

MANAŽMENT DYSLIPIDÉMIE U PACIENTOV S CHRONICKÝM OBLIČKOVÝM OCHORENÍM

Ľubomíra Fábryová

Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy,

Špecializovaná ambulancia pre poruchy metabolizmu lipidov FNŠP Milosrdní bratia, Bratislava

Pacienti s chronickým obličkovým ochorením majú vyššie riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení, ako aj vyššiu prevalenciu dyslipidémie v porovnaní so všeobecnou populáciou. Z tradičných rizikových faktorov aterosklerózy kľúčovú úlohu zohráva dyslipidémia a to nielen v počiatočných štádiách, ale aj v pokročilých štádiách chronického obličkového ochorenia. Dôležitá je ako identifikácia rizikových pacientov, tak aj včasná liečba dyslipidémie ešte pred rozvojom obličkového zlyhania. Jednou z možností zníženia kardiovaskulárnej mortality je skrining pacientov s chronickým obličkovým ochorením na prítomnosť dyslipidémie s následnou adekvátnou liečbou zodpovedajúcou zaradeniu týchto pacientov do veľmi vysokorizikovej skupiny pre rozvoj kardiovaskulárnych ochorení. Niektorí pacienti s chronickým obličkovým ochorením a dyslipidémiou sú schopní dosiahnuť cieľové hodnoty cholesterolu samotnými zmenami životného štýlu, ale reálne väčšina z nich vyžaduje farmakologickú liečbu.

Kľúčové slová: ateroskleróza, chronické obličkové ochorenie, dyslipidémia, hypolipidemická liečba.

Kľúčové slová MeSH: artérioskleróza – prevencia a kontrola, terapia; choroby obličiek; choroba chronická; hyperlipémia – terapia; látky hypolipemické.

MANAGING DYSLIPIDAEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Patients with chronic kidney disease are at high risk of developing cardiovascular disease and they have a higher prevalence of dyslipidaemias compared to general population. Dyslipidaemia is a major risk factor for atherosclerosis not only in the first stages of chronic renal disease but also in end-stages of renal disease. It is important to identify these patients early and treat their dyslipidaemias intensively before they develop end-stage renal disease. Most patients will require not only lifestyle modification but also lipid-lowering therapy. Patients with chronic kidney disease should be considered as patients at very high risk for cardiovascular disease and treated accordingly.

Key words: atherosclerosis, chronic kidney disease, dyslipidaemia, hypolipidaemic therapy

Key words MeSH: arteriosclerosis – prevention and control, therapy; kidney diseases; chronic disease; hyperlipidemia – therapy; antilipemic agents.

Via pract., 2005, roč. 2 (10): 400–406.

Úvod

Počet pacientov s chronickým obličkovým ochorením sa neustále zvyšuje. Pacienti s chronickým obličkovým ochorením majú vyššie riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení a zvýšená prevalencia ako kardiovaskulárnej morbidity, tak aj mortality je evidentná vo všetkých vekových skupinách (1). Paradoxne sa u väčšiny pacientov s chronickým obličkovým ochorením nerozvinie obličkové zlyhanie, pretože takmer 58% z nich predčasne zomiera na kardiovaskulárne príhody.

Kardiovaskulárne riziko zvyšuje u týchto pacientov prítomnosť tradičných rizikových faktorov (dyslipidémia, diabetes mellitus, arteriálna hypertenzia, vek, obezita, fajčenie) (2). Z tradičných rizikových faktorov aterosklerózy kľúčovú úlohu zohráva dyslipidémia, a to nielen v počiatočných štádiách, ale aj v pokročilých štádiách chronického obličkového ochorenia. Z observačných štúdií vyplýva, že v patogenéze kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s chronickým obličkovým ochorením môžu zohrávať dôležitú úlohu aj tzv. netradičné rizikové faktory (kalcium, fosfor, paratyroidný hormón, homocysteín, systémový zápal,

oxidačný stres, malnutrícia, proteinúria) (3). Riziko kardiovaskulárnych ochorení sa líši v závislosti od typu lipidovej abnormality, cieľovej populácie, príčiny obličkového ochorenia, ako aj od stupňa poklesu glomerulárnej filtrácie (napr. pacienti na hemodialýze majú 10–20 násobne vyššiu kardiovaskulárnu mortalitu v porovnaní so všeobecnou populáciou) (4, 5). Pacienti s chronickým obličkovým ochorením a súčasne už s preexistujúcim kardiovaskulárnym ochorením majú zvýšené riziko rekurentných kardiovaskulárnych príhod.

Jednou z možností zníženia kardiovaskulárnej mortality je skrining pacientov s chronickým obličkovým ochorením na prítomnosť dyslipidémie s následnou adekvátnou liečbou zodpovedajúcou zaradeniu týchto pacientov do veľmi vysokorizikovej skupiny pre rozvoj kardiovaskulárnych ochorení.

Odporúčania NCEP – ATP III (6) sú s minimálnymi výhradami (tabuľka 1) aplikovateľné na pacientov v 1.–4. štádiu chronického obličkového ochorenia. Nové odporúčania K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) sú zamerané na pomoc klinikom v rozhodovaní o manažmente dyslipidémie u pacientov v 5. štádiu chronického obličkového

ochorenia (pacienti s liečbou nahrádzajúcou funkciu obličiek – na hemodialýze, peritoneálnej dialýze alebo po transplantácii obličky) (7, 8). V súčasnosti neexistujú randomizované kontrolované štúdie skúmajúce efekt liečby dyslipidémie na redukcii kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s chronickým obličkovým ochorením. Je možné, že u niektorých subpopulácií pacientov s chronickým obličkovým ochorením dyslipidémia nemusí zohrávať takú kľúčovú úlohu v patogenéze kardiovaskulárnych ochorení ako to pozorujeme vo všeobecnej populácii. Avšak pred získaním výsledkov z takýchto špeciálne dizajnovaných štúdií je možná extrapolácia údajov získaných zo všeobecnej populácie, ako aj údajov od pacientov v 5. štádiu chronického obličkového ochorenia, ktoré poukazujú na efektívnosť a bezpečnosť hypolipidemickú liečbu.

Definícia chronického obličkového ochorenia

V ďalšom texte sa stretne s jednotlivými štádiami chronického obličkového ochorenia, preto považujem za potrebné v krátkosti uviesť ich definíciu podľa NKF K/DOQI (*National Kidney*

Tabuľka 1. Odlíšnosti odporúčaní NCEP ATP-III a NKF K/DOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) pre manažment dyslipidémii u pacientov s chronickým obličkovým ochorením (modifikované podľa citácie 6).

NKF K/DOQI	NCEP ATP III
pacienti s chronickým obličkovým ochorením sú zaradení do kategórie pacientov s veľmi vysokým rizikom	pacienti s chronickým obličkovým ochorením sú manažovaní rovnako ako ostatní pacienti
vyšetrenie lipidového spektra pri objavení sa chronického obličkového ochorenia, pri zmene stavu a ročne	vyšetrenie lipidového spektra každých 5 rokov
hypolipidemická liečba po 3 mesačných režimových a diétnych opatreniach pri hodnotách LDL-C vyšších ako 2,6 mmol/l	hypolipidemická liečba – možnosť voľby pri hodnotách LDL-C 2,6–3,4 mmol/l
pri vysokých hodnotách LDL-C je liekom prvej voľby statín	pri vysokých hodnotách LDL-C je liekom prvej voľby statín, sekvestranty žlčových kyselín, kyselina nikotínová
odporúčanie platí aj pre pacientov mladších ako 20 rokov	odporúčanie neplatí pre pacientov mladších ako 20 rokov
fibráty indikované u pacientov v 5. štádiu chronického obličkového ochorenia TAG > 5,6 TAG > 2,3 a non HDL-C > 3,4 mmol/l pri netolerancii statínov	fibráty kontraindikované u pacientov v 5. štádiu chronického obličkového ochorenia
Gemfibrozil môže byť liekom voľby pri vysokých hodnotách TAG u pacientov s chronickým obličkovým ochorením	nie je špecifikované, ktorý fibrát má byť použitý

Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) (9).

Chronické obličkové ochorenie je definované prinajmenšom trojmesačnou prítomnosťou niektorej z uvádzaných abnormalít:

- Štrukturálne alebo funkčné abnormality obličiek so znížením/alebo bez zníženia glomerulárnej filtrácie (GF). Tieto abnormality sa prezentujú patologickými abnormalitami alebo markermi obličkového poškodenia, vrátane abnormalít krvných alebo močových testov, rádiologických zobrazovacích testov.
- GF < 60 ml/min/1,73 m².

Definovanie 1.–5. štádia chronického obličkového ochorenia je založené na meraní GF (9) (tabuľka 1). Prvé štádium je definované GF ≥ 90 ml/min/1,73 m², s prítomnosťou obličkového poškodenia (pozri definíciu uvedenú vyššie).

2. štádium chronického obličkového ochorenia je definované ako prítomnosť poškodenia obličiek so stredne zníženou GF 60–89 ml/min/1,73 m². Štádium 3–4 sú definované GF od 15–59 ml/min/1,73 m². 5. štádium (obličkové zlyhanie) je definované GF < 15 ml/min/1,73 m² alebo klinickou indikáciou pre náhradu funkciu obličiek (hemodialýzu, peritoneálnu dialýzu alebo transplantáciu).

Prevalencia dyslipidémie pri chronickom obličkovom ochorení

Dyslipidémia sa u pacientov s chronickým obličkovým ochorením vyskytuje veľmi často. Lipidový profil závisí ako od štádia poškodenia obličiek (tabuľka 2), tak aj od stupňa proteínúrie (tabuľka 3). Pacienti s nefrotickým syndrómom majú vyššiu prevalenciu lipidových abnormalít ako pacienti bez prítomnosti nefrotického syndrómu (10).

Tabuľka 2. Štádia chronického obličkového ochorenia (modifikované podľa citácie 9).

Štádium	Označenie	GF	
		ml/min/1,73 m ²	ml/s/1,73 m ²
1.	Obličkové poškodenie s normálnou alebo h GF	> 90	> 1,5
2.	Obličkové poškodenie s mierne iGF	60–89	1–1,49
3.	Stredne závažné i GF	30–59	0,5–0,99
4.	Závažné i GF	15–29	0,25–0,49
5.	Obličkové zlyhanie	< 15 dialýza	< 0,25 dialýza

Tabuľka 3. Lipidové abnormality vo vybraných populáciách (modifikované podľa citácie 10).

	TC > 6,2 mmol/l	LDL-C > 3,4 mmol/l	HDL-C < 0,9 mmol/l	TAG > 2,2 mmol/l
Všeobecná populácia	20 %	40 %	15 %	15 %
Štádium 1 – 4 chronického obličkového ochorenia				
s nefrotickým syndrómom	90 %	85 %	50 %	60 %
Bez nefrotického syndrómu	30 %	10 %	35 %	40 %
Štádium 5 chronického obličkového ochorenia				
Hemodialýza	20 %	30 %	50 %	45 %
Peritoneálna dialýza	25 %	45 %	20 %	50 %

Pred rozvojom chronického obličkového ochorenia bývajú v lipidovom spektre najčastejšie zvýšené hodnoty celkového (TC) a LDL-cholesterolu (LDL-C). Ako sa chronické obličkové ochorenie vyvíja do zlyhania obličiek, prevalencia zvýšeného TC a LDL-C klesá. Aj napriek tomu, že dialyzovaní pacienti majú hladiny LDL-C nižšie ako vo všeobecnej populácii, takmer polovica z nich má LDL-C vyšší ako 2,6 mmol/l a non HDL-cholesterol (non HDL-C) vyšší ako 3,4 mmol/l. U hemodialyzovaných pacientov nachádzame nízke hladiny HDL-cholesterolu (HDL-C) a vyššie hladiny triacylglycerolov (TAG). U týchto pacientov sú prítomné aj iné abnormality lipidového spektra týkajúce sa zvýšených koncentrácií lipoproteínu a/Lp (a), aterogénnych oxidovaných LDL častíc, ako aj abnormalít v zložení jednotlivých lipoproteínov. Pre neskoré štádiá chronického obličkového ochorenia je charakteristický lipidový profil so zvýšenými hodnotami TAG, nízkymi hodnotami HDL-C a relatívne normálnymi hladinami LDL-C (lipidový profil vyskytujúci sa u pacientov s prítomnou inzulínovou rezistenciou – u diabetikov alebo pacientov s metabolickým syndrómom).

U pacientov na peritoneálnej dialýze (PD) sa hodnoty LDL-C vyššie ako 2,6 mmol/l vyskytujú v 70 % a 45 % tejto populácie má hodnoty LDL-C vyššie ako 3,4 mmol/l. Pacienti na PD majú o niečo aterogénnejší lipidový profil (zvýšený LDL-C, zvýšený apo B, prítomnosť oxidovaných LDL častíc, zvýšené TAG a vyššie koncentrácie Lp (a), znížený HDL-C) ako hemodialyzovaní (HD) pacienti. Predpokladá sa, že je to spôsobené takmer univerzálnym používaním peritoneálneho dialyzátu obsahujúceho glukózu, ktorá je absorbovaná cez peritoneálnu membránu.

Po transplantácii obličiek sa so zlepšením renálnych funkcií upravujú aj abnormality lipoproteínov (zvyšuje sa koncentrácia HDL-C, klesá koncentrácia TAG a Lp(a)). Avšak dyslipidémia má vysokú prevalenciu aj u osôb po transplantácii obličky (80 % týchto pacientov má TC vyšší ako 5,2 mmol/l a viac ako 90 % má LDL-C vyšší ako 2,6 mmol/l. Pretrvávanie hypercholesterolemie môže mať viac príčin (zmena diéty – zvýšený príjem tukov a cholesterolu, nárast hmotnosti, glukokortikoidy, cyklosporín, nefrotický syndróm). Hypertriacylglycerolemia môže byť dôsledkom zvýšeného kalorického príjmu s rozvojom obezity, terapie glukokortikoidmi alebo vzniku sekundárneho diabetes mellitus.

Metabolizmus lipidov a lipoproteínov pri chronických obličkových ochoreniach

U chronických obličkových ochorení etiologiu dyslipidémie odrážajú zmeny v profile apolipoproteínov.

Redukcia hladín apo A-I a apo A-II (hoci je zvýšená ich syntéza, v závislosti od poškodenia

glomerulárnej bariéry sa zvyšuje aj ich strata) vedie k zníženej produkcii HDL-C.

Koncentrácia Apo C-III, ktorý výraznou mierou ovplyvňuje metabolizmus ako LDL, tak aj VLDL častíc je zvýšená. Závažnosť dyslipidémie pri chronickom renálnom ochorení ovplyvňuje akumulácia apo B obsahujúcich častíc. Spomalený katabolizmus, ako aj spomalené vychytávanie na TAG bohatých apo B obsahujúcich lipoproteínov (VLDL, IDL, LDL, malých denzných LDL častíc) ovplyvňuje ako redukcia aktivity lipolytických enzýmov, tak aj zvýšená oxidatívna modifikácia (zvýšený oxidačný stres pri chronických renálnych ochoreniach) lipoproteínov zabraňujúca väzbe na patričné receptory a znížené vychytávanie takýchto lipoproteínov z cirkulácie. Ako vidieť, vychytávanie na TAG bohatých apo B obsahujúcich lipoproteínov v pečeni i na periférii ovplyvňujú mnohé mechanizmy, čo vedie k zvýšenej cirkulácii týchto potenciálne aterogénnych lipoproteínov.

V súčasnosti je pozornosť zameraná aj na Lp(a), ktorý je potentným rizikovým faktorom pre rozvoj kardiovaskulárnych komplikácií vo všeobecnej populácii a je zvýšený prakticky pri všetkých chronických ochoreniach obličiek (znížený katabolizmus a zvýšená syntéza). Lp(a) je lipoproteínová častica štruktúrou veľmi podobná LDL časticiam, okrem jednej molekuly apo B-100 má na povrchu naviazaný aj ďalší glykoproteín – apolipoproteín (a), ktorý je štruktúrne homologný s plazminogénom. Lp(a) je preto považovaný za časticu s trombogénnym a aterogénnym potenciálom.

Vzťah medzi hodnotami celkového cholesterolu a mortalitou u pacientov s chronickým obličkovým ochorením

Mnohé epidemiologické, klinické a intervenčné štúdie u pacientov s prítomnou ischemickou chorobou srdca, avšak bez prítomnosti chronického obličkového ochorenia, poukázali na fakt, že zníženie LDL-C približne o 1 mmol/l počas 4–5 rokov redukuje riziko vzniku koronárnej príhody približne o štvrtinu a riziko ischemickej cievnnej mozgovej príhody približne v takom istom rozsahu. Pacienti s chronickým obličkovým ochorením boli z takýchto štúdií všeobecne vylúčení a v súčasnosti máme k dispozícii iba analýzy výsledkov z malých podskupín.

V odbornej literatúre sa môžeme stretnúť s viacerými odôvodneniami, prečo nie je možné interpolovať benefit znižovania cholesterolu z iných populácií na populáciu s chronickým obličkovým ochorením (hemodialyzovaných pacientov).

Jednou z uvádzaných príčin je vzťah medzi hladinami cholesterolu a kardiovaskulárnym rizikom. Prehľad observačných štúdií u hemodialyzovaných pacientov poukazuje na tzv. reverznú epidemiológiu medzi celkovým cholesterolom

a celkovou mortalitou, čo znamená, že nižšie hodnoty cholesterolu sú spojené s vyššou mortalitou.

Analýza dát od 12 000 hemodialyzovaných pacientov poukazuje na to, že pacienti s hodnotami celkového cholesterolu nižšími ako 2,6 mmol/l mali štvornásobne vyššie riziko úmrtia ako pacienti s celkovým cholesterolom medzi 5,2–6,5 mmol/l (11). Desaťročná prospektívna japonská štúdia sledovala vzťah hodnôt cholesterolu k celkovej mortalite u 1 167 chronicky hemodialyzovaných pacientov. Hypocholesterolémia (marker malnutricie a zápalu) bola asociovaná so signifikantne vyššou celkovou mortalitou, úzko korelovala s nízkymi hodnotami albumínu a vysokými hodnotami C-reaktívneho proteínu (CRP) (12). Tento fenomén sa vysvetľuje prítomnosťou malnutricie a ostatných chronických ochorení znižujúcich hladinu celkového cholesterolu a nezávisle zvyšujúcich riziko úmrtia. Pokiaľ boli zo štatistickej analýzy vyradení pacienti so zníženými hodnotami sérového albumínu, boli zvýšené hodnoty celkového cholesterolu silným prediktorom kardiovaskulárneho úmrtia. V ďalšej štúdií u hemodialyzovaných pacientov bez prítomnosti markerov zápalu a malnutricie boli zvýšeného hodnoty celkového cholesterolu spojené so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych príhod (13).

Je nutné konštatovať, že vzťah medzi hodnotami celkového cholesterolu a mortalitou je u pacientov s chronickým obličkovým ochorením komplexnejší. Inverzná asociácia hladín celkového cholesterolu a mortality u dialyzovaných pacientov vyplýva skôr zo systémového zápalu a malnutricie ako protektívneho efektu vyšších hladín celkového cholesterolu. Tieto závery podporujú liečbu hypercholesterolémie u dialyzovaných pacientov.

Druhou uvádzanou príčinou je fakt, že približne jedna štvrtina pacientov s chronickým obličkovým ochorením zomiera na akútny infarkt myokardu (závislosť na hladine cholesterolu), zatiaľ čo ďalšími príčinami úmrtia je napr. zástava srdca, arytmie alebo zlyhanie srdca (nemusia byť závislé na hladine cholesterolu).

Klinické štúdie zamerané na ovplyvnenie dyslipidémie v populácii s chronickým obličkovým ochorením

Klinické randomizované štúdie v uvedenej populácii pacientov (ukončené alebo práve prebiehajúce) majú za úlohu zodpovedať kľúčové otázky týkajúce sa efektívnosti a bezpečnosti hypolipidemickej liečby, vzťahu ovplyvnenia dyslipidémie ku zníženiu kardiovaskulárnej morbidity a mortality, ako aj k pleiotropnému efektu hypolipidemickej liečby (protizápalový efekt a efekt na redukciu progresie obličkového ochorenia).

Najviac údajov z klinických štúdií existuje o **efektívnosti a bezpečnosti hypolipidemickej**

kej liečby u pacientov s chronickým obličkovým ochorením.

U 177 pacientov s kontinuálnou ambulatnou peritoneálnou dialýzou (CAPD) po 16 týždňovom užívaní *atorvastatínu* došlo k signifikantnej redukcii LDL-C a TAG, ako aj k signifikantnému vzostupu HDL-C oproti placebovej skupine (14). Podobné výsledky boli aj v 4-mesačnej štúdií s atorvastatínom u 29 hypercholesterolemických pacientov na PD (15) a taktiež v 24-týždňovej randomizovanej štúdií s podávaním 10 mg *simvastatínu* u pacientov na CAPD (16). Randomizované štúdie s atorvastatínom a simvastatínom potvrdili signifikantne významnú redukciu LDL-C u hemodialyzovaných pacientov (16, 17, 18, 19).

Veľmi dobre je preštudovaný vzťah hypolipidemickej liečby u pacientov po transplantácii obličky. Okrem veľkého počtu malých štúdií (20, 21, 22) máme k dispozícii výsledky veľkej randomizovanej placebo kontrolovanej štúdie **ALERT** (*The Assessment of Lescol in Renal Transplantation*), v ktorej u pacientov po transplantácii obličky po podávaní *fluvastatínu* od 40 do 80 mg denne došlo k 32 % redukcii LDL-C oproti placebovej skupine (23).

Ďalšou veľmi dôležitou otázkou je, či **ovplyvnenie dyslipidémie u pacientov s chronickým obličkovým ochorením vedie k poklesu kardiovaskulárnej morbidity a mortality**.

U pacientov v 2.–4. štádiu chronického obličkového ochorenia máme k dispozícii údaje z post hoc analýzy štúdie **CARE** (*The Cholesterol and Recurrent Events Study*). U 1 711 pacientov s hodnotami klírensu kreatinínu < 75 ml/min bol zaznamenaný 28% pokles výskytu infarktu myokardu a fatálnych kardiovaskulárnych príhod v skupine liečenej *pravastatínom* pri štatisticky nevýznamnej zmene celkovej mortality (24). V tomto roku boli publikované výsledky podštúdie **LIPS** (*Lescol Intervention Prevention Study*), v ktorej bolo zaradených 1 558 pacientov s kompletnými údajmi klírensu kreatinínu (vylúčení pacienti s chronickým obličkovým ochorením v 3.–5. štádiu). Výsledky podštúdie poukázali na fakt, že pacienti s mierne zhoršenými obličkovými funkciami majú zvýšené riziko dlhodobých komplikácií po primárnej koronárnej intervencii. Dlhodobá liečba fluvastatínom odstránila rizikový vplyv zhoršených obličkových funkcií na koronárne príhody (25).

Limitované dáta pochádzajú z observačnej štúdie porovnávajúcej skupinu 362 hemodialyzovaných pacientov na liečbe statínmi so skupinou 3 345 hemodialyzovaných pacientov bez terapie statínmi. Výsledky tejto štúdie poukázali na vzťah medzi použitím hypolipidemickej liečby a redukciiu kardiovaskulárnej mortality iba u pacientov s preexistujúcim kardiovaskulárnym ochorením (26).

DOPPS I (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study I*) – veľká prospektívna, longitúdinalná a observačná štúdia u 7 365 hemo-

dialyzovaných pacientov bola zameraná na vzťah medzi preskripciou statínov a redukcio mortality. Napriek vysokej prevalencii kardiovaskulárnych rizikových faktorov statíny boli preskribované u 11,8% hemodialyzovaných pacientov (až 81,2% lekárov predpisovalo statíny u menej ako 20% HD pacientov). Liečba statínmi viedla k 31% zníženiu relatívneho rizika úmrtia ($p < 0,0001$), k 23% zníženiu rizika kardiovaskulárnej mortality ($p = 0,03$) a k 44% zníženiu rizika nekardiovaskulárnej mortality ($p < 0,0001$) (27).

Najnovšie údaje máme k dispozícii zo **4D** (*Deutsche Diabetes Dialyse Studie*) štúdie (randomizovaná, placebo kontrolovaná štúdia u 1 255 diabetikov 2. typu na chronickej hemodialýze), ktorej výsledky budú čoskoro publikované (28). Z týchto pacientov bolo 619 liečených 20 mg atorvastatínu počas 4 rokov. Liečba statínom bola bezpečná a viedla k 42% redukcii LDL-C. Napriek tomu došlo iba k štatisticky nevýznamnej 8% redukcii kombinovaného endpointu (kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu, fatálnej a nefatálnej náhlej cievnej mozgovej príhody) (28). Tieto údaje sú v kontraste s výsledkami recentne publikovanej štúdie **CARDS** (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), v ktorej podávanie atorvastatínu viedlo k 36% redukcii akútnych koronárnych príhod, k 31% redukcii koronárnych revaskularizácií, k 48% redukcii náhlych cievnych mozgových príhod a k 27% poklesu kardiovaskulárnej mortality (29). Negatívne výsledky 4D štúdie môžu byť podľa vysvetlenia investigátorov spôsobené významnejšie rozvinutým kardiovaskulárnym ochorením u chronicky hemodialyzovaných diabetikov, a zároveň tým, že terapia statínom bola indikovaná veľmi neskoro. V každom prípade z týchto záverov vyplývajú podnety pre ďalšie štúdie zamerané na otázku, či je rozdiel medzi efektom statínovej liečby u chronicky hemodialyzovaných diabetikov a nediabetikov.

Odpoveď na klinickú hodnotu použitia statínov v tejto vysokorizikovej skupine pacientov by mali poskytnúť prebiehajúce štúdie.

Aurora (*A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects On Regular Hemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events*) je placebo kontrolovaná dvojito zaslepená štúdia s rosuvastatínom u HD pacientov. Začala v roku 2003 v 20 krajinách Európy, Severnej Ameriky a Austrálie, zahrnutých je do nej približne 3 000 hemodialyzovaných mužov a žien vo veku 50–80 rokov nezávisle od anamnézy predchádzajúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Cieľom je získanie údajov o celkovej mortalite a kardiovaskulárnych príhodách, ale aj efekte rosuvastatínu na lipoproteínové frakcie, zápalové markery, endotelovú dysfunkciu, oxidačný stres, oxidáciu lipoproteínov a zápalovú aktivitu (30).

Štúdia **SHARP** (*The Study of Heart and Renal Protection*) je zameraná na potvrdenie

efektu kombinovanej hypolipidemickej liečby (*simvastatin* a *ezetimibe*) približne u 9 000 pacientov s chronickým obličkovým ochorením (6 000 predialyzovaných a 3 000 dialyzovaných) na kardiovaskulárne príhody, ako aj progresiu chronického obličkového ochorenia (31). Iniciácii tejto veľkej štúdie predchádzajú menšie pilotné štúdie. **UK-HARP-I** (*UK-Heart and Renal Protection-I*) poukázala na fakt, že alokácia na ročnú liečbu 20 mg simvastatínom u pacientov s chronickým renálnym ochorením (242 predialyzovaných s hodnotami kreatinínu $> 150 \mu\text{mol/l}$, 73 na HD alebo PD, 133 s funkčným transplantátom obličky) nebola asociovaná so zvýšeným rizikom zvýšenia pečenej transamináz, zvýšenia aktivity kreatinfosfokinázy (CPK) alebo myopatie. **UK-HARP-II** (*UK-Heart and Renal Protection-II*) porovnáva ezetimibe/simvastatín vs. simvastatín (20 mg denne) počas 6 mesiacov u pacientov s chronickým obličkovým ochorením. Prvé výsledky indikujú, že kombinácia je veľmi dobre tolerovaná a dosahovanie poklesu LDL-C je rovnaké ako v skupine pacientov bez chronického obličkového ochorenia.

U transplantovaných pacientov máme k dispozícii výsledky už vyššie spomínanej štúdie **ALERT**, v ktorej bolo signifikantne menej kardiovaskulárnych úmrtí a nefatálnych infarktov myokardu v skupine liečenej fluvastatínom, nezaznamenala sa však redukcia kvôli koronárnym intervenciám, cerebrovaskulárnym príhodám, nekardiovaskulárnym úmrtiam, celkovej mortalite, rejekcii transplantátu ako aj zdvojnásobeniu hladín sérového kreatinínu (23).

Množiaci sa údaje o **pleiotropných vlastnostiach statínov** (zlepšenie endotelovej dysfunkcie, antioxidačné, protizápalové, imunomodulačné, antiproliferatívne) podporujú ich používanie **v liečbe chronického obličkového ochorenia** (32). Je známe, že inhibíciou aktivity HMG-CoA reductázy statíny ovplyvňujú nielen syntézu cholesterolu, ale aj mnohých nesterolových metabolitov, ktoré sú metabolizované tou istou cestou napr. kyseliny mevalonovej. Fosforyláciou kyseliny mevalonovej vznikajú nesterolové izoprenoidy (farnesyl pyrofosfát, geranylgeranyl pyrofosfát), ktoré sa kovalentne viažu (izoprenylácia) na intracelulárne proteíny (Ras a Rho GTP-ázové proteíny) modulujúce obličkové funkcie prostredníctvom regulácie kontrakcie hladkých svalových buniek, migrácie a proliferácie mezangiálnych buniek, ochrany pred apoptózou. Statíny inhibíciou prenylácie a následne aktiváciou Rho-kinázy zohrajú dôležitú úlohu v redukcii poškodenia obličiek (33).

Metaanalýza 12 štúdií u pacientov s chronickým obličkovým ochorením demonštrovala, že pacienti na hypolipidemickej liečbe (statíny) mali signifikantne nižší mesačný pokles GF v porovnaní s kontrolnou skupinou (34). Aj iné preklinické a klinické štúdie potvrdzujú, že statí-

ny znižujú progresiu znižovania renálnych funkcií (35) u pacientov s chronickým obličkovým ochorením, avšak koncept statínmi indukovanej renoprotekcie musí byť potvrdený ďalšími prospektívnymi, randomizovanými kontrolovanými klinickými štúdiami.

Možnosti ovplyvnenia dyslipidémie pri chronickom obličkovom ochorení

Podľa súčasných odporúčaní pre manažment dyslipidémie u pacientov s chronickým obličkovým ochorením (*NKF K/DOQI – National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) zaraďujeme pacientov v 1.–5. štádiu chronického obličkového ochorenia do najvyššej rizikovej kategórie (ekvivalent ICHS – podobne ako diabetikov) (7, 8).

Kompletný lipidový profil (celkový cholesterol, HDL-C, TAG, vypočítaný LDL-C, vypočítaný non HDL-C) vyšetrujeme u všetkých dospelých osôb s chronickým obličkovým ochorením pri zistení ochorenia, potom následne raz ročne alebo pri zmene stavu. Pacientov s akoukoľvek lipidovou abnormalitou vyšetrujeme (klinicky i laboratórne) s cieľom vylúčiť iné formy sekundárnych dyslipidémii. Pred iniciáciou hypolipidemickej liečby u pacientov s chronickým obličkovým ochorením je dobrou klinickou praxou mať vyšetrenú aktivitu kreatinfosfokinázy (CPK). V prípade napr. výskytu myozitídy je naše klinické rozhodovanie ľahšie.

Vzhľadom na vyššie uvedené, teda že všetci pacienti s chronickým obličkovým ochorením sú zaradení do skupiny s najvyšším rizikom pre rozvoj ICHS, zodpovedajú tomu aj cieľové hodnoty pre LDL-cholesterol (LDL-C $< 1,8 \text{ mmol/l}$ je možnosťou voľby, LDL-C $< 2,6 \text{ mmol/l}$ je silne odporúčaný) (36, 37, 38). Výhodou je samozrejme optimalizácia celého lipidového spektra.

Základným prostriedkom na ovplyvnenie každej dyslipidémie je zavedenie režimových a diétnych opatrení (diéta – po konzultácii s diétológom, fyzická aktivita, nefajčenie, striedma konzumácia alkoholu). Dyslipidémia vyskytujúca sa predovšetkým v neskoréj fáze obličkového zlyhania býva sprevádzaná malnutríciou a ďalšie odporúčanie zníženia príjmu tukov v diéte pod 30% celkového kalorického príjmu by mohlo viesť k ďalšiemu prehĺbeniu podvýživy (nepriaznivé ovplyvnenie morbidita a mortality). Dôležité je skôr zdôraznenie zastúpenia rastlinných tukov nad živočíšnymi a zdôraznenie preferencie mononenasytených a polynenasýtených mastných kyselín.

Niektorí pacienti s chronickým obličkovým ochorením a dyslipidémiou sú schopní dosiahnuť cieľového hodnoty cholesterolu samotnými zmenami životného štýlu, ale reálne väčšina z nich vyžaduje farmakologickú liečbu (tabuľky 4, 5).

Teoretické opodstatnenie našlo u pacientov s chronickým obličkovým ochorením podávanie preparátov všetkých dostupných hypolipidemických skupín, existujú však rozdiely v tolerancii a účinnosti jednotlivých liekov. Podávanie jednotlivých hypolipidemík je i pri zlyhávaní obličiek bezpečné a efektívne, pokiaľ rešpektujeme zmeny farmakokinetických parametrov.

Akceptovaná dávka statínov varíruje v závislosti od typu použitého statínu ako aj od úrovne obličkových funkcií. Vo všeobecnosti platí, že statíny, ktoré nie sú metabolizované obličkami (vylučujú sa obličkami v obmedzenom množstve od 2 % do 30 % podľa typu účinnej látky) sú dobre tolerované vo všetkých dávkach. Redukcia dávok pre jednotlivé dostupné preparáty je uvedená v tabuľke 6. Väčšinou vystačíme s najnižšou základnou odporúčanou dávkou pre jednotlivý typ preparátu.

Pred iniciáciu liečby statínmi (ako už bolo uvedené vyššie pred akoukoľvek hypolipidemickou terapiou) je vhodné mať vyšetrenú aktivitu CPK. Pokiaľ pacient udáva anamnesticky svalové ťažkosti, statín vysadíme a sledujeme aktivitu CPK. V prípade miernej reakcie na iniciálnu dávku statínu môžeme pokračovať v liečbe s nižšou dávkou rovnakého statínu, možnosťou voľby je aj

zmena statínu, eventuálne použitie alternatívnej lipidy znižujúcej terapie.

Statíny sú kontraindikované u pacientov s akútnym alebo chronickým ochorením pečene. Musíme pamätať predovšetkým na možnú myotoxicitu a hepatotoxicitu pri súčasnom podávaní ďalších liekov a látok inhibujúcich mikrozomálny pečeneňový systém cytochrómu P 450 (cyklosporín, makrolidové antibiotiká, antitykotiká, nehydro-pyridínové blokátory kalciového kanála, inhibítory vychytávania serotonínu, warfarín, fibráty, kyselina nikotínová, grapefruitový džús). Kombinovaná liečba statín – fibrát môže zvyšovať riziko myozitídy alebo rhabdomyolýzy. Kombináciu viacerých hypolipidemík zatiaľ K/DOQI štandardne neodporúča u pacientov s chronickým obličkovým ochorením.

Fibráty sú indikované pri hypertriacylglycerolémii (TAG > 5,6 mmol/l) a redukujú TAG od 30 do 50 %. Pri liečbe fibrátmi, ktoré sú v 70–90 % vylučované močom, je nutné zobrať v súvislosti s porušenou funkciou obličiek do úvahy významne predĺžený eliminačný polčas a zníženú väzbu na proteíny. Dávkovanie fibrátov by malo byť pri miernom znížení GF redukované o 50 %, pri stredne zníženej GF o 75 % (tabuľka 6). Fibráty nie sú odstrániteľné hemodialýzou ani perito-

neálnou dialýzou. Terapia fibrátmi môže viesť k zvýšeniu hodnôt sérového kreatinínu (tento fakt nebol pozorovaný u gemfibrozilu) bez vzťahu k rozvoju poškodenia svalov. Nie je jasné, či ide o aktuálne zníženie GF, alebo či zvýšenie sérového kreatinínu je spôsobené alteráciou sekrécie alebo zvýšením produkcie kreatinínu.

Kyselina nikotínová patrí medzi hypolipidemiká výrazne ovplyvňujúce najmä hladiny HDL-C a TAG, menej významný, ale priaznivý vplyv má na zníženie LDL-C. Novšie dlho účinkujúce deriváty kyseliny nikotínovej (*Niaspan*) sú lepšie tolerované. Začínajú sa objavovať prvé výsledky týkajúce sa efektívnosti a bezpečnosti podávania Niaspanu (1 500 mg) samotného alebo v kombinácii s lovastatínom v liečbe dyslipidémie u pacientov s chronickým obličkovým ochorením. Niaspan samotný alebo v kombinácii s lovastatínom viedol k zlepšeniu lipidového profilu, bol bezpečný a dobre tolerovaný. V budúcnosti bude nutné potvrdiť benefit podávania Niaspanu na progresiu obličkového ochorenia ďalšími štúdiami (39).

Sekvestranty žľčových kyselín nie sú veľmi preštudované v súvislosti s ich podávaním u pacientov s chronickým obličkovým ochorením. Výhodou by sa mohlo zdať, že nie sú systémovo

Tabuľka 4. Manažment dyslipidémie u dospelých osôb s chronickým renálnym ochorením (modifikované podľa citácie 7, 8).

Dyslipidémia (mmol/l)	Ciele	Iniciácia liečby	Titrácia liečby	Alternatívy liečby
TAG \geq 5,6	TAG < 5,6	Modifikácia životného štýlu	Modifikácia životného štýlu + fibráty alebo niacin	Fibráty alebo niacin
LDL-C 2,6 – 3,4	LDL-C < 2,6	Modifikácia životného štýlu	Modifikácia životného štýlu + nízke dávky statínov	Sekvestranty žľčových kyselín alebo niacin
LDL-C \geq 3,4	LDL-C < 2,6	Modifikácia životného štýlu + nízke dávky statínov	Modifikácia životného štýlu + max. dávka statínov	Sekvestranty žľčových kyselín alebo niacin
TAG \geq 2,3 a non HDL-C \geq 3,4	non HDL-C < 3,4	Modifikácia životného štýlu + nízke dávky statínov	Modifikácia životného štýlu + max. dávka statínov	Fibráty alebo niacin

Tabuľka 5. Dávkovanie hypolipidemík v závislosti od redukcie obličkových funkcií (modifikované podľa citácií 7, 8).

Hypolipidemikum	GF 60–90 ml/min/1,73 m ²	GF 15–59 ml/min/1,73 m ²	GF < 15 ml/min/1,73 m ²	Poznámky
Statíny				
Atorvastatín	bez redukcie	bez redukcie	bez redukcie	
Fluvastatín	bez redukcie	bez redukcie	bez redukcie	< 6 % sa vylučuje močom, farmakokin. sa nemení
Lovastatín	bez redukcie	redukcia dávky o 50 %	redukcia dávky o 50 %	zníženie dávky o polovicu pri GF < 30
Pravastatín	bez redukcie	bez redukcie	bez redukcie	odporúčaná inicializačná dávka 10 mg/deň pri GF < 60
Rosuvastatín	bez redukcie	redukcia	redukcia	zníženie maximálnej dávky na 10 mg/deň pri GF < 30, odporúčaná inicializačná dávka 5 mg/deň
Simvastatín	?	?	?	odporúčaná inicializačná dávka 5 mg/deň pri GF < 10
Deriváty kyseliny nikotínovej				
Kyselina nikotínová	bez redukcie	bez redukcie	redukcia dávky o 50 %	môže viesť k zhoršeniu glykemickej kontroly, zapríčiniť ortostázu, hyperurikémiu a flush
Sekvestranty žľčových kyselín				
Cholestyramín	bez redukcie	bez redukcie	bez redukcie	neabsorbujú sa
Cholestipol	bez redukcie	bez redukcie	bez redukcie	neabsorbujú sa
Fibráty				
Fenofibrát	redukcia na 50 %	redukcia na 75 %	nepodávať	môže zvyšovať hladiny sérového kreatinínu
Gemfibrozil	bez redukcie	bez redukcie	bez redukcie	pravdepodobne žiaden efekt na sérový kreatinín
Selektívny inhibítor vstrebávania cholesterolu				
Ezetimibe	bez redukcie	bez redukcie	?	90 % vylučovanie stolicou 10 % vylučovanie močom

toxické, lebo sa nerezorbujú z tráviaceho traktu. Pomerne často sa však vyskytujú účinky na tráviaci trakt v závislosti od dávky (obstipácia, plynatosť, pyréza, mierne bolesti brucha, nauzea). Pacienti sú len zriedka schopní tolerovať viac ako 2–4 denné dávky žľočových sekvestrantov (colestipol v dávke 10–20 g/deň a cholestyramín v dávke 8–16 g/deň). Sekvestranty žľočových kyselín znižujú rezorbciu iných liekov (srdcových glykozidov, kumarínových antikoagulancií, fibrátov, statínov, cyklosporínu, hydrochlorotiazidu), vrátane v tukoch rozpustných vitamínov. Toto sú všetko fakty, ktoré môžu v ďalšom dôsledku znižovať kvalitu života pacientov s chronickým obličkovým ochorením.

Ezetimibe (selektívny inhibitor intestinálnej absorpcie cholesterolu) – k odhaleniu molekulárneho mechanizmu jeho účinku napomohla identifikácia NPC1L1 (*Niemann-Pick C1 Like 1*) proteínu lokalizovaného v enterocytoch jejúna, ktorý zohráva kľúčovú úlohu v homeostáze cholesterolu. Ezetimibe ovplyvňuje intestinálnu absorpciu cholesterolu práve inhibíciou NPC1L1 receptora. Väčšina lieku podlieha v čreve glukuronidácii (glukuronidovaný konjugát je účinnejší v inhibícii intestinálnej absorpcie cholesterolu). Ezetimibe a jeho konjugát sa absorbujú v čreve a transportujú do pečene, odtiaľ opäť do čreva. Enterohepatálna recirkulácia opakovane privádza ezetimibe a jeho metabolit do miesta jeho aktívneho účinku – do črevnej steny. V kombinácii so štartovacou dávkou rôznych statínov ezetimibe aditívne znižoval LDL-C o ďalších 18–22% (na rozdiel od 7% poklesu LDL-C pri zdvojnásobení dávky statínov), bez ovplyvnenia farmakokinetiky statínov. Ezetimibe (HARP-UK II) bol v štúdiách zameraných na pacientov s chronickým obličkovým ochorením vynikajúco tolerovaný, s absenciou nežiaducich účinkov (metabolizovaný mimo cytochrómu P 450, z 90% sa vylučuje stolickou, z 10% močom). Očakávame výsledky štúdie SHARP.

Záver

Počet pacientov s chronickým obličkovým ochorením neustále narastá (starnutie populácie, zvyšujúci sa počet diabetikov 2. typu, hypertonikov). Rozpoznanie a adekvátna liečba tejto skupiny pacientov zodpovedajúca ich zaradeniu do skupiny pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom je výzvou ako pre praktických lekárov, tak aj pre odborných lekárov zaoberajúcich sa touto problematikou. Liečba dyslipidémie zohráva kľúčovú úlohu v komplexnom manažmente všetkých štádií chronického obličkového ochorenia. Hoci v súčasnosti máme k dispozícii veľa poznatkov o bezpečnosti a účinnosti hypolipidemickej liečby u týchto pacientov, až budúcnosť prinesie chýbajúce údaje o efekte tejto liečby na redukciu kardiovaskulárnej morbidity a mortality, ako aj účinku na redukciu poklesu obličkových funkcií.

Literatúra

- Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853–906.
- Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* 2003; 325: 209–213.
- Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2003; 35 (4 suppl 1): S117–S131.
- Weiner DE, Tighiour H, Amin MG, et al. 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: 1307–1315.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–2156.
- Executive summary of the third report of the NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
- National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidaemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (suppl 3): S1–S92.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (suppl 3): 16–153.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl 1): S1–S237.
- Kasiske B.L. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl 3) S142–S156.
- Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458–482.
- Iseki K, Yamazato M, Toyama M, et al. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1887–1893.
- Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291: 451–459.
- Harris KP, Wheeler DC, Chong CC. A placebo-controlled trial examining atorvastatin in dyslipidemic patients undergoing CAPD. *Kidney Int* 2002; 61: 1469–1474.
- Hufnagel G, Michel C, Vrtovsnik F, et al. Effects of atorvastatin on dyslipidaemia in uraemic patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 684–688.
- Saltissi D, Morgan C, Rigby RJ, et al. Safety and efficacy of simvastatin in hypercholesterolemic patients undergoing chronic renal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 283–290.
- Chang JW, Yang WS, Min WK, et al. Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1213–1217.
- Nishikawa O, Mune M, Miyano M, et al. Effect of simvastatin on the lipid profile of hemodialysis patients. *Kidney Int. Suppl* 1999; 71: S219–S221.
- van den Akker JM, Bredie SJ, Diepenveen SH, et al. Atorvastatin and simvastatin in patients on hemodialysis: effects on lipoproteins, C-reactive protein and in vivo oxidized LDL. *J Nephrol* 2003; 16: 238–244.
- Holdaas H, Jardine AG, Wheeler DC, et al. Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicentre trial. *Kidney Int* 2001; 60: 1990–1997.
- Kasiske BL, Heim-Duthoy KL, Singer GG, et al. The effects of lipid-lowering agents on acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2001; 72: 223–227.
- Sahu K, Sharma R, Gupta A, et al. Effect of lovastatin, an HMG CoA reductase inhibitor, on acute renal allograft rejection. *Clin. Transplant* 2001; 15: 173–175.
- Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcome in renal transplant recipients: a multicentre trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
- Tonelli M, Moya L, Sacks FM, et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 98–104.
- Lemos PA, Serruys PW, de Feyter P, et al. Long-term fluvastatin reduces the hazardous effect of renal impairment on four-year atherosclerotic outcomes (a LIPS substudy). *Am J Cardiol* 2005 Feb 15; 95 (4): 445–451.
- Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 297–304.
- Mason NA, Bailie GR, Satayathum S, et al. HMGCoA reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 119–126.
- Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27: 259–266.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
- Fellstrom B, Holdaas H, Jardine A. Why do we need a statin trial in hemodialysis patients? *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S204–S206.
- Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S207–S210.
- Mason JC. The statins therapeutic diversity in renal disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 17–24.
- Trovati M, Cavalot F. Optimization of hypolipidemic and antiplatelet treatment in the diabetic patient with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: S12–S20.
- Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a metaanalysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260–269.
- Vidt DG, Cressman MD, Hariss D, et al. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology* 2004; 102: 52–60.
- Grundy S, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
- Weiner DE, Sarnak MJ. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Gen Intern Med* 2004; 19 (10): 1045–1052.
- Zillich AJ, Saseen JJ, Dehart RM, et al. Caring for patients with chronic kidney disease: a joint opinion of the ambulatory care and the nephrology practice and research networks of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2005; 25 (1): 123–143.
- McGovern M, Stanek E, Malott C, et al. Once-daily Niaspan alone or combined with lovastatin is effective and safe in the treatment of dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease. Abstract 820–826. 2004. Scientific session of the American College of Cardiology.