion Lipidol 2006;17:418–25.
2. *Campese VM, Nadim MK, Epstein M.* Are 3-Hydroxy-methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors Renoprotective? J Am Soc Nephrol 2005; 156,11–7.
3. *Coresh J, Astor BC, Greene T i sur*. Prevalence of chronic kidney disease and decreased renal function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 2003;41:1–12.
4. *Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC i sur.* Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among US adults, 1999–2000. J Am Soc Nephrol 2005;16:180–8.
5. *Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG i sur.* Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. J Am Soc Nephrol 2003;14Suppl2:131–8.
6. *Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege i sur.* PREVEND Study Group. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. Kidney Int 2004;66 Suppl 92:18–21.
7. *Kurella M, Lo JC, Chertow GM.* Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. J Am Soc Nephrol 2005;16:2134–40.
8. *Fox CS, Larson MG, Leip EP i sur.* Predictors of new-onset kidney disease in a community based population. JAMA 2004;291:844–50.
9. *Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG i sur.* Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. J Am Soc Nephrol 2004;15: 1307–15.
10. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;41(Suppl3): S1–S91.
11. *Go AS, Chertow GM, Fan D i sur.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;23;1296–305.
12. *Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.* Epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 1998;9:S16–S23.
13. *Keith D, Nichols GA, Guillon CM i sur.* Longitudinal follow up-and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Ann Intern Med 2004;66:1310–14.
14. *Zoccali C.* Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective. Kidney Int 2006;70:26–33.
15. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR i sur.* Renoprotective effects of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851–60.
16. *Manttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V.* Effects of hypertension and dyslipidaemia on the decline in renal function. Hypertension 1995; 26:670.
17. *Munter P, Coresh J, Clinton Smith J, Eckfeldt J, Klag MJ.* Plasma lipids and the risk of developing renal dysfunction: The atherosclerosis risk in communities study. Kidney Int 2000;58:293–301.
18. *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.
19. *Zoja C.* Effects of combining ACE inhibitor and statin in severe experimental nephropathy. Kidney Int 2002;61:1635–45.
20. *Wilson SH, Chade AR, Feldstein A i sur.* Lipid-lowering-independent effects of simvastatin on the kidney in experimental hypercholesterolaemia. Nephrol Dial Transplant 2003;18:703–9.
21. *Christensen M.* Simvastatin protection against acute immune mediated glomerulonephritis in mice. Kidney Int 2006;69:457–63.
22. *Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL.* For the Lipids and renal disease progression meta-analysis study group. Effects of lipid reduction on the progression of renal disease: A metaanalysis. Kidney Int 2001;59: 260–9.
23. *Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM.* A controlled prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;41:565–70.
24. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 360;7–22.
25. *Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA i sur.* The effects of statins versus untreated dislipidamia on renal function in patients with coronary heart disease. A sugroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. J Clin Pathol 2004;57:728–34.
26. *Tonelli M, Isles Ch, Craven T i sur.* Effects of pravastatin on rate of Kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. Circulation 2005;112:171–8.
27. *Sever PS, Dahlof 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 Outcoms Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2003;361:1149–58.
28. *Collins R, Armitage J, Parish S, i sur.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2005–16.
29. *Tonelli M, Isles Ch, Curhan GC i sur.* Effects of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. Circulation 2004;110:1557–69.
30. *Stegmayr BG.* Low dose atorvastatin in severe chronic kidney disease patients: a randomized, controlled endpoint study. Scand J Urol Nephrol 2005;39:489–97.
31. *Baignet C.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005;366:1267–78.
32. *Selinger SL, Weiss NS, Gillen DL i sur.* HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. Kidney Int 2002;61:297–304.
33. *Wanner Ch, Krane V, Marz W i sur.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005;353: 238–48.
34. *Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN i sur.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomisd placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685–96.
35. *Baignet C, Landray M, Warren M.* Statin therapy in kidney disease populations: potential benefits beyond lipid lowering and the need for clinical trials. Curr Opinion Nephrol Hypertens 2004;13:601–5.
36. *Lentine KL, Brennan DC.* Statin use after renal transplantation: a systematic quality review of trial based evidence. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2378.
37. *Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG i sur.* Effects of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2024–31.
38. *Holdaas H, Fellstrom B, Cole E i sur.* Long-term cardiac outcomer in renal transplant recipients receiving fluvastatin: The ALERT Extension Study. Am J Transplan 2005;5:2929–36.
39. *Fellstrom BC, Holdaas H, Jardine AG.* Why do we need a statin trial in hemodialysis patients? Kidney Int 2003;Suppl 84:204–6.
40. *Baignet C, Landry M.* Study of Heart and Renal Protection (SHARP). Kidney Int 2003; Suppl 84:207–10.