

LIJEČENJE HIPERKOLESTEROLEMIJE U DJECE

IVETA ŠIMIĆ^{1,2}, KATARINA BOBAN¹, LUCIJA ZLOPAŠA¹, LUCIJA KONOSIĆ¹

Iako se aterosklerotska kardiovaskularna bolest klinički manifestira u odrasloj dobi, aterosklerotske promjene počinju rano u životu. Međutim, manifestacije kardiovaskularne bolesti u djetinjstvu su rijetke. Opće je prihvaćeno da pojedinci koji već imaju povećani rizik za bolesti kardiovaskularnog sustava u ranoj dobi imaju veću vjerojatnost za razvoj kardiovaskularnih događaja kasnije u životu. U ovom pregledu analizirana su dosadašnja znanja, fokusirajući se uglavnom na pojavu dislipidemije, posebice hiperkolesterolemije i ateroskleroze u djece. Pregled je temeljen na kliničkim ispitivanjima u kojima se koristi terapija statinima za liječenje poremećaja lipida u djece s ciljem da se ocijeni mogu li djeca s dislipidemijom potencijalno imati koristi od terapije snižavanja lipida statinima. Osnovna ideja je bila određivanje načina koji bi mogli unaprijediti prevenciju ateroskleroze kod djece, što bi dovelo do smanjenja rizika od kardiovaskularnih bolesti, a možda i morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi. Unatoč zabrinutosti, za sada nema izvješća koja ukazuju da liječenje djece statinima može na bilo koji način naškoditi njihovom rastu, seksualnom razvoju te razvoju i funkciji središnjeg živčanog sustava ili bilo kojeg drugog tkiva i organa.

Deskriptori: DJECA, STATINI, HIPERKOLESTEROLEMIJA, KARDIOVASKULARNA BOLEST, KORONARNA BOLEST SRCA

Uvod

Aterosklerotska kardiovaskularna bolest (KVB) je još uvijek vodeći uzrok smrti u svijetu. Međutim, manifestacije aterosklerotske bolesti u djetinjstvu su rijetke. Dislipidemija je jedan od glavnih rizičnih faktora za razvoj KVB. Stoga je zanimljivo pregledati podatke iz literature,

iako su vrlo rijetki, kao i suvremena znanja koja se odnose na liječenje dislipidemije, pojavu ateroskleroze te mogućnosti njihove prevencije u ranoj dobi. Logično je pretpostaviti da će pojedinci s visokim rizikom za KVB u ranoj dobi, posebice zbog dislipidemije, s velikom sigurnošću imati kardiovaskularni događaj kasnije u životu.

Započinje li aterosklerotski proces već u djetinjstvu?

Danas je opće prihvaćeno da aterosklerotske KVB započinju već u djetinjstvu i napreduju desetljećima prije pojave kliničkih manifestacija. Dokazano je fetalno podrijetlo ateroskleroze, pokazujući da je više od 50% fetusa majki koje su za

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
²Zavod za kliničku farmakologiju, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Iveta Šimić
Klinika za unutarnje bolesti
Zavod za kliničku farmakologiju, KBC Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12
E-mail: imercep@gmail.com

vrijeme trudnoće imale hiperkolesterolemiju razvilo masne pruge u stjenci aorte. Zabilježena je značajna povezanost između povećanja razine kolesterola u plazmi fetusa i majke do drugog tromjesečja, a ona su bila proporcionalna stupnju nastale lezije kod fetusa (2).

Prve studije kod mladih provedene su tijekom Korejskog rata, a kasnije tijekom Vijetnamskog rata. McNamara je utvrdio da od 105 vojnika koji su poginuli u Vijetnamu (prosječne dobi od 22 godine) 45% je imalo neke znakove koronarne ateroskleroze, a 5% znakove ozbiljne ateroskleroze koronarnih arterija (3, 4). Istraživanja na temelju rezultata The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) su pokazala da su kardiovaskularni čimbenici rizika, poput povišene razine ukupnog kolesterola u plazmi i povišenog krvnog tlaka bili povezani s zahvaćenošću arterija masnim prugama i fibroznim plakovima kod ljudi starosti između 15 i 34 godine (5).

The Bogalusa Heart Study bila je epidemiološka studija koja je, između ostalog, prikupila veliku količinu informacija o kardiovaskularnim čimbenicima rizika tijekom djetinjstva. Ovo istraživanje je pokazalo da prevalencija i zahvaćenost površine koronarnih arterija masnim prugama raste s dobi, kao i učestalost fibroznih plakova. Masne pruge bile su prisutne u oko 50% osoba u djetinjstvu i u oko 85% osoba u mlađoj odrasloj dobi, dok se prevalencija fibroznih plakova povećala s 8% u djetinjstvu na 69% u mlađoj odrasloj dobi (6). Ovi podaci navode na činjenicu da proces ateroskleroze započinje već u djetinjstvu s razvojem masnih pruga koje se postupno razvijaju u fibrozne plakove.

Aterosklerotski proces u djetinjstvu je također povezan sa uobičajenim faktorima rizika koji su detaljno istraženi u odraslih. Ti dobro poznati faktori rizika su: povišena razina kolesterola lipoproteina niske

gustoće (LDL-C), snižena razina kolesterola lipoproteina visoke gustoće (HDL-C), visoki krvni tlak, šećerna bolest, pušenje i pretilost. Svi navedeni faktori rizika su isto tako važni i kod djece (7). The Bogalusa Heart Study potvrdio da plazmatske razine LDL-C utječu na progresiju ateroskleroze, počevši od rane dobi, a ukazuju na to da agresivno liječenje poremećaja lipida može biti korisno u sprječavanju ili usporavanju napretka ateroskleroze. Pokazano je da djeca s povišenom razinom LDL-C imaju abnormalnu funkciju endotela i povećanu debljinu kompleksa intima-media, za koji se smatra da je dobar zamjenski pokazatelj KVB (8, 9).

Djeca s obiteljskom hiperkolesterolemijom

Djeca s vrlo visokom razinom LDL-C sa ili bez obiteljske anamneze prijevremene KVB, moraju se ispitati na obiteljsku hiperkolesterolemiju (OH). OH je poremećaj koji se nasljeđuje autosomno dominantno, uzrokovan je mutacijom gena koji kodiraju ključne proteine LDL-receptora zadužene za unos i razgradnju LDL čestica u stanici, što dovodi do smanjenog ulaska u stanicu i povećane razine LDL-C u plazmi (10). To može biti posljedica mutacija pri kojima dolazi do gubitka funkcije LDL-receptora, u apolipoproteinu B (apo-B) koja zahvaća veznu domenu apo-B LDL-C receptora ili se radi o funkcijskoj mutaciji gena za enzim proprotein konvertaza subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9) (11). Trenutno je u svijetu dokumentirano više od 1700 mutacija gena za LDL-receptor, više od 20 za PCSK9 i samo jedna za apo-B (12-14).

Prevalencija ovog poremećaja je 1/1.000.000 kod homozigota, a smatralo se da je 1/500 kod heterozigota (15). Međutim, nedavnim probirom populacije sjeverne Europe utvrđena je prevalencija od 1/200 kod heterozigota (16). OH je čest uzrok prijevremene koronarne bolesti

srca (KBS), posebno akutnog infarkta miokarda, zbog cjeloživotne povišene razine LDL-C.

Dijagnoza OH u djece može se postaviti otkrivanjem povišene razine LDL-C u djeteta, kao i u članova obitelji, u kombinaciji s pozitivnom obiteljskom anamnezom prijevremene aterosklerotiske kardiovaskularne bolesti i događaja (17). Kod djece s heterozigotnim oblikom OH, klinički znakovi kao što su ksantomi i prsten rožnice nisu patognomonični jer se pojavljuju kasnije u životu, dok djeca s homozigotnim oblikom OH često imaju te znakove. Genska analiza je standardni postupak, iako nije uvijek na raspolaganju. Međutim, identifikacija mutacije genu za LDL-receptor, apo-B ili PCSK9 osigurava postavljanje definitivne dijagnoze. Wiegeman i kolege su otkrili ukoliko je genska analiza nemoguća, klinička dijagnoza OH može se postaviti ako je razina LDL-C iznad percentila od 95% za dob i spol u obitelji s poviješću prerane KVB povezana s ksantomima u području tetiva (18). Nedavno je razvijena metoda mekšanja visoke razlučivosti za otkrivanje mutacije u pacijenata s heterozigotnim oblikom OH koja je osjetljiva, brza i robustna te bi mogla značajno smanjiti vrijeme i trošak probira (19). Ova metoda je uspješno korištena pri probiru populacija u kojih se bolest pojavljuje češće nego što se dijagnosticira (20).

Pretilost i metabolički sindrom u djece

Poremećaji lipida, popraćeni s prekomjernom težinom ili pretilošću, neka su od glavnih obilježja metaboličkog sindroma u odraslih. Metabolički sindrom predstavlja skup nekoliko rizičnih čimbenika za KVB, uključujući abdominalnu pretilost, aterogeni lipidni profil (niski HDL-C, povišeni trigliceridi, visoki LDL-C), hipertenziju i inzulinsku rezistenciju kao glavne karakteristike koje rezultiraju ubrzanjem ateroskleroze (21-23). Epidemije

pretilosti među djecom, koje su prepoznate u proteklih 10 do 15 godina se pogoršavaju, a prevalencija prekomjerne težine kod djece povećala se za 5% u prošlom desetljeću (24). Također je utvrđeno da je povećana učestalost pretilosti u djece povezana s dislipidemijom i dijabetesom tipa 2 (25).

Veza između pretilosti i aterogenog lipidnog profila kod odraslih također je zabilježena u njihovoj dječjoj dobi. Pretili adolescenti imaju abnormalni lipidni profil koji se sastoji od povišene razine LDL-C, niske razine HDL-C i povišenih triglicerida. Abnormalnosti lipoproteina u pretilih adolescenata povezane su sa stupnjem inzulinske rezistencije te razinom HDL-C, LDL-C i triglicerida (26). To jasno pokazuje da je povećana učestalost poremećaja lipida povezana sa pretilošću kod djece i mladih odraslih osoba (27).

Liječenje

Unatoč činjenici da se aterosklerotiske promjene mogu otkriven već u vrlo ranoj životnoj dobi, prednosti liječenja statinima djece s hiperkolesterolemijom još nisu jasno dokazane (28, 29). Iako je razumno pretpostaviti da takva terapija sprječava razvoj značajne aterosklerotiske bolesti kasnije i kasnijih kardiovaskularnih događaja, točni podaci nedostaju (30). Nema sumnje da bolesnike s homozigotnim oblikom OH treba liječiti što prije, jer oni imaju vrlo visok rizik od prerane KVB, pa čak i smrti. Najmlađi pacijent s homozigotnim oblikom OH koji se liječio statinima je na početku liječenja imao samo 3 godine (31). Taj dječak je bio i najmlađi pacijent koji se liječio kombinacijom statina i ezetimiba, kao i najmlađi pacijent liječen aferezom. Danas, 12 godina kasnije, on je bez ksantoma kojih je prije imao mnogo te do sada nije imao nikakav kardiovaskularni događaj.

Općenito, preporuke koje se odnose na liječenje dislipidemije u djece, u određenoj mjeri iste su kao i preporuke za liječenje odraslih i trebaju uključivati promjene u načinu života, kao i farmakološku terapiju. Promjene u načinu života kao što su promjene u prehrani i redovito vježbanje trebaju biti preporučene svim pacijentima (32). Međutim, zbog razumljivih razloga, puno ih je teže provoditi u djece nego u odraslih.

Najvažnije za liječenje djece s prekomjernom težinom ili pretilosti djece i/ili one koji imaju povišenu koncentraciju triglicerida ili LDL-C je kontrola tjelesne težine (32, 33). Obavezan je smanjen unos kalorija, kao i masnoće i kolesterola. To je važno ne samo za te pacijente, već i za one s povišenom razinom LDL-C. Ove preporuke mogu se provoditi već nakon navršene druge godine života. Važno je naglasiti da je dijeta sa smanjenim unosom zasićenih masti i kolesterola u djece ne utječe na njihov nutritivni status, rast, ili pubertetski razvoj (34).

Korištenje farmakološke terapije u djece s dislipidemijama još je kontroverzno. Statini ili 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaza (HMG-CoA) su temeljna terapija za sniženje razine lipida u odraslih i oni su se u mnogim velikim randomiziranim, kontroliranim studijama pokazali učinkovitim u smanjenju koronarnih oboljenja i smrtnosti kod visoko rizične skupine pacijenata (35). Statini su jedni od najčešće propisanih lijekova u svijetu. Također, mnogo studija je pokazalo da je liječenje statinima isplativo kao sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti (36, 37).

Ipak, mnogo manje studija pokazuje isplativost i učinkovitost statina u primarnoj prevenciji. Opće je načelo da se isplativost povećava sukladno razini rizika stanovništva, ali treba naglasiti da ne postoje studije o isplativosti u djece (38). Zbog svo-

je učinkovitosti kod odraslih, statine bi trebalo uzeti u obzir kao lijekove prvog izbora za liječenje djece s dislipidemijom.

Farmakologija statina

Statini kompetitivno inhibiraju aktivnost HMG-CoA reduktaze, enzima koji ograničava brzinu sinteze kolesterola. Inhibicija tog enzima dovodi do prolaznog, umjerenog smanjenja stanične koncentracije kolesterola. To smanjenje aktivira stanične signalne kaskade kulminirajući aktivacijom sterol regulatornog elementvezujućeg proteina, faktora transkripcije koji regulira ekspresiju gena koji kodira LDL-receptor. Povećana ekspresija LDL-receptora uzrokuje povećanu apsorpciju LDL čestica, a time i smanjuje razinu LDL-C (39). Osim njihovih izravnih učinaka na smanjenje koncentracije cirkulirajućeg LDL-C, statini imaju i neke druge antiaterogene efekte te se ta pojava naziva pleiotropizam statina (40). Trenutno postoji pet statina (simvastatin, lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin i pravastatin) odobrenih od Agencije za hranu i lijekove (FDA) za kliničku primjenu kod djece u SAD-u, ali samo one djece s OH (41). Upotreba statina kod djece bez dokazane OH nije jasno regulirana.

Neželjeni učinci statina - što je važno za djecu?

Sigurnosni profil statina općenito se smatra vrlo dobrim i većina pacijenata ih vrlo dobro podnosi. Međutim, liječnici se boje njihovih nuspojava naročito zato što su u vrlo širokoj uporabi, ali još ih se više boje pacijenti koje zbunjuju podaci iz medija koji govore da statini imaju mnoge ozbiljne nuspojave (42).

Iako je poznat spektar nuspojava, većina literature dijeli mišljenje da su toksični za mišiće i jetru (43, 44). Većina pojedinaca kod kojih se razvijaju nuspoja-

ve, razvijaju se ubrzo nakon početka liječenja. Miopatija, koja je rijetka, i rabdomioliza, koja je iznimno rijetka, smatraju se zajedničkim nuspojavama svih statina. Etiologija statinima inducirane miopatije još nije u potpunosti razjašnjena. Rizik za razvoj nuspojave ovisi o miopatskom potencijalu statina- na primjer, rosuvastatin se povezuje s većim rizikom nego lovastatin ili pravastatin (45). U 1-3% bolesnika koji koriste statine povećana je aktivnost jetrenih enzima (46, 47). Nedavno je FDA preporučila da se enzimi jetre odrede prije početka terapije statinima te ako je klinički indicirano (41). Međutim, GRACE (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) studija je pokazala da statini mogu imati čak i neke korisne učinke kod bolesnika s povišenim vrijednostima transaminaza (48).

Sigurnost stanina slična je kod djece i odraslih. Povišenje razine jetrenih enzima, bez klinički izražene hepatotoksičnosti zabilježeno je u 1% do 5% djece liječenih simvastatinom ili atorvastatinom (49, 50). Povišenje razine jetrenih enzima bilo je blago, asimptomatsko i reverzibilno. Pedijatri, koji koriste statine kod adolescenata za primarnu prevenciju, trebaju savjetovati svoje pacijente da odmah prekinu liječenje statinima ako primijete simptome disfunkcije jetre (zamor, anoreksija, mučnina ili žutica) ili mialgiju (51, 52). Glavni problem liječenja statinima kod vrlo male djece (mlađih od 8 godina) nisu samo štetni učinci statina koji se javljaju u odraslih, nego što je još važnije, činjenica da inhibiraju sintezu endogenog kolesterola djece mogu imati ozbiljne multiorganske posljedice. Naime, kolesterol ima mnoge važne funkcije u normalnoj fiziologiji stanica posebno tijekom razvoja djece, budući da je glavna komponenta staničnih membrana. To je posebno važno u središnjem živčanom sustavu, pri čemu kolesterol potiče stvaranje mijelina i sinapsi te plastičnost neurona (53). Razvoj središnjeg živčanog sustava (SŽS) odvija se uglavnom u ranom

djetinjstvu, te je potencijalno izuzetno osjetljiv na inhibiciju sinteze kolesterola (54). Kolesterol je preteča steroidnih hormona: kortizola, aldosterona, estrogena i testosterona, ali i žučnih kiselina. Unatoč svim navedenim potencijalnim problemima, do sada nije bilo izvještaja da liječenje hiperkolesterolemije statinima kod djece može uzrokovati ikakvu štetu njihovom središnjem živčanom sustavu ili bilo kojem drugom tkivu ili organu (55).

Klinički dokazi

Prema najnovijim smjernicama i izvješćima, farmakološku terapiju bi trebalo započeti kod djece u dobi od 8 ili 10 godina, ali nakon 6-12 mjeseci dijete (ograničen unos masti i kolesterola). Statini se preporučuju kao lijekovi prvog izbora (15). Američke smjernice preporučuju alternativu - ukoliko djeca nemaju homozigotni oblik OH ili izuzetno visoku razinu LDL-C, odnosno ≥ 400 mg/dl ($\sim 10,3$ mmol/l) (56). Ove smjernice također preporučuju liječenje statinima u djece koja imaju manje povećanu razinu LDL-C, neovisno o načinu života i/ili kontroli prehrane, ali imaju neke druge dodatne čimbenike rizika za KVB. Te preporuke temelje se na brojnim kliničkim ispitivanjima koja su ocjenjivala upotrebu statina u djece. Jedan od takvih bilo je multicentrično, dvostruko slijepo istraživanje koje je ocijenilo učinkovitost i sigurnost simvastatina u 173 muške i ženske djece s OH. Nakon početnog placeba, pacijenti su nasumice primali placebo ili početne doze simvastatina od 10 mg s titracijom do 40 mg/dan u razdoblju od 24 tjedna, te su nastavili primati 40 mg/dan kroz 24 tjedna. Nakon 48 tjedana, kod pacijenata liječenih simvastatinom uočeno je statistički značajno smanjenje razine LDL-C, triglicerida i ukupnog kolesterola. Nema statistički značajne razlike u broju kliničkih ili laboratorijskih nuspojava izazvanih lijekom između skupine koje je uzimala placebo i one koja je uzimala simvastatin.

Najčešće nuspojave su bol u trbuhu, glavobolja, mialgija, povećane razine aspartat aminotransferaze (AST)/alanin aminotransferaze (ALT) i kreatin kinaze (CK). Nije bilo značajnijih promjena u rastu, Tanner stadijima i lučenju hormona nadbubrežne, spolnih žlijezda ili hipofize. Zamijećen je mali pad dihidroksiepiandrosteron sulfata (DHEA-S) u dječaka i djevojčica liječenih simvastatinom, ali nije bio klinički značajan (57).

The Canadian Lovastatin in Children Study Group je jedna od prvih studija koja su procjenjivala učinkovitost i sigurnost lovastatina u 69 dječaka s OH u dobi od 17 godina ili manje. Pacijenti su primali placebo tijekom 4 tjedna, nakon čega su randomizirano primali četiri doze lovastatina (10, 20, 30 ili 40 mg/dan) tijekom 8 tjedana. Rezultati su pokazali značajno smanjenje razine ukupnog kolesterola, LDL-C i triglicerida. Primijećena su poneka povećanja razine transaminaza i asimptomatska povećanja CK, koja su se spontano vratila na normalne vrijednosti. Praćen je hormonalni status te je zabilježeno povećanje razine kortizola i DHEA-S, ali bez kliničkog značaja (58).

Još jedna klinička studija analizirala je 132 dječaka s OH u dobi od 10-17 godina koji su liječeni lovastatinom 12 mjeseci. Pacijenti su liječeni bilo placebom bilo lovastatinom u rastućim dozama od 10 do 40 mg/dan. Rezultati su pokazali značajno smanjenje razine LDL-C. Sigurnost se također ocjenjivala, a prema autorima, nije bilo razlika u razini transaminaza između skupine liječene placebom i skupine liječene lovastatinom, iako su povremena povećanja CK pojavila u bolesnika nakon fizičke aktivnosti. Ova studija nadalje pokazuje da nije bilo nikakvih promjena u rastu, spolnom sazrijevanju i razini hormona u serumu (59). Druga studija je uključivala 54 djevojke s OH u dobi od 10 do 17 godina koje su već imale prvu menstruaciju. Pacijenti su randomizirano liječeni bilo place-

bom bilo lovastatinom od 20 mg/dan kroz 4 tjedna te nakon toga lovastatinom 40 mg/dan kroz 24 tjedana. Rezultati su pokazali smanjenje razine LDL-C, ukupnog kolesterola i triglicerida. Nije bilo klinički značajne razlike u neželjenim učincima ili u hormonskom statusu između skupine koja je primala placebo i skupine liječene statinima.

Najduže kliničko ispitivanje statina je bilo ispitivanje pravastatina provedeno na 214 djece s OH. U ovo ispitivanje uključeni su bili dječaci i djevojčice u dobi od 8 do 18 godina u trajanju od 2 godine. Djeca su nasumično primala placebo ili pravastatin 20 mg/dan za osobe <14 godina ili 40 mg/dan ako su bili stariji. Tijekom studija, nisu uočeni učinci na rast, sazrijevanje ili hormonske razine, dok su prolazna povišenja razina CK i transaminaza bila rijetka (60). Glavni problem kod ispitivanja statina u djece je da do sada nema pravih rezultata. Jedini uspješan pokazatelj u nekim od tih ispitivanja bila je debljina kompleksa intima-media karotide (CIMT). Kao što je već rečeno, to je samo zamjenski pokazatelj KVB, naročito koronarne bolesti srca (KBS), ali ima prediktivnu vrijednost za kardiovaskularne ishode. Rezultati prvog istraživanja pokazali su značajno smanjenje razine LDL-C u djece liječene sa statinima, ali i smanjenje CIMT (61). Knipscher i kolege proveli su ispitivanje placebom ili pravastatinom u 72 djece s OH u dobi između 8 i 16 godina. Nakon 8 tjedana dijete, pacijenti su nakon početnog primanja placeba nasumice liječeni pravastatinom u dozi od 5, 10 ili 20 mg/dan ili placebom tijekom 12 tjedana. Ovisno o dozi pravastatina zamijećene su promjene u razini ukupnog kolesterola i LDL-C. Nije bilo značajnijih promjena u drugim laboratorijskim mjerenjima između dviju grupa (62). Također je provedeno kliničko ispitivanje na 30 dječaka i djevojčica s OH u dobi od 4 do 19 godina koji su liječeni pravastatinom uz prilagodbu doze dok nije postignuta ciljana razina kolesterola. Nuspojave su bile

blage i nije bilo klinički značajnog povišenja transaminaza i CK kao ni u rastu ili spolnom sazrijevanju (63). U multicentričnom, dvostruko slijepom istraživanju koje je provedeno na 187 dječaka i djevojčica, koje su već imale menarhu, s OH ili teškom hiperkolesterolemijom, u dobi od 10-17 godina, ispitanici su liječeni atorvastatinom uz prilagodbu doze do ciljane razine LDL-C veće od 3,36 mmol/l ili placeboom tijekom 26 tjedana. Atorvastatin je značajno smanjio razinu ukupnog kolesterola, LDL-C, triglicerida i apo-B. Nije bilo značajne razlike između atorvastatin skupine i placebo skupine u laboratorijskim parametrima i nuspojavama, a nije bilo utjecaja ni na seksualni razvoj (64).

Prva studija koja je ocjenjivala učinkovitost i sigurnost rosuvastatina u dječjoj populaciji bila je Pediatric Lipid-Reduction Trial of Rosuvastatin. To je multicentrična studija, kontrolirana placeboom koja je ocijenila korištenje rosuvastatina u 177 dječaka i djevojčica s OH u dobi između 10 i 17 godina tijekom 40 tjedana. Pacijenti su primali placebo ili rosuvastatin u dozi od 5 mg, 10 mg i 20 mg/dan. Svi su bolesnici imali razvijena sekundarna spolna obilježja prije uključivanja u ispitivanje. Rezultati su pokazali da rosuvastatin smanjuje razinu LDL-C, ukupnog kolesterola i apoB. Nakon 52 tjedana liječenja, nije bilo učinka statina na rast, težinu, indeks tjelesne mase ili spolno sazrijevanje. Nije bilo nuspojava jetre, skeletnih mišića ili bubrega koje bi mogle dovesti do trajnog prekida liječenja. Promjene razina transaminaza i CK bile su slične u obje grupe (65). Najnoviji rezultati jedne retrospektivne studije na temelju desetogodišnjeg praćenja pokazuju da je dugotrajna terapija statinima sigurna za djecu s OH (66). Iščekuju se rezultati dvogodišnje međunarodne studije "Titracijom do cilja" koja će biti provedena na 198 djece s heterozigotnim oblikom OH između 6 i 18 godina. Cilj ispitivanja je evaluirati sigurnost i učinkovitost rosuvastatina. Primarna promjena će biti promjena razine LDL-C,

a sekundarna promjena CIMT. Najnoviji rezultati pokazuju da djeca s OH imaju veću vrijednost CIMT u odnosu na njihovu zdravu braću i sestre, što naglašava važnost ranog početka razmatranja statina u ovoj rizičnoj populaciji (67).

Razlika u prosječnim vrijednostima CIMT između djece s OH i njihove zdrave braće i sestara može se identificirati već u dobi od 8 godina. Dakle, važno je rano započeti terapiju smanjivanja kolesterola u ovoj rizičnoj populaciji (68). Nedavno objavljen Cochrane pregled uključuje osam randomiziranih placebo-kontroliranih studija sa statinima provedenih na 1074 djece s OH. Rezultati su pokazali da statini smanjuju LDL-C srednju vrijednost za oko 30%, u rasponu od 23% do 40%. Terapija statinima nije bila povezana s nikakvim klinički značajnim promjenama u rastu ili sazrijevanju, serumskim razinama AST i ALT, kao i razini CK ili miopatijama (69).

Međutim, Nizozemska studija je pokazala da je liječenje statinima propisano za samo 26% djece s OH u dobi od 10,9 godina, dok je samo 62% dobilo savjete o načinu života (70). Tako, na žalost, u stvarnim životnim okolnostima nisu slijedili smjernice. Mora se naglasiti i da su se svi pokusi obavljali isključivo u djece s OH. Dakle, gotovo nema podataka za djecu s dislipidemijom koja nemaju OH. Danas su potrebne dugoročne studije koje će odgovoriti je li sigurno započeti liječenje u ranoj dobi kako bi se spriječile kardiovaskularne bolesti kasnije u životu i mogu li promjene rizika za KVB kod vrlo rizične dječje populacije stvarno spriječiti prijevremenu pojavu kardiovaskularnog događaja i smrtnosti. Nema kliničkih dokaza da liječenje metaboličkog sindroma i pretilosti kod djece može pomoći sniziti razinu kolesterola u plazmi, niti smanjiti učestalost kardiovaskularnih bolesti.

Zaključak

Djecu s hiperkolesterolemijom treba liječiti statinima ukoliko su stariji od 8-10 godina, nakon promjene u načinu života, kao što je prehrana s niskim unosom masti i kolesterola te vježbanje. Ako imaju homozigotni oblik OH ili teški heterozigotni oblik OH, trebali bi započeti liječenje statinima ranije. Međutim, mora biti jasno navedeno da je svega nekoliko studija pokazalo poboljšanje vaskularne disfunkcije i smanjenje CIMT u djece s OH, no nema čvrstih dokaza da liječenje djece bilo koje dobi, osim onih s homozigotnim oblikom OH i izuzetno visokom razinom LDL-C stvarno sprječava kardiovaskularne događaje i/ili spašava njihove živote. S druge strane, mora biti jasno navedeno da, unatoč mogućim problemima, za sada nema izvješća koja ukazuju da bi liječenje djece statinima moglo dovesti do bilo kakve štete njihovom rastu, spolnom sazrijevanju, središnjem živčanom sustavu ili razvoju i funkciji bilo kojeg drugog tkiva i organa.

Skraćenice:

KVB - kardiovaskularna bolest
 KBS - koronarna bolest srca
 LDL-C (engl. Low Density Lipoprotein-Cholesterol) - kolesterol lipoproteina niske gustoće
 HDL-C (engl. High Density Lipoprotein-Cholesterol) - kolesterol lipoproteina visoke gustoće
 OH - obiteljska hiperkolesterolemija
 Apo-B - apolipoprotein B
 PCSK9 - proprotein konvertaza suputilizin/keksin tipa 9
 HMG-CoA - hidroksi-metil-glutaril koenzim A
 FDA (engl. Food and Drug Administration) - Agencija za hranu i lijekove
 GRACE (engl. Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) - Grčki atorvastatin i procjena koronarne bolesti srca
 CNS (engl. Central Nervous System) - središnji živčani sustav
 AST - aspartat aminotransferaza
 ALT - alanin aminotransferaza
 CK - kreatin kinaza
 DHEA-S - dihidroksiepiandosteron sulfat
 CIMT (Carotid Intima-Media Thickness) - debljina sloja intime i medije karotide

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad. *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J.* 2012; 33: 1635-701.
2. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J.* 2002; 16: 1348-60.
3. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Landmark article, July 18, 1953: Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. Preliminary report. *JAMA.* 1986; 256: 2859-62.
4. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA.* 1971; 216: 1185-7.
5. Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2002; 21: 213-37.
6. Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992; 70: 851-8.
7. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011; 32: 1769-818.

8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1111-15.
9. Kieltyka L, Urbina EM, Tang R, Bond MG, Srinivasan SR, Berenson GS. Framingham risk score is related to carotid artery intima-media thickness in both white and black young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 2003; 170: 125-30.
10. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D (eds) *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001; 2863-913.
11. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolaemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1795-803.
12. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolaemia database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet*. 2012; 76: 387-401.
13. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3478-90.
14. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012; 223: 262-8.
15. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a huge prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004; 160: 407-20.
16. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 3956-64.
17. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: 1168.e1-1168.e60.
18. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1000 children. *Circulation*. 2003; 107: 1473-8.
19. Whittall RA, Scartezini M, Li K et al. Development of a high-resolution melting method for mutation detection in familial hypercholesterolaemia patients. *Ann Clin Biochem*. 2010; 47 (1): 44-55.
20. Pećin I, Whittall R, Futema M et al. Mutation detection in Croatian patients with familial hypercholesterolemia. *Ann Hum Genet*. 2013; 77: 22-30.
21. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*. 2008; 5: 319-35.
22. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 332: 1345-61.
23. Reiner Ž. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: A clinical update. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23: 799-807.
24. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002; 288: 1728-32.
25. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes in children and adolescents. *J Paediatr*. 2005; 146: 693-700.
26. Steinbeck KS. The importance of physical activity in the prevention of overweight and obesity in childhood: a review and an opinion. *Obes Rev*. 2001; 2: 117-30.
27. Wattigney WA, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GS. Increasing impact of obesity on serum lipids and lipoproteins in young adults. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med*. 1991; 151: 2017-22.
28. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. Findings from the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb*. 1993; 13: 1291-8.
29. Li S, Chen W, Srinivasan SR et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 2003; 290: 2271-6.
30. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1650-6.

31. Dumić M, Uroić AS, Francetić I et al. Three-year-old boy - a homozygote for familial hypercholesterolemia. *Liječ Vjesn.* 2007; 129: 130-3.
32. Daniels SR, Greer FR. Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008; 122: 198-208.
33. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of nonlipid risk factors on atherosclerosis in youth with a favorable lipoprotein profile. *Circulation.* 2001; 103: 1546-50.
34. Sánchez-Bayle M, Soriano-Guillén L. Influence of dietary intervention on growth in children with hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 1043-6.
35. Reiner Ž. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2013; 453-64.
36. Taylor DC, Pandya A, Thompson D et al. Cost-effectiveness of intensive atorvastatin therapy in secondary cardiovascular prevention in the United Kingdom, Spain, and Germany, based on the Treating to New Targets study. *Eur J Health Econ.* 2009; 10: 255-65.
37. De Smedt D, Kotseva K, De Bacquer D et al. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2865-72.
38. Mitchell AP, Simpson RJ. Statin cost effectiveness in primary prevention: a systematic review of the recent cost-effectiveness literature in the United States. *BMC Res Notes.* 2012; 5: 373.
39. Belay B, Belamarich PF, Tom-Revzon C. The use of statins in pediatrics: knowledge base, limitations, and future. *Pediatrics.* 2007; 119: 370-80.
40. Ehrenstein MR, Jury EC, Mauri C. Statins for atherosclerosis-as good as it gets? *N Engl J Med.* 2005; 352: 73-5.
41. <http://www.fda.gov>
42. Šimić I, Reiner Ž. Adverse Effects of Statins - Myths and Reality. *Curr Pharm Des.* 2015; 21 (9): 1220-6.
43. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 6-26.
44. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (8A): 52-60.
45. Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, Golomb BA. A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class. *PLoS One.* 2012; 7: 42866.
46. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 27-31.
47. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014; 8 (3): 47-57.
48. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet.* 2010; 376: 1916-22.
49. Lamaida N, Capuano E, Pinto L, Capuano R, Capuano V. The safety of statins in children. *Acta Paediatr.* 2013; 102: 857-62.
50. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics.* 2005; 116: 682-8.
51. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N; National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (8A): 77-81.
52. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. National Lipid Association Statin Safety Task Force Muscle Safety Expert Panel. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (8A): 69-76.
53. Valenza M, Cattaneo E. Cholesterol dysfunction in neurodegenerative diseases: is Huntington's disease in the list? *Prog Neurobiol.* 2006; 80: 165-76.
54. Porter FD. Malformation syndromes due to inborn errors of cholesterol synthesis. *J Clin Invest.* 2002; 110: 715-24.
55. Reiner Ž. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2014; 114: 233-5.
56. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011; 128: 213-56.

57. de Jongh S, Ose L, Szamosi T et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation*. 2002; 106: 2231-7.
58. Lambert M, Lupien PJ, Gagné C et al. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. Canadian Lovastatin in Children Study Group. *Pediatrics*. 1996; 97: 619-28.
59. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 281: 137-44.
60. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics*. 2005; 116 (3): 682-8.
61. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292: 331-7.
62. Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res*. 1996; 39: 867-71.
63. Hedman M, Matikainen T, Föhr A et al. Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective clinical follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 1942-52.
64. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2003; 143: 74-80.
65. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1121-6.
66. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014; 312 (10): 1055-7.
67. Kusters DM, Hutten BA, McCrindle BW et al. Design and baseline data of a pediatric study with rosuvastatin in familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2013; 7: 408-13.
68. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014; 114: 307-10.
69. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7 (2): 107-17.
70. Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN et al. Follow-up of children diagnosed with familial hypercholesterolemia in a national genetic screening program. *J Pediatr*. 2012; 161: 99-103.

Summary

TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA IN CHILDREN

I. Šimić, K. Boban, L. Zlopaša, L. Konosić

Although atherosclerotic cardiovascular disease has its clinical manifestations in adulthood, the initial atherosclerotic changes begin early in life. However, the manifestations of cardiovascular disease in childhood are rare. It is widely accepted that the individuals who already have an increased risk for cardiovascular disease in their early ages are more likely to develop a cardiovascular event later in their lives. In this review the current body of knowledge, focusing mainly on the incidence of dyslipidaemia, particularly hypercholesterolaemia and the atherosclerosis in children was analyzed. The review is focused on clinical trials in which statin therapy was used to treat lipid abnormalities in children with the idea to assess whether children with dyslipidaemia could potentially benefit from such lipid-lowering drug therapy. The main idea was to identify the modalities through which the prevention of atherosclerosis in children could be improved as this would consequently lead to a reduction of the cardiovascular disease risk and possibly cardiovascular disease morbidity and mortality in adults. Despite potential concerns, so far there are no reports indicating that treatment of children with statins might cause any harm to their growth, sexual development, central nervous system or any other tissue and organ development and function.

Descriptors: CHILDREN, STATINS, HYPERCHOLESTEROLAEMIA, CARDIOVASCULAR DISEASE, CORONARY HEART DISEASE