

Hypolipidemika a jejich indikace u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Václav Monhart

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Ústřední vojenské nemocnice, Interní klinika Synlab Czech s.r.o., Praha

Dyslipidemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin přispívá k nárůstu kardiovaskulárního rizika a progresi renálního poškození. Pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární komplikace je vyšší než na důsledky terminálního selhání ledvin. Kardioprotektivní a nefroprotektivní efekt statinů a fibrátů se přisuzuje nejen hypolipidemickému účinku, ale také i dalšímu s ovlivněním lipidů nesouvisejícímu působení. Statiny snižují kardiovaskulární riziko ve všech stádiích chronického onemocnění ledvin, zpomalují pokles renální funkce, ale jejich vliv na snížení albuminurie/proteinurie není jednoznačný. Fibráty, které ovlivněním albuminurie vedou ke zpomalení progresu diabetické nefropatie, nelze podávat u závažné chronické renální insuficience či selhání ledvin. Kontrolované studie a klinická praxe prokazují, že monoterapie statiny i fibráty je účinná a bezpečná. Při léčbě smíšené hyperlipidemie je nezbytné, kromě výběru vhodné kombinace statinu s fibrátem nebo s inhibítorem vstřebávání cholesterolu, sledování výskytu možných nežádoucích účinků, tolerance a compliance léčby.

Klíčová slova: dyslipidemie, chronické onemocnění ledvin, kardiovaskulární riziko, statiny, fibráty.

Lipid-lowering drugs and their indication in patients with chronic kidney disease

Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease contributes to the increase in cardiovascular risk and progression of renal impairment. The probability of death from cardiovascular complications is higher than that from the consequences of end-stage kidney failure. The cardioprotective and renoprotective effect of statins and fibrates is not only a lipid-lowering effect, but also an additional effect unrelated to lipids. Statins reduce cardiovascular risk at all stages of chronic kidney disease, slowing down the decline in renal function, but their impact on the reduction in albuminuria/proteinuria is not unequivocal. Fibrates, which slow down the progression of diabetic nephropathy by affecting albuminuria, cannot be administered in severe chronic renal insufficiency or renal failure. Controlled studies and clinical practice show that monotherapy with statins and fibrates is effective and safe. In the treatment of combined hyperlipidemia, it is necessary, in addition to selecting a suitable combination of a statin with a fibrate or with a cholesterol absorption inhibitor, to monitor potential side effects, tolerance and treatment compliance.

Key words: dyslipidemia, chronic kidney disease, cardiovascular risk, statins, fibrates.

Klin Farmakol Farm 2013; 27(3–4): 110–113

Chronická onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD), celosvětově postihující 10–11 % dospělé populace, jsou závažným zdravotnickým problémem z hlediska zvýšeného rizika kardiovaskulárních (KV) onemocnění a předčasného úmrtí. Dyslipidemie, častá u pacientů s CKD, přispívá k nárůstu KV rizika, ale také renálního rizika (progrese CKD).

Dyslipidemie u CKD

Nejčastěji jde o hypertriglyceridemii. Sérové koncentrace cholesterolu a LDL-cholesterolu jsou buď normální, nebo v případě diabetických CKD i nediabetických CKD s proteinurií naopak zvýšené. U pacientů se závažným poklesem glomerulární filtrace (GF) jsou kromě hypertriglyceridemie zvýšené koncentrace VLDL, IDL i malých aterogenních LDL částic (tzv. „uremická“ dyslipidemie).

KV riziko stoupá již od časných stádií CKD (tabulka 1), kdy je mírně snížená GF (75 ml/min/1,73 m²) a nevýrazný vzestup sérového kreatininu. Dyslipidemie je pouze jedním z mnoha KV rizikových faktorů. Příčinou zvýšené KV morbidity a mortality u pacientů s CKD je vyšší výskyt

jak tradičních KV rizikových faktorů (hypertenze, nadváha/obezita, dyslipidemie, hyperglykemie/diabetes mellitus), tak také netradičních (renálně specifických) KV rizikových faktorů – zvýšená albuminurie, proteinurie, anemie, hyperhydratace a poruchy kalciumfosfátového metabolismu. Pacienti léčení dialýzou pro chronické selhání ledvin (CKD stadia 5) mají 10–50násobně vyšší mortalitu oproti věkově srovnatelné populaci s normální funkcí ledvin (1). Na vysoké celkové mortalitě dialyzovaných osob se KV mortalita podílí více než 50 %. Oproti běžné populaci je méně zastoupen srdeční infarkt, mnohem častější jsou náhlá smrt a srdeční selhání. U dialýzou léčených pacientů není průkazný přímý vztah mezi výší sérového cholesterolu a KV rizikem, naopak vysoká mortalita bývá u jedinců s nízkou koncentrací cholesterolu (tzv. reverzní epidemiologie).

U zdravých jedinců starších 40 let dochází k fyziologickému poklesu GF v průměru o 0,7–0,9 ml/min/1,73 m² rok. U pacientů s diabetickým i nediabetickým CKD může, v důsledku přítomné hypertenze, proteinurie a dyslipidemie, roční úby-

tek GF dosahovat až 5–10 ml/min s následným rozvojem ledvinné nedostatečnosti a selhání.

Hypolipidemická léčba u CKD

Mezi hlavní hypolipidemické léky patří statiny (inhibitory 3-hydroxy 3-methylglutaryl koenzym A reduktázy, HMG-CoA), fibráty (aktivátory jaderných receptorů PPARα) a inhibitory vstřebávání cholesterolu ze střeva. Statiny a fibráty se liší ve svém vlivu na lipidový profil. **Statiny** účinně snižují hladiny celkového a LDL cholesterolu. **Fibráty** jsou při nevýrazném či chybějícím účinku na snížení LDL frakce mnohem účinnější při zvýšení HDL cholesterolu a snížení triglyceridů. Kromě hypolipidemického působení mají obě skupiny (především statiny) další, tzv. pleiotropní účinky. Projevují se příznivým vlivem statinů na tuhost cévní stěny, endoteliální dysfunkci a zánětlivé procesy. Vliv statinů na snížení albuminurie a proteinurie není podle výsledků klinických studií jednoznačný.

Metaanalýza 15 placebem kontrolovaných studií u 1 384 jedinců se zvýšenou albuminurií (30–300 mg/24 hod) a proteinurií

Tabulka 1. Klasifikace CKD

Stadium CKD	GF (ml/s/1,73 m ²)	GF (ml/min/1,73 m ²)	%
1. Poškození ledvin s normální či zvýšenou GF	≥ 1,5	≥ 90	3,3
2. Poškození ledvin s lehce sníženou GF	1,00–1,49	60–89	3,0
3. Mírná chronická renální insuficience	0,50–0,99	30–59	4,3
4. Závažná chronická renální insuficience	0,25–0,49	15–29	0,2
5. Chronické terminální selhání ledvin	< 0,25 nebo dialýza	< 15 nebo dialýza	0,1

GF – glomerulární filtrace

Tabulka 2. Dávkování hypolipidemik u CKD (upraveno podle 28 a 29)

Hypolipidemi-kum (mg)	CKD stadium			Pacient po transplantaci ledviny
	1–2	3	4–5	
Atorvastatin	10–80	10–80	10–80	10–20
Fluvastatin	20–80	20–80	20–80	10–80
Pravastatin	10–40	10–40	10–20	10–20
Rosuvastatin	5–40	5–20	5–10	5
Simvastatin	10–80	10–40	10–20	5–20
Ezetimib	10	10	10	?
Gemfibrozil	1 200	1 200 600	1 200/600 0	1 200
Fenofibrat	96–134	48–67	0	0
Niacin	2 000	2 000	1 000	?

(> 300 mg/24 hod) prokázala, že statiny po průměrné době 24 týdnů snížily výchozí hodnoty albuminurie/proteinurie o 48 % (2). Také **metaanalýza 27 randomizovaných kontrolovaných studií** zahrnující 39 704 nemocných s KV onemocněním, diabetem, hypertenzí a glomerulopatiemi zjistila u jedinců léčených statiny pomalejší pokles GF a významnou redukci proteinurie ve srovnání s kontrolní skupinou (3). **Sekundární analýza studie PREVENT-IT** (Prevention of Renal and vascular Endstage Disease Intervention Trial) u 864 pacientů s albuminurií léčených 4 roky pravastatinem neprokázala ve srovnání s placebem pokles albuminurie, a to ani u části jedinců léčených fosinopilem (4). Preklinické studie upozornily, že vyšší dávky statinů mohou naopak proteinurii vyvolat (5). **Postmarketingová analýza FDA** (6) zjistila častější výskyt proteinurie u simvastatinu a rosuvastatinu oproti pravastatinu a atorvastatinu.

Statiny a ovlivnění renálního rizika u CKD

Post hoc analýza studie CARE (Cholesterol And Recurrent Events) prokázala účinnost pravastatinu jen u pacientů, kteří měli na začátku proteinurii a nižší hodnotu GF. Pokles funkce ledvin při statinové léčbě byl oproti placebu pomalejší o 0,6 ml/min/1,73 m²/rok při výchozí GF < 50 ml/min/1,73 m², a o 2,5 ml/min/1,73 m²/rok nižší při hodnotě GF < 40 ml/min/1,73 m²

(7). Léčba simvastatinem ve studii HPS (Heart Protection Study) oproti placebu významně zpomalila tendenci k nárůstu koncentrace sérového kreatininu u diabetických i nediabetických nemocných (8). **Subanalýza studie TNT** (Treating to New Targets) hodnotila u pacientů s koronárním onemocněním vliv atorvastatinu v denní dávce 80 mg a 10 mg na funkci ledvin. Po 5 letech stoupla průměrná hodnota GF v obou skupinách, více u léčených vyšší dávkou statinu (9). **Posthoc analýza studií CARE, WOSCOPS a LIPID** (Prospective Pravastatin Pooling project) porovnávala 5 roků účinek pravastatinu 40 mg/denně a placeba u osob s prodělaným akutním koronárním syndromem nebo vysokým KV rizikem. U jedinců s GF 30–59 ml/min/1,73 m² prokázala o 34 % menší roční úbytek GF v pravastatinové skupině (10). **Metaanalýza 27 randomizovaných kontrolovaných studií** zahrnující nemocné s KV onemocněním, diabetem, hypertenzí a glomerulopatiemi zjistila u jedinců léčených statiny pomalejší pokles GF ve srovnání s kontrolní skupinou (3).

Statiny a ovlivnění KV rizika u CKD

Velké prospektivní randomizované studie prokázaly prospěšnost statinů při snížení KV morbiditu a mortality u nemocných bez CKD. Protože pacienti s pokročilejší renální insuficiencí byli ze studií sledujících vliv statinů na KV mortalitu vyloučeni, existovaly jen nedostatečné informace o srovnatelnosti účinnosti statinů u paci-

entů s CKD a obecnou populací. Až sekundární analýzy velkých kardiologických studií ukázaly, že léčba statiny snižuje KV morbiditu u pacientů s CKD stadia 2–3 srovnatelným způsobem jako u běžné populace s normální renální funkcí.

Sekundární post hoc analýza studie CARE u podskupiny pacientů s GF < 75 ml/min/1,73 m² prokázala, že pravastatin snížil výskyt fatálního a nefatálního srdečního infarktu o 28 % (11), ale neovlivnil celkovou mortalitu. Sekundární analýza studie 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) zjistila u 2 314 pacientů s GF < 75 ml/min/1,73 m² (z celkového počtu 4 444 pacientů ve studii 4S) léčených simvastatinem pokles výskytu nefatálních infarktů myokardu o 35 % a snížení potřeby koronárních revaskularizací o 37 % (12). Ani zde nedošlo k ovlivnění celkové mortality a výskytu cévních mozkových příhod.

Ve **studii 4D** (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) atorvastatin v denní dávce 20 mg v porovnání s placebem sice významně snížil hladinu LDL cholesterolu, avšak sdružený primární cíl (srdeční úmrtí, nefatální srdeční infarkt a nefatální i fatální mozková cévní příhoda) klesl po 5 letech pouze o 8 % (13). Počet všech KV příhod sice významně klesl o 18 %, ale byl zaznamenán nevýznamný vzestup cévních mozkových příhod. Z **následných analýz studie 4D** je zřejmé, že na prognózu dialyzovaných diabetiků měly zásadní vliv statinem neovlivnitelné faktory, především hypervolemie, hypertrofie levé srdeční komory (14) a chybění sinusového rytmu. Nejvyšší mortalitu a riziko náhlé smrti, cévní mozkové příhody a srdečního infarktu měli pacienti s nejvyššími hodnotami NT-pro-BNP (15).

Výsledky **pozdější analýzy studie 4D** (16) ukázaly, že efekt statinu na KV morbiditu byl významný i u pacientů s vysokou výchozí hladinou LDL cholesterolu (> 3,76 mmol/l).

Další prospektivní kontrolovaná **studie AURORA** (An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) randomizovala 2 776 hemodialyzovaných diabetických i nediabetických pacientů k léčbě rosuvastatinem (10 mg/den) nebo k podávání placeba. I přes významné snížení hladiny LDL cholesterolu u statinem léčených pacientů (o 43 %) nebyl po střední době sledování 3,8 roků mezi statinovou a placebovou větví rozdíl ve výskytu jak primárního sdruženého ukazatele (kombinace KV mortality, nefatálních srdečních infarktů a nefatálních cévních mozkových příhod), tak také jeho jednotlivých složek (17).

Pozdější **sekundární analýza studie AURORA** (18) prokázala po rosuvastatinu významné snížení výskytu kombinace KV mortality a nefatálního srdečního infarktu u dialyzovaných diabetiků (pokles o 32 %).

Neúčinnost statinové léčby hemodialyzovaných pacientů ve studiích 4D a AURORA byla zdůvodňována odlišným charakterem dyslipidemie, pokročilostí KV onemocnění (ireverzibilitou přítomných aterosklerotických lézí) a odlišným charakterem KV onemocnění v porovnání s běžnou populací. Navíc obě studie byly početně malé a neměly tak dostatečnou statistickou sílu k průkazu případného přínosu hypolipidemické léčby. Absence prospěšnosti statinů se vysvětlovala nejen některými omezeními v uspořádání studie, např. krátkou dobou trvání, vyšší dávkou statinu či užíváním statinů některými pacienty v placebové skupině, ale také charakteristikou zařazených pacientů (kromě pokročilosti cévních změn významným podílem jiné než KV mortality). U dialyzovaných pacientů daleko častěji než v běžné populaci mortalita nesouvisí s koronární aterosklerózou, ale se srdečním selháním a iontovými změnami, tedy se stavy, které jsou statiny neovlivnitelné. Mezi hladinou celkového cholesterolu a mortalitou dialyzovaných pacientů existuje inverzní vztah podmíněný cholesterolem snižujícím účinkem systémového zánětu a malnutrice (19, 20).

Recentní metaanalýzy vlivu statinů na KV a renální ukazatele u pacientů s CKD

V rámci systematického přehledu prospektivních, randomizovaných, kontrolovaných studií hodnotících účinky statinů na KV ukazatele v databázích Cochrane, EMBASE a Medline bylo zařazeno 31 studií u 48 429 pacientů s CKD včetně 6 690 velkých KV příhod a 6 653 úmrtí (21). Léčba statiny snížila relativní riziko velkých KV příhod o 23 % ($p < 0,001$), koronárních příhod o 18 % a KV nebo ostatní mortality o 9 %, ale neměla výraznější vliv na cévní mozkové příhody nebo vznik selhání ledvin. Účinek statinů byl významně modifikován funkcí ledvin. Snížení relativního rizika KV příhod u pacientů léčených dialýzou (CKD stadia 5) pouze o 8 %, u CKD stadia 4 bylo 22 % a u CKD stadií 2–3 dosáhlo 31 %.

Také další metaanalýza 80 studií z databází Cochrane a EMBASE (22) zahrnující 51 099 pacientů s CKD a po transplantaci ledviny včetně 11 782 velkých KV příhod a 11 363 úmrtí přinesla obdobné výsledky při odděleném hodnocení méně pokročilých CKD a jedinců s náhradou funkce ledvin (dialýzou nebo transplantací). Léčba statiny snížila mortalitu a výskyt KV příhod v časných stadiích CKD, avšak měla malý nebo chybějící efekt u pacientů v dialyzačním léčení nebo po transplantaci ledviny. Početně nejmenší metaanalýza 18 studií z databází

Cochrane a Medline hodnotila 36 528 pacientů s CKD a po transplantaci ledviny (23). Obdobně jako ve dvou předchozích metaanalýzách, i zde léčba statiny vedla k poklesu KV mortality a KV příhod. Ve všech uvedených metaanalýzách nebyl pozorován zvýšený výskyt nežádoucích účinků souvisejících s podáváním statinů.

Fibráty u CKD

Fibráty snižují plazmatické koncentrace triglyceridů a LDL – cholesterolu a zvyšují HDL – cholesterol. Také vedou ke změně velikosti LDL částic z malých denzních na méně aterogenní velké LDL částice. Nejvíce je používán fenofibrát a ciprofibrát, gemfibrozil se v ČR nepoužívá.

Při **metaanalýze randomizovaných fenofibrátových studií** (1 457 pacientů) bylo zjištěno snížení hladiny triglyceridů o 40 %, celkového a LDL cholesterolu o 13 % a 11 %, v případě HDL cholesterolu zvýšení o 10 % (24). **Studie FIELD** (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) porovnávající účinek 200 mg fenofibrátu oproti placebu u 9 795 pacientů s diabetem 2. typu bez anamnézy KV onemocnění zjistila nevýznamnou 11 % redukci rizika vzniku srdečního infarktu nebo úmrtí na ICHS, ale prokázala významný rozdíl ve snížení rizika výskytu makrovaskulárních i mikrovaskulárních příhod. Fenofibrát významně snížil progresi albuminurie (25) z normoalbuminurie do mikroalbuminurie nebo z mikroalbuminurie do proteinurie, a také zvýšil regresi albuminurie. Ve **studii DAIS** (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) mikronizovaný fenofibrát v dávce 200 mg/den omezil progresi angiograficky ověřené koronární aterosklerózy u 40 % pacientů a vedl k 23 % poklesu KV příhod (26). **Subanalýza studie DAIS** (27) prokázala, že fenofibrát zpomaloval vývoj diabetické nefropatie posuzovanou změnami albuminurie.

Fibráty jsou při respektování bezpečnostních a klinických opatření účinnou léčbou dyslipidemie, zejména v počátečních stadiích CKD. U pacientů s pokročilejším stadiem CKD je nutná úprava dávky fibrátu (tabulka 2).

Kombinace statinů a fibrátů u CKD

Studie SAFARI (Simvastatin plus Fenofibrate for combined hyperlipidemia) u 619 pacientů s kombinovanou dyslipidemií porovnávala účinnost léčby kombinace fenofibrátu 160 mg/den + simvastatinu 20 mg/den s monoterapií simvastatinem 20 mg/den (30). Kombinační léčba (u 411 osob) ve srovnání se samotným statinem (207 pacientů) snížila triglyceridy o 23 %, VLDL cholesterol o 25 % a LDL cholesterol o 5 % ($P < 0,001$) a zvýšila HDL cholesterol o 9 % ($P < 0,001$).

Fenofibrát má dobrý stupeň tolerance nejen v monoterapii (31), ale je také upřednostňovaným fibrátem u jedinců vyžadujících kombinovanou léčbu se statinem. Kombinační léčbu fenofibrátu se statinem provází nízké riziko závažnějšího svalového postižení. Mezi 944 pacienty ve studii FIELD léčených kombinací fenofibrátu se statinem nebyl zaznamenán žádný případ rhabdomyolýzy (32). Součástí prevence nežádoucích účinků při hypolipidemické léčbě u pacientů s CKD je respektování doporučení vhodného dávkování statinů a fibrátů s ohledem na funkční stav ledvin.

Kombinace ezetimibu a statinu u CKD

Studie SHARP je počtem 9 270 pacientů největší randomizovanou kontrolovanou studií s hypolipidemickou léčbou u CKD (33). Dvě třetiny zařazených pacientů měly středně závažnou a těžkou chronickou renální insuficienci (CKD stadia 3–4) a zbylá třetina byla léčena hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou (CKD stadia 5D). Primárním sledovaným cílem byly velké KV aterosklerotické příhody – úmrtí z koronárních příčin, infarkt myokardu, jakákoli revaskularizace a ischemická (nehemorrhagická) CMP. Sekundárním sledovaným cílem byly velké KV cévní příhody (srdeční smrt, infarkt myokardu, jakákoli CMP a jakákoli revaskularizace) a jednotlivé složky primárního sledovaného cíle. Hlavním renálním cílem byl výskyt nezvratného selhání ledvin (léčba dialýzou nebo transplantací). Po roce léčby klesl LDL cholesterol u pacientů léčených pouze simvastatinem o cca 0,8 mmol/l a u pacientů léčených kombinací simvastatinu/ezetimibu o cca 1,1 mmol/l. Za 2,5 roku od začátku studie byl rozdíl v koncentraci sérového cholesterolu mezi aktivní a placebovou větví 0,8 mmol/l a u pacientů přežívajících na konci studie dosáhl 0,85 mmol/l. Po průměrné době sledování 4,9 roku a při dvoutřetinové complianci vedla kombinovaná léčba k významnému snížení velkých KV aterosklerotických příhod o 17 % ($p = 0,0021$). U aktivně léčených bylo nevýznamně méně srdečních infarktů nebo koronárních úmrtí ($p = 0,37$), ale významně méně ischemických cévních mozkových příhod ($p = 0,01$) a tepenných revaskularizací ($p = 0,0036$). Kombinovaná léčba snížila o 16 % výskyt velkých KV cévních příhod ($p = 0,0012$). Hodnocení v podskupinách nemělo většinou dostatečnou statistickou sílu. Kombinovaná hypolipidemická léčba ve srovnání s placebem nevedla k ovlivnění progresu CKD. U 6 247 v době randomizace dialýzou neléčených pacientů se neprokázalo snížení rizika zahájení dialýzy ne-

bo transplantace ($p = 0,41$), výskytu terminálního selhání ledvin nebo úmrtí ($p = 0,34$) a renálního selhání nebo zdvojnásobení hodnoty výchozího sérového kreatininu ($p = 0,10$). U pacientů léčených kombinací simvastatin/ezetimib nebyl oproti placebové skupině prokázán významný rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků (zvýšení hodnot kreatininy nebo jaterních transamináz, výskytu myopatie a rhabdomyolýzy).

Závěr

Z hlediska snížení KV rizika je léčba statiny indikovaná ve všech pěti stadiích CKD. U atorvastatinu a fluvastatinu není zapotřebí redukce dávkování při klesající renální funkci. Nejsou jednoznačné důvody pro ukončení statinové léčby před zahájením (CKD stadia 4) nebo v průběhu dialyzační léčby (33). Fenofibrátová léčba se nedoporučuje u pacientů s CKD stadia 4–5. U těžší smíšené dyslipidemie se doporučuje kombinace statinu s fibrátem. Fixní kombinace statin+ezetimib významně snižuje KV riziko, ale neovlivní progresi závažnějších stadií CKD.

Literatura

- Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 85–97.
- Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117–124.
- Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006–2016.
- Atthobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT, et al. The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3106–3114.
- Agarwal R. Statin induced proteinuria: renal injury or renal protection? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2502–2503.
- Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, Karas RH. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis. *Circulation* 2005; 111: 3051–3057.
- Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1605–1613.
- Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
- Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1131–1139.
- Tonelli M, Isles C, Craven T, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 171–178.
- Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557–1563.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383–1389.
- Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.
- Krane V, Heinrich F, Meesmann M, et al. Electrocardiography and outcome in patients with diabetes mellitus on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 394–400.
- Winkler K, Wanner C, Drechsler C, et al. Change in N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and all-cause mortality in diabetic dialysis patients. *European Heart Journal* 2008; 29: 2092–2099.
- Marz W, Genser B, Drechsler C, et al. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1316–1325.
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–1407.
- Holdaas H, Holme I, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1335–1341.
- 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.
- Baigent C, Landray MJ, Wheeler DC. Misleading associations between cholesterol and vascular outcomes in dialysis patients: the need for randomized trials. *Semin Dial* 2007; 20: 498–503.
- Hou W, Lv J, Peckovic V, et al. Effect of Statin Therapy on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1807–1817.
- Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 263–275.
- Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, et al. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 251–262.
- Birmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 185–197.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
- Diabetes atherosclerosis intervention study investigators: Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 905–910.
- Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G, DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 485–493.
- Molitch ME. Management of dyslipidemias in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1090–1099.
- Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: C3–C18.
- Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 462–468.
- Keating GM, Croom KF. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2007; 67: 121–153.
- Keech AC, Grieve SM, Patel A, et al. for the FIELD Vascular Study Investigators. Urinary albumin levels in the normal range determine arterial wall thickness in adults with Type 2 diabetes: a FIELD substudy. *Diabet Med* 2005; 22: 1558–1565.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. On behalf of the SHARP investigators. The effect 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: 2181–2192.
- Wanner C. Chronic kidney disease and statin therapy: to treat or not to treat? *Eur Heart J* 2013; 34: 1772–1774.

Článek přijat redakcí: 11. 8. 2013
Článek přijat k publikaci: 8. 9. 2013

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.
Univerzita Karlova v Praze, 1. LF a ÚVN,
Interní klinika Synlab Czech s.r.o., Praha
U Vojenské nemocnice 1 200, 169 02 Praha
monhart@uvn.cz
