

Statyny w chorobach nerek

Statins and kidney disease

Alicja Rydzewska-Rosolowska¹, Andrzej Rydzewski²

¹Klinika Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Transplantologii CSK MSWiA w Warszawie

STRESZCZENIE

Wskazania do stosowania statyn w przewlekłej chorobie nerek nie są całkowicie jasne. Do tej pory w żadnym badaniu randomizowanym nie potwierdzono ich korzystnego efektu u pacjentów ze schorzeniami nefrologicznymi, a niektóre dane wskazują nawet na ich niekorzystny wpływ. W poniższej pracy podsumowano obecny stan wiedzy na temat statyn w przewlekłej chorobie nerek, skupiając się na posiadanych dowodach klinicznych.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (4), 193–200

Słowa kluczowe: statyny, przewlekła choroba nerek, dyslipidemia

ABSTRACT

Indications for statin use in chronic kidney disease (CKD) are still unclear. To date, no clinical randomized trial could confirm their beneficial effect in CKD patients and some suggest that they may even have a detrimental effect on kidney function. The following review sums up our knowledge on statins in CKD focusing mostly on clinical results.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (4), 193–200

Key words: statins, chronic kidney disease, dyslipidemia

WPROWADZENIE

Na świecie stale rośnie liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*). Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych choruje około 19 milionów osób, czyli 11% populacji dorosłej [1]. W Polsce, w przeprowadzonym w 2004 roku w województwie pomorskim badaniu PolNef, u 16% osób spośród blisko 2500 występowały cechy uszkodzenia nerek [2].

Zgodnie z obowiązującą od 2002 roku definicją CKD to utrzymywanie się przez ponad 3 miesiące wykładni-

ków uszkodzenia nerek (z obniżeniem filtracji kłębuszkowej [GFR, *glomerular filtration rate*] lub bez niego), zarówno w badaniach laboratoryjnych (np. mikroalbuminuria, nieprawidłowy osad moczu), jak i w badaniach obrazowych **lub** stwierdzenie utrzymującej się przez ponad 3 miesiące GFR poniżej 60 ml/min/1,73 m², z wykładnikami uszkodzenia nerek opisywanymi powyżej lub bez tych wykładników. Definicja ta została opracowana przez *National Kidney Foundation — Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-K/DOQI) i następnie zaakceptowana na całym świecie. Pozwala ona wyróżnić 5 stadiów CKD (tab. 1). Dodatkowo, w tej klasyfikacji CKD, w odniesieniu do pacjenta po transplantacji nerki używa się skrótu T, zaś do chorych w stadium 5., którzy są dializowani — litery D [3].

Adres do korespondencji:

dr n. med. Alicja Rydzewska-Rosolowska
Klinika Nefrologii i Transplantologii UM
ul. Żurawia 14, 15–540 Białystok
tel.: 85 740 94 63; faks: 85 743 45 86
e-mail: alicja.rosolowska@umwb.edu.pl

Tabela 1. Stadia przewlekłej choroby nerek według the National Kidney Foundation (NKF)

Stadium	Opis	GFR [ml/min/1,73 m ²]
1.	Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub ↑ GFR	≥ 90
2.	Uszkodzenie nerek z niewielkim lub ↓ GFR	60–89
3.	Umiarkowane ↓ GFR	30–59
4.	Znaczne ↓ GFR	15–29
5.	Schyłkowa niewydolność nerek	< 15 lub dializa

GFR (*glomerular filtration rate*) — filtracja kłębuszkowa

Wydawałoby się, że inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA), czyli popularne statyny, są idealnym lekiem w CKD. Pacjenci najczęściej umierają z przyczyn sercowo-naczyniowych, a stopień obniżenia GFR jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby układu sercowo-naczyniowego [4]. Ponadto rozpowszechniona jest wśród nich dyslipidemia [5], a statyny zmniejszają śmiertelność sercowo-naczyniową właśnie poprzez leczenie aterogennej dyslipidemii. W związku z powyższym powinny ją zmniejszać również w przebiegu CKD. Niestety, w medycynie najczęściej nie ma prostych rozwiązań i dane na temat stosowania statyn w tej populacji są niejednoznaczne.

DYSLIPIDEMIA W CKD

W CKD, poza zespołem nerczycowym, stężenia cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) oraz cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) są często prawidłowe, a czasami nawet obniżone. Jednak parametry te nie odzwierciedlają zaburzeń, do jakich dochodzi, gdy obniża się GFR.

Znacznemu podwyższeniu ulega stężenie triglicerydów (TG, *triglycerides*) — można to zaobserwować już we wczesnych stadiach CKD, a także u ponad 2/3 chorych na schyłkową niewydolność nerek. Ponadto obniża się stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*), co jest spowodowane zmniejszeniem aktywności acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej, a nasila się w przypadku obecności stanu zapalnego, który towarzyszy niewydolności nerek [5, 6].

Największe zmiany można zaobserwować w przypadku stężenia lipoprotein, które nie są oznaczane rutynowo. Dochodzi bowiem do zmniejszenia lipolizy oraz katabolizmu lipoprotein [7] i chylomikronów [8], co skut-

kuje zwiększeniem ilości produktów pośrednich, takich jak lipoproteiny bardzo małej gęstości (VLDL, *very low-density lipoprotein*) i resztki (remnanty) chylomikronów. Częsteczki LDL są mniejsze, gęstsze i bardziej aterogenne [9]. Ponadto dochodzi do postrybosomalnej modyfikacji lipoprotein (glikacja, utlenowanie i karbamyłacja), co pośrednio prowadzi do powstania komórek piankowatych w blaszce miażdżycowej [10]. Zmienia się także zarówno stężenie, jak i fenotyp lipoproteiny A — jest jej więcej, a jej cząsteczka jest mniejsza, co jest czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [11].

Ze względu na powyższe fakty zaproponowano, aby obliczać stężenie cholesterolu nie-HDL (suma LDL i VLDL), które lepiej pozwala ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta z chorobą nerek [12].

Najprawdopodobniej w związku z tym CKD wiąże się z pewnym paradoksem. W populacji ogólnej wysokie stężenie cholesterolu jest uznanym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Natomiast wśród pacjentów z CKD i schyłkową niewydolnością nerek w wielu badaniach to niskie stężenie cholesterolu wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością [13]. Prawdopodobnie ta tak zwana odwrócona epidemiologia wynika z negatywnego wpływu niedożywienia i stanu zapalnego na przeżycie. Potwierdza to fakt, że w większości badań, u pacjentów z prawidłowym stężeniem białka C-reaktywnego, wysokie stężenie cholesterolu pozostawało czynnikiem ryzyka zgonu [14].

ZASTOSOWANIE STATYN U CHORYCH NA CKD W OKRESIE PRZED LECZENIEM DIALIZAMI

Z uwagi na charakter dyslipidemii w CKD (niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL, wysokie stężenie TG) wydawałoby się, że najczęściej stosowanymi lekami powinny być fibraty. Jednak, z uwagi na ich liczne działania niepożądane, nie są one zbyt często stosowane przez nefrologów. Z tego powodu to statyny są zazwyczaj pierwszą opcją terapeutyczną.

Istnieje wiele analiz *post-hoc* badań prospektywnych dotyczących wpływu inhibitorów reduktazy HMG-CoA na ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z wczesnymi stadiami CKD (tab. 2) [15–19]. W większości z nich udowodniono zmniejszenie tego ryzyka u pacjentów stosujących statyny. Niestety, dane te nie zostały potwierdzone w dużym, prospektywnym, randomizowanym badaniu *Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Intervention Trial* (PREVEND IT). Po 4 latach obserwacji 864 pacjentów z mikroal-

Tabela 2. Badania z zastosowaniem statyn u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 1.–4.

Badanie	Liczba pacjentów	Definicja choroby nerek	Statyna	Czas obserwacji	Pierwotny punkt końcowy	Wyniki
HPS [15]	1329	Stężenie kreatyniny 1,3–2,3 mg/dl	Simwastatyna 40 mg v. placebo	66 mies.	Śmiertelność ogólna, duży incydent naczyniowy	↓ punktu końcowego (HR 0,72; p < 0,05)
CARE [19]	1711	GFR < 75 ml/min/1,73 m ²	Prawastatyna 40 mg v. placebo	58,9 mies.	Zgon z powodu choroby wieńcowej lub zawał serca niezakończony zgonem	↓ punktu końcowego (HR 0,72; p = 0,02)
CARE [18]	690	GFR < 60 ml/min/1,73 m ²	Prawastatyna 40 mg v. placebo	36 mies.	Spadek GFR	Ograniczenie spadku GFR o 2,5 ml/min/rok w grupie z GFR < 40 ml/min/1,73 m ² , brak efektu u innych chorych
PRE-VEND IT [20]	864	Mikroalbuminuria	Fosinopril 20 mg lub placebo + prawastatyna 40 mg lub placebo	46 mies.	Śmiertelność sercowo-naczyniowa lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	↓ punktu końcowego o 13%, nieznamiennie statystycznie (p = 0,649)
Pravastatin Pooling Project (WOSCOPS, CARE, LIPID) [17]	4491	GFR 30–60 ml/min/1,73 m ²	Prawastatyna 40 mg v. placebo	Ok. 60 mies.	Czas do zawału serca, zgon z powodu choroby wieńcowej, PTCA/CABG	↓ punktu końcowego (HR 0,77)
4S (post-hoc) [16]	2314	eGFR < 75 ml/min/1,73 m ²	Simwastatyna 20–40 mg v. placebo	64 mies.	Śmiertelność całkowita	↓ punktu końcowego (HR 0,69)
PLANET I	325	Białkomoc, cukrzycowa choroba nerek	Atorwastatyna 80 mg v. rosuwastatyna 40 mg v. rosuwastatyna 10 mg	52 tyg.	Stosunek białko/kreatynina w moczu	Atorwastatyna: ↓ białkomoczu o 15%, spadek eGFR o 1–2 ml/min/1,73 m ² /rok Rosuwastatyna 10 mg: białkomoc — BZ, spadek eGFR o 4 ml/min/1,73 m ² /rok Rosuwastatyna 40 mg: białkomoc — BZ, spadek eGFR o 8 ml/min/1,73 m ² /rok
PLANET II	220	Białkomoc	Atorwastatyna 80 mg v. rosuwastatyna 40 mg v. rosuwastatyna 10 mg	52 tyg.	Stosunek białko/kreatynina w moczu	Atorwastatyna: ↓ białkomoc o 20%, eGFR — BZ Rosuwastatyna 10 mg: białkomoc — BZ, eGFR — BZ Rosuwastatyna 40 mg: białkomoc — BZ, niewielki spadek eGFR
ESPLANADE [28]	186	Białkomoc, eGFR > 20 ml/min/1,73 m ²	Benazepril/walsartan v. benazepril/walsartan + fluwastatyna 80 mg	6 mies.	Białkomoc	Brak wpływu na białkomoc i eGFR
LIVES [29]	958	eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²	Pitawastatyna 1–4 mg	104 tyg.	eGFR	Wzrost eGFR o 5,4 ml/min/1,73 m ²

BZ — bez zmian; CABG (*coronary artery bypass graft*) — pomostowanie aortalno-wieńcowe; GFR (*glomerular filtration rate*) — filtracja kłębuszkowa; eGFR (*estimated GFR*) — szacowana filtracja kłębuszkowa; HR (*hazard ratio*) — współczynnik hazardu; PTCA (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*) — przezskórna angioplastyka wieńcowa

buminurią, randomizowanych według schematu 2 × 2 do grup otrzymujących fosinopril w dawce 20 mg na dobę, prawastatynę w dawce 40 mg na dobę lub placebo, wykazano jedynie nieznamienną statystycznie tendencję w kierunku zmniejszenia śmiertelności sercowo-naczyniowej i liczby

hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [20]. Opublikowana w 2008 roku metaanaliza, obejmująca 50 badań i 30 144 chorych w różnych stadiach CKD (także dializowanych i po przeszczepieniu nerki), potwierdziła zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych w grupach

Tabela 3. Badania z zastosowaniem statyn u osób bez objawów przewlekłej choroby nerek, w których oceniano wpływ statyn na nerkowe punkty końcowe

Badanie	Liczba pacjentów	Charakterystyka chorych	Statyna	Czas obserwacji	Pierwotny punkt końcowy	Wyniki
HPS [23]	20 536	Cukrzyca lub choroba naczyń	Simwastatyna 40 mg v. placebo	60 mies.	Śmiertelność całkowita, incydent naczyniowy	Mniejszy wzrost stężenia kreatyniny i mniejszy spadek eGFR w grupie stosującej statynę
GREACE [22]	1600	Choroba wieńcowa	Atorwastatyna 10–80 mg v. terapia standardowa	36 mies.	Wpływ na funkcję nerek	Klirens kreatyniny wzrósł u osób stosujących atorwastatynę o 11,6%, o 4,9% u stosujących inne statyny, a zmniejszył się o 5,3% u niestosujących statyn
ALLIANCE [24]	2442	Choroba wieńcowa	Atorwastatyna 80 mg v. terapia standardowa	48 mies.	Wpływ na funkcję nerek	Klirens kreatyniny bez zmian w grupie leczonej atorwastatyną, a spadek o 4,4% w grupie nieleczonej statynami
TNT [25]	9656	Choroba wieńcowa	Atorwastatyna 10 mg v. 80 mg	Ok. 60 mies.	Spadek GFR	W obu grupach poprawa GFR, większa w grupie stosującej większą dawkę

GFR (*glomerular filtration rate*) — filtracja kłębuszkowa; eGFR (*estimated GFR*) — szacowana filtracja kłębuszkowa

stosujących statyny bez wpływu na całkowitą śmiertelność. Gdy analizie poddano jedynie pacjentów z CKD w stadiach 1–4., potwierdzono, podobnie jak w populacji ogólnej, ich wpływ na zmniejszenie śmiertelności całkowitej (współczynnik hazardu [HR, *hazard ratio*] 0,81) [21].

Z uwagi na liczne przesłanki pochodzące z badań na zwierzętach wskazujące, że statyny działają ochronnie na kłębuszki nerkowe, przeprowadzono kilka analiz *post-hoc* (tab. 3) [22–25] oraz liczne metaanalizy, które wykazały korzystny wpływ statyn na albuminurię i szacowaną filtrację kłębuszkową (eGFR, *estimated GFR*) — szczególnie u pacjentów z wyjściowo wyższym białkomoczem (> 30 mg/d.) [21, 26, 27].

Niestety, znacznie mniej korzystnie przedstawiają się dane dotyczące wpływu statyn na nerkowe punkty końcowe u chorych na CKD (tab. 2). Po optymistycznej analizie *post-hoc* badania *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE), w której wykazano zmniejszenie progresji spadku eGFR u chorych z wyjściowym GFR poniżej 40 ml/min/1,73 m² przy zastosowaniu prawastatyny [18], i kilku pozytywnych metaanalizach, dużym zaskoczeniem były zaprezentowane niedawno (podczas kongresu ERA-EDTA w Monachium w 2010 r.) wyniki badań *Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Diabetic Patients with Progressive Renal Disease Trial* (PLANET I) i *Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in non-Diabetic Patients with Progressive Renal Disease Trial* (PLANET II). Wzięło w nich udział odpowiednio 325 i 220 osób z białkomoczem, (stosunek białko/kreatynina w moczu 500–5000 mg/g), stę-

żeniem cholesterolu frakcji LDL powyżej 90 mg/dl i stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny bądź leki blokujące receptor AT-1 przez co najmniej 3 miesiące. Pacjenci byli randomizowani do grup leczonych atorwastatyną (ATV) w dawce 80 mg, rosuwastatyną (RSV) w dawce 40 mg lub RSV w dawce 10 mg. Oceniano białkomocz, wystąpienie ostrego uszkodzenia nerek lub podwojenia stężenia kreatyniny. Po 52 tygodniach obserwacji białkomocz zmniejszył się w grupie stosującej ATV (o ok. 15%), a pozostał niezmienny w obu grupach stosujących RSV. Znacznie bardziej zaskakujące okazały się wyniki dotyczące obniżenia eGFR w trzech grupach: 1–2 ml/min/1,73 m² przez 52 tygodnie w grupie leczonej ATV, 4 ml/min/1,73 m² przez 52 tygodnie w grupie leczonej RSV 10 mg i 8 ml/min/1,73 m² przez 52 tygodnie w grupie leczonej RSV 40 mg. Różnice te były znamienne statystycznie. Z uwagi na brak grupy przyjmującej placebo nie jest jasne, czy badanie uwidocznilo ochronny wpływ ATV w CKD, czy może szkodliwy wpływ rosuwastatyny. Wyniki te negują istnienie tak zwanego efektu klasy, przynajmniej co do wpływu na funkcję nerek. Najprawdopodobniej spowodują także ograniczenie stosowania RSV przez nefrologów. Różne dane uzyskano także w badaniach *European Study for Preventing by Lipid-lowering Agents and ACE-inhibition Dialysis Endpoints* (ESPLANADE) — brak dodatkowego wpływu fluwastatyny na białkomocz i eGFR [28] i *LIVALO Effectiveness and Safety Study* (LIVES) — wzrost eGFR po 104 tygodniach stosowania pitawastatyny [29]. Dlatego też z niecierpliwością są oczekiwane wyniki badania *Study of*

Tabela 4. Badania z zastosowaniem statyn w 5. stadium przewlekłej choroby nerek

Badanie	Liczba pacjentów	Charakterystyka chorych	Statyna	Czas obserwacji	Pierwotny punkt końcowy	Wyniki
4D Study [30]	1255	Hemodializowani	Atorwastatyna 20 mg v. placebo	48 mies.	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu	Brak wpływu
AURORA [31]	2776	Hemodializowani	Rosuwastatyna 10 mg v. placebo	45,6 mies.	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu	Brak wpływu
4D High-LDL Study	Analiza post-hoc 4D Study	Hemodializowani	Atorwastatyna 20 mg v. placebo	48 mies.	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu	Poprawa wszystkich punktów końcowych, ale tylko u pacjentów z wyjściowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL > 145 mg/dl

LDL — low-density lipoprotein

Heart And Renal Protection (SHARP) obejmującego pacjentów stosujących simwastatynę i ezetimib v. placebo i *Lipid lowering and Onset of Renal Disease* (LORD) dotyczącego chorych na CKD stosujących ATV w dawce 10 mg.

ZASTOSOWANIE STATYN U CHORYCH DIALIZOWANYCH

De facto istnieją dwa badania randomizowane dotyczące statyn u chorych długotrwale hemodializowanych (tab. 4). Jedno z nich to opublikowane w 2005 roku niemieckie *Die Deutsche Diabetes Dialyse Study* (4D), w którym udział wzięło 1255 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych nerkozastępczo. W tym wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby stosowano ATV w dawce 20 mg lub placebo. Badanie trwało 4 lata, a pierwotny złożony punkt końcowy składał się ze zgonu z przyczyn sercowych, zawału serca lub udaru mózgu. Mimo że u przyjmujących ATV stężenie cholesterolu frakcji LDL zmniejszyło się o 42% w pierwszych 4 tygodniach badania, nie wykazano statystycznie istotnego zmniejszenia częstości występowania punktu końcowego [30]. Próbowano wytłumaczyć to zjawisko na wiele sposobów, między innymi zbyt późnym zastosowaniem statyn, zbyt małą liczbą pacjentów, działaniami niepożądanymi statyn (w grupie stosującej lek 2-krotnie wzrosło ryzyko udaru mózgu zakończony zgonem, aczkolwiek liczba zdarzeń była niewielka), i w związku z tym oczekiwano na wyniki badania *A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular hemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events* (AURORA).

W tym międzynarodowym badaniu udział wzięło 2776 pacjentów w wieku 50–80 lat. Stosowano RSV w daw-

ce 10 mg lub placebo. Złożony punkt końcowy definiowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu. Za drugorzędowy punkt końcowy przyjęto zgon niezależnie od przyczyny i poszczególne incydenty sercowo-naczyniowe. Po 3 miesiącach zaobserwowano obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL u 43% pacjentów. Chorych obserwowano przez 3,8 roku i niestety również nie uwidoczniło jakiegokolwiek wpływu RSV na punkty końcowe [31].

Aurora to w mitologii rzymskiej Jutrzenka. Legenda głosi, że była nieprzewidyująca, i prosząc o życie wieczne dla swojego kochanka, zapomniała poprosić o dar młodości, wskutek czego stał się on nieśmiertelnym starcem. Równie nieprzewidywalna bywa medycyna, dlatego nie należy jeszcze „skreślać” statyn z listy leków stosowanych w schyłkowej niewydolności nerek. W analizie *post-hoc* badania 4D *High-LDL Study*, przedstawionej podczas kongresu ERA-EDTA w Monachium, wykazano zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych przez ATV u pacjentów z wyjściowym stężeniem cholesterolu frakcji LDL powyżej 145 mg/dl. Możliwe więc, że należy jedynie zmodyfikować wskazania do stosowania statyn, a nie zaprzestać ich podawania. Obecnie trwa badanie SHARP, którego wyniki zaprezentowano w listopadzie 2010 roku na kongresie *American Society of Nephrology* (ASN)*.

Pewnym argumentem za stosowaniem statyn mogą być wyniki badania prospektywnego opublikowanego w czasopiśmie „JAMA”, w którym w grupie 1041 dializowanych chorych zaobserwowano znaczne zmniejszenie ryzyka sepsy (ryzyko wystąpienia: 0,41; przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,25–0,68) [32].

Tabela 5. Badania z zastosowaniem statyn u chorych po przeszczepieniu nerki

Badanie	Liczba pacjentów	Statyna	Czas obserwacji	Pierwotny punkt końcowy	Wyniki
Katznelson i wsp. [38]	48	Prawastatyna 20 mg v. placebo	16 mies.	Ostre odrzucanie	↓ liczby epizodów ostrego odrzucania potwierdzonych biopsyjnie
Holdaas i wsp. [39]	364	Fluwastatyna 40 mg v. placebo	12 mies.	Ostre odrzucanie	Brak wpływu
Kasiske i wsp. [40]	105	Simwastatyna 10 mg v. placebo	12 mies.	Ostre odrzucanie	Brak wpływu
Sahu i wsp. [41]	65	Lowastatyna 20 mg v. placebo	12 mies.	Ostre odrzucanie	Brak wpływu
ALERT [36]	2102	Fluwastatyna 40–80 mg v. placebo	60 mies.	Incydent sercowo-naczyniowy	↓ liczby zgonów sercowych i zawału serca, bez wpływu na śmiertelność całkowitą

ZASTOSOWANIE STATYN U CHORYCH PO PRZESZCZEPIENIU NERKI

Choroba układu sercowo-naczyniowego stanowi główną przyczynę zarówno zgonu, jak i utraty narządu u chorych po przeszczepieniu nerki [33]. Zazwyczaj mają oni podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL, co wynika również ze stosowania niektórych leków immunosupresyjnych [34]. Niestety ta grupa pacjentów była wykluczana z większości badań nad statynami z uwagi na ewentualny profil działań niepożądanych i interakcje lekowe. Retrospektywne dane sugerują, że wśród osób po transplantacji nerki stosujących statyny przeżycie jest lepsze o 24% [35].

Istnieje tylko jedno duże randomizowane badanie, w którym oceniano efekt stosowania statyn u chorych po przeszczepieniu nerki. W badaniu *Assesment of Lescol in Renal Transplantation* (ALERT) uczestniczyło 2102 pacjentów, których leczono fluwastatyną w dawce 20–80 mg lub podawano placebo przez 5–6 lat. Obniżeniu stężenia cholesterolu frakcji LDL o 32% w grupie leczonych towarzyszyło znamienne statystycznie obniżenie liczby zgonów z przyczyn sercowych i zawałów serca [36].

Dane eksperymentalne wskazywały na korzystny wpływ statyn na przeżycie samego greftu. Wyniki badania retrospektywnego obejmującego 325 pacjentów [37] i badania prospektywnego, w którym uczestniczyło zaledwie 48 osób (prawastatyna v. placebo) [38], również sugerowały zmniejszoną liczbę epizodów odrzucania — zarówno ostrego, jak i przewlekłego. Niestety, w późniejszych badaniach w większości przypadków nie potwierdzono tych wyników (tab. 5) [39–41].

Metaanaliza *Cochrane*, opublikowana w 2009 roku, dotycząca stosowania statyn u chorych po przeszczepieniu

nerki potwierdziła ich korzystny, pożądany wpływ na liczbę incydentów sercowo-naczyniowych, niestety bez wpływu na śmiertelność (aczkolwiek większość danych pochodziła z badania ALERT) [42]. Również w tym przypadku wymagane są dalsze badania w celu uzyskania „twardych” dowodów uzasadniających stosowanie statyn.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE STATYN W CHOROBYCH NEREK

Niestety, wciąż pojawiają się pojedyncze badania i opisy przypadków białkomoczu spowodowanego stosowaniem statyn, szczególnie w bardzo dużych dawkach. Z tego względu w 2006 roku *The National Lipid Association's (NLA) Safety Task Force* w specjalnym dodatku „*American Journal of Cardiology*” opublikowało dane naukowe wraz z opiniami ekspertów dotyczące bezpieczeństwa stosowania statyn. Aspekt nefrologiczny stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA został opracowany przez Kasiske i wsp. [43]. Odpowiedzieli oni w sposób następujący na kilka istotnych kwestii:

- Czy statyny powodują ostre uszkodzenie nerek w innym mechanizmie niż rhabdomioliza? — Nie;
- Czy statyny powodują białkomocz? — Nie;
- Czy statyny powodują uszkodzenie cewek nerkowych? — Nie;
- Czy statyny wpływają w sposób odwracalny na przezcewkowy transport białka, co może powodować białkomocz? — Nie;
- Czy statyny powodują krwinkomocz? — Nie;
- Czy statyny powodują CKD? — Nie;
- Czy pacjenci stosujący statyny powinni być rutynowo monitorowani w kierunku białkomoczu i/lub pogorszenia funkcji nerek? — Nie;

Tabela 6. Zalecane dawkowanie statyn w zależności od stadium przewlekłej choroby nerek (wg K/DOQI)

Statyna	Modyfikacja dawki
Simwastatyna	Zmniejszenie o 50% przy eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² ; przy eGFR < 15 ml/min/1,73 m ² dawka początkowa 5 mg
Atorwastatyna	Nie wymaga
Fluwastatyna	Zmniejszenie o 50% przy eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²
Prawastatyna	Nie wymaga, przy eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² dawka początkowa 5 mg
Rosuwastatyna	Przy eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² dawka 5–10 mg
Lowastatyna	Zmniejszenie o 50% przy eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²

eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacowana filtracja kłębuszkowa

- Czy statyny mogą być bezpiecznie stosowane u chorych na CKD (wszystkie stadia)? — Tak.

Wynika z tego, że po zastosowaniu odpowiedniej modyfikacji dawki (tab. 6) leki te mogą być stosowane u wszystkich chorych na CKD. Niestety, zalecenia te ukazały się przed ogłoszeniem wyników badań PLANET I i PLANET II. Obecnie trudno jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy zostaną one w najbliższym czasie zmienione.

PODSUMOWANIE

Statyny jako grupa leków odniosły ogromny sukces. W wielu randomizowanych badaniach klinicznych udowodniono ich korzystne działanie, a — oprócz wpływu na gospodarkę lipidową — zmniejszają liczbę zawałów serca, obniżając jednocześnie śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Podkreśla się ich działanie plejotropowe i zaleca stosowanie w wielu grupach chorych. Jednak, wbrew intuicji, wydaje się, że ich działanie maleje lub nawet zanika wraz z pojawieniem się schyłkowej niewydolności nerek. Mimo tego obecnie prawdopodobnie nie powinno się zaprzestać ich stosowania u pacjentów ze schorzeniami nefrologicznymi, a jedynie, w oczekiwaniu na wyniki dalszych badań (takich jak SHARP i LORD), stosować je w sposób ograniczony, zgodnie ze wskazaniami kardiologicznymi.

*19 listopada 2010 roku w Denver podczas Kongresu ASN zaprezentowano wyniki badania SHARP. Wzięło w nim udział 9438 pacjentów, zarówno będących w okresie przeddializacyjnym, jak i dializowanych. Terapia simwastatyną/ezetimibem zmniejszyła o 17% liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca, zawał serca, udar niedokrwieny lub konieczność rewaskularyzacji) w obu grupach chorych. Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych (łącznie z uszkodzeniem wątroby, mięśni czy wystąpieniem choroby nowotworowej). Nie stwierdzono wpływu leku na funkcję nerek (progresa do schyłkowej niewydolności nerek, podwojenie stężenia kreatyniny).

PIŚMIENNICTWO

1. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. i wsp. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038–2047.
2. Krol E., Rutkowski B., Czarniak P. i wsp. Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29: 264–273.
3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: S1–266.
4. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. i wsp. 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: 2154–2169.
5. Piecha G., Adamczak M., Ritz E. Dyslipidemia in chronic kidney disease: pathogenesis and intervention. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119: 487–492.
6. Chmielewski M., Carrero J.J., Nordfors L., Lindholm B., Stenvinkel P. Lipid disorders in chronic kidney disease: reverse epidemiology and therapeutic approach. *J. Nephrol.* 2008; 21: 635–644.
7. Ikekawa K., Schaefer J.R., Frischmann M.E. i wsp. Delayed in vivo catabolism of intermediate-density lipoprotein and low-density lipoprotein in hemodialysis patients as potential cause of premature atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 2615–2622.
8. Weintraub M., Burstein A., Rassin T. i wsp. Severe defect in clearing postprandial chylomicron remnants in dialysis patients. *Kidney Int.* 1992; 42: 1247–1252.
9. O'Neal D., Lee P., Murphy B., Best J. Low-density lipoprotein particle size distribution in end-stage renal disease treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27: 84–91.
10. Koniger M., Quaschnig T., Wanner C., Schollmeyer P., Kramer-Guth A. Abnormalities in lipoprotein metabolism in hemodialysis patients. *Kidney Int. Suppl.* 1999; 71: S248–250.
11. Kronenberg F., Neyer U., Lhotta K. i wsp. The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: a prospective follow-up. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 1027–1036.
12. Shoji T., Nishizawa Y., Kawagishi T. i wsp. Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 1277–1284.
13. Liu Y., Coresh J., Eustace J.A. i wsp. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291: 451–459.
14. Kilpatrick R.D., McAllister C.J., Kovesdy C.P., Derose S.F., Kopple J.D., Kalantar-Zadeh K. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 293–303.
15. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
16. Chonchol M., Cook T., Kjekshus J., Pedersen T.R., Lindendorf J. Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 49: 373–382.

17. Tonelli M., Isles C., Curhan G.C. i wsp. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557–1563.
18. Tonelli M., Moye L., Sacks F.M., Cole T., Curhan G.C. 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.
19. Tonelli M., Moye L., Sacks F.M., Kiberd B., Curhan G. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 98–104.
20. Asselbergs F.W., Diercks G.F., Hillege H.L. i wsp. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809–2816.
21. Strippoli G.F., Navaneethan S.D., Johnson D.W. i wsp. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 336: 645–651.
22. Athyros V.G., Mikhailidis D.P., Papageorgiou A.A. i wsp. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J. Clin. Pathol.* 2004; 57: 728–734.
23. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R. 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.
24. Koren M.J., Hunninghake D.B. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1772–1779.
25. Shepherd J., Kastelein J.J., Bittner V. i wsp. 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.
26. Douglas K., O'Malley P.G., Jackson J.L. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145: 117–124.
27. Sandhu S., Wiebe N., Fried L.F., Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2006–2016.
28. Ruggenenti P., Perna A., Tonelli M. i wsp. Effects of Add-on Fluvastatin Therapy in Patients with Chronic Proteinuric Nephropathy on Dual Renin-Angiotensin System Blockade: the ESPLANADE Trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1928–1938.
29. Kimura K., Shimano H., Yokote K., Urashima M., Teramoto T. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J. Atheroscler. Thromb.* 2010; 17: 601–609.
30. Wanner C., Krane V., Marz W. i wsp. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 238–248.
31. Fellstrom B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. i wsp. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1395–1407.
32. Gupta R., Plantinga L.C., Fink N.E. i wsp. Statin use and sepsis events [corrected] in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2007; 297: 1455–1464.
33. Kasiske B.L., Guijarro C., Massy Z.A., Wiederkehr M.R., Ma J.Z. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 158–165.
34. Kanbay M., Yildirim A., Akcay A. i wsp. Effects of immunosuppressive drugs on serum lipid levels in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2006; 38: 502–505.
35. Cosio F.G., Pesavento T.E., Pelletier R.P. i wsp. Patient survival after renal transplantation III: the effects of statins. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 638–643.
36. Holdaas H., Fellstrom B., Jardine A.G. i wsp. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
37. Lisik W., Schoenberg L., Lasky R.E., Kahan B.D. Statins benefit outcomes of renal transplant recipients on a sirolimus-cyclosporine regimen. *Transplant. Proc.* 2007; 39: 3086–3092.
38. Katznelson S., Wilkinson A.H., Kobashigawa J.A. i wsp. The effect of pravastatin on acute rejection after kidney transplantation — a pilot study. *Transplantation* 1996; 61: 1469–1474.
39. Holdaas H., Jardine A.G., Wheeler D.C. i wsp. Effect of fluvastatin on acute renal allograft rejection: a randomized multicenter trial. *Kidney Int.* 2001; 60: 1990–1997.
40. Kasiske B.L., Heim-Duthoy K.L., Singer G.G., Watschinger B., Germain M.J., Bastani B. The effects of lipid-lowering agents on acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2001; 72: 223–227.
41. Sahu K., Sharma R., Gupta A. i wsp. Effect of lovastatin, an HMG CoA reductase inhibitor, on acute renal allograft rejection. *Clin. Transplant.* 2001; 15: 173–175.
42. Navaneethan S.D., Perkovic V., Johnson D.W., Nigwekar S.U., Craig J.C., Strippoli G.F. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009, CD005019.
43. Kasiske B.L., Wanner C., O'Neill W.C. An assessment of statin safety by nephrologists. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 82C–85C.