

Michał Chmielewski

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Statyny u chorych dializowanych otrzewnowo — za i przeciw

Statins in PD patients — pros and cons

ABSTRACT

HMG-CoA reductase inhibitors (statins) have proven their efficacy in improving the prognosis of patients with increased cardio-vascular risk. This risk is specifically high in end-stage renal failure patients undergoing peritoneal dialysis (PD). Moreover, these patients are characterized by atherogenic lipid disturbances, caused by the kidney disease itself as well as the glucose load from dialysis fluids. Therefore, statins ought

to constitute a perfect group of drugs in reducing the cardio-vascular risk in PD subjects. However, results of the hitherto studies are far from being unequivocal in this respect. Moreover, the current guidelines do not recommend initializing statins in PD patients. This article aims at presenting the current knowledge on the use of these drugs in the course of PD.

Forum Nefrol 2019, vol 12, no 1, 23–27

Key words: statins, peritoneal dialysis, atherosclerosis

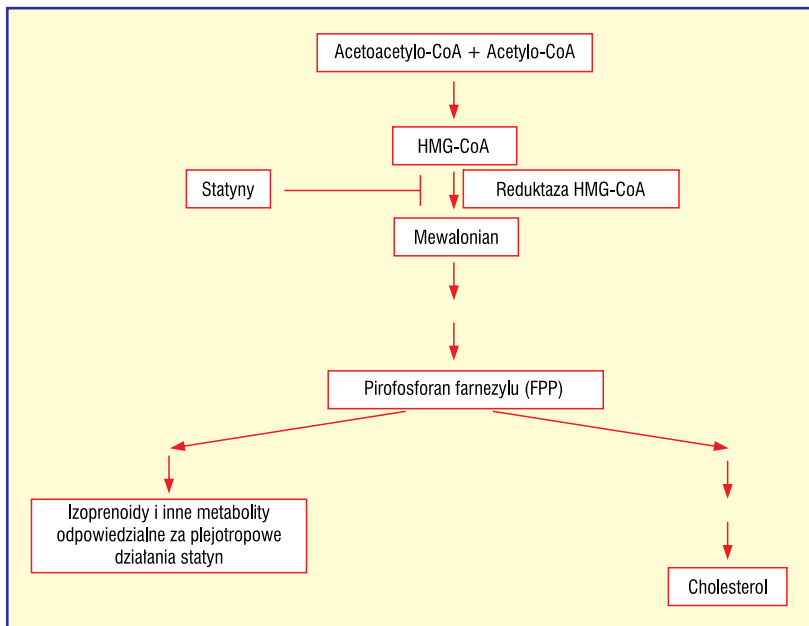
WSTĘP — STATYNY

Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutaryloCoA (HMG-CoA), popularnie zwane statynami, stanowią jedną z najpowszechniej stosowanych na świecie grup leków. Wprowadzone na rynek farmaceutyczny w latach 80. XX wieku, stały się podstawą pierwotnej i wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ich działanie opiera się na konkurencyjnym łączeniu się z reduktazą HMG-CoA. Enzym ten jest odpowiedzialny w organizmie za konwersję HMG-CoA w mewalonian, stanowiącą jeden z początkowych etapów syntezy cholesterolu, a aktywność reduktazy HMG-CoA uznaje się za czynnik regulujący cały proces cholesterologenezy. Statyny, charakteryzując się wielokrotnie wyższym powinowactwem do reduktazy w porównaniu z naturalnym substratem, skutecznie blokują przemianę HMG-CoA w mewalonian, hamując syntezę cholesterolu i zmniejszając jego stężenie w komórce. Aby skompensować ten spadek, komórka pobiera cholesterol z krą-

żenia, doprowadzając do obniżenia stężenia cholesterolu we krwi. W ten sposób statyny są w stanie obniżyć stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) w surowicy nawet o 70%. Okazuje się jednak, że synteza cholesterolu nie jest jedynym procesem hamowanym poprzez blokadę reduktazy HMG-CoA, mewalonian jest bowiem prekursorem również innych związków. Statyny, blokując także ich syntezę, wywierają określone efekty biologiczne. Te tzw. plejotropowe działania statyn obejmują przede wszystkim ich wpływ przeciwzapalny i antyproliferacyjny (ryc. 1).

Dowody na korzystny wpływ statyn na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego pojawiły się niemal równocześnie z ich wprowadzeniem do leczenia. Obecnie wiadomo, że w określonych grupach pacjentów ich stosowanie wiąże się z 20–30-procentową redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [1, 2]. Wyniki badań obejmujących chorych z prawidłowym stężeniem cholesterolu i z podwyższonymi markerami stanu zapalnego wskazują, że

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Michał Chmielewski,
prof. nadzw.
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
e-mail: chmiel@gumed.edu.pl



Rycina 1. Mechanizm hipolipemizującego i plejotropowego działania statyn

efekt ten związany jest nie tylko z hipolipemizującym działaniem statyn, ale również z ich właściwościami plejotropowymi [3].

RYZIKO SERCOWO-NACZYNIOWE U CHORYCH DIALIZOWANYCH OTRZEWNOWO

▶▶ Pacjenci poddawani dializie otrzewnowej stanowią grupę znacznie podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego ◀◀

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani leczeniu nerkozastępczemu, w tym również dializoterapii otrzewnowej, charakteryzują się wielokrotnie wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym w porównaniu z populacją ogólną [4]. Za ten stan częściowo odpowiedzialne są zaburzenia lipidowe, stanowiące powszechne powikłanie schyłkowej niewydolności nerek. Nieprawidłowości w obrębie profilu lipidowego zaczynają się rozwijać z reguły na dość wczesnych etapach przewlekłej choroby nerek (PChN) i narastają wraz z jej progresją [5]. Do najbardziej typowych można zaliczyć hipertriglicerydemię i obniżone stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL, *high density lipoprotein*). Dodatkowym czynnikiem nasilającym dyslipidemię u pacjentów dializowanych otrzewnowo jest ładunek glukozy wchłaniany z płynów dializacyjnych. Podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe u dializowanych chorych to także efekt przewlekłego stanu zapalnego, wywołanego przez chorobę podstawową, mocznicę, a także przez zabiegi dializy [6]. Można by przypuszczać, że statyny, zarówno poprzez swój efekt hipolipemizujący, jak i przeciwzapalny, powin-

ny stanowić w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo idealne leki w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, przyczyniające się do poprawy rokowania w tej grupie chorych.

SKUTECZNOŚĆ (?) STATYN U CHORYCH DIALIZOWANYCH OTRZEWNOWO

Wytyczne z 2003 roku, opracowane przez grupę ekspertów z K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Group*), zalecały traktować pacjentów z PChN jako chorych o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym i adekwatnie redukować to ryzyko poprzez poprawę aterogennego profilu lipidowego [7]. Celem, do którego należało dążyć u każdego chorego z PChN, było obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL poniżej 100 mg/dl, natomiast cholesterolu frakcji nie-HDL — poniżej 130 mg/dl. Cel ten należało osiągać poprzez tzw. terapeutyczną zmianę stylu życia (dieta, wysiłek fizyczny itp.), a jeśli postępowanie takie okazałoby się nieskuteczne — poprzez wdrożenie terapii statynami. W związku z tym, że niemal wszyscy chorzy — poza niedożywionymi — charakteryzują się stężeniem cholesterolu frakcji LDL powyżej 100 mg/dl, a niemal żadnego z nich nie daje się namówić do efektywnej zmiany stylu życia, zalecenia dotyczące stosowania statyn dotyczyły znaczącej większości pacjentów z PChN, w tym również chorych dializowanych otrzewnowo. W rzeczy samej zalecenia te wydawały się ze wszech miar słuszne. Poza powyższe przedstawionymi teoretycznymi przesłankami dla stosowania statyn u pacjentów dializowanych wytyczne opierały się na udokumentowanej skuteczności tych leków w populacjach o podwyższonym ryzyku sercowo-naczyniowym, jak również na wynikach badań przeprowadzonych wśród chorych z PChN, w tym wśród pacjentów dializowanych otrzewnowo.

Dla przykładu, w retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez badaczy koreańskich analizie poddano dane ponad 1000 chorych rozpoczynających dializoterapię otrzewnową [8]. Ponad 1/3 z nich otrzymywała statyny. W analizie *propensity score matching*, w której każdemu pacjentowi leczonemu statyną przyporządkowany został pacjent porównywalny pod względem płci, wieku i schorzeń towarzyszących, który statyny nie stosował, utworzono w sumie 355 par. Ryzyko zgonu okazało się o niemal 40% niższe w grupie chorych leczonych statynami. Praca ta, jak również inne jej podobne, miała charakter retrospektywny.

Trudno na jej podstawie wyciągać daleko idące wnioski. Istnieje jednak także prospektywne badanie randomizowane, w którym badano wpływ statyn na ryzyko sercowo-naczyniowe pacjentów dializowanych otrzewnowo. Jest to badanie SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) [9]. W analizie tej udział wzięło 9270 pacjentów z PChN, z czego 3023 było dializowanych. Zostali oni zrandomizowani albo do grupy placebo, albo do grupy, w której zastosowano simwastatinę z ezetymibem. Podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła niemal 5 lat, punktami końcowymi były: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, niedokrwienny udar mózgu lub jakakolwiek procedura sercowo-naczyniowa. Badanie wykazało znamienne, 17-procentową redukcję ryzyka wystąpienia punktu końcowego, na którą w głównej mierze złożyła się skuteczność leków w grupie pacjentów na wcześniejszych etapach PChN, którzy stanowili większość badanej populacji. Jednak o ile wśród chorych poddawanych hemodializie nie stwierdzono praktycznie żadnej korzyści związanej z zastosowanym leczeniem, o tyle w grupie pacjentów dializowanych otrzewnowo zaobserwowano aż 30-procentową redukcję ryzyka wystąpienia punktu końcowego, która nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej głównie z powodu małej liczebności analizowanej populacji. Jest to zresztą częsty problem dotyczący prowadzenia badań wśród chorych dializowanych otrzewnowo. Stosunkowo niewielkie liczebności badanych grup nie pozwalają niejednokrotnie na wyciągnięcie ostatecznych wniosków. Należy jednak podkreślić, że dotychczas przeprowadzone analizy — jak te przedstawione powyżej — wskazują na potencjalne korzyści z zastosowania statyn w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego wśród pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Jednak statyny w dializoterapii otrzewnowej to nie tylko kwestia zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. To także wpływ na samo leczenie nerkozastępcze. Wiadomo, że w toku dializoterapii w strukturze otrzewnej zachodzą głębokie zmiany, na które składają się: ekspansja tkanki łącznej, szklwienie naczyń krwionośnych i zwiększenie ich zagęszczenia oraz degeneracja komórek mezotelialnych, z których część przekształca się w fibroblasty, nasilając proces tworzenia macierzy pozakomórkowej. Zjawiska te prowadzą do jednego z najczęstszych i najpoważniejszych powikłań dializy otrzewnowej — niewydolności ultrafiltracji. Statyny przypuszczalnie mogą hamować te procesy, poprzez zarówno swój potencjał hi-

polipemizujący, jak i właściwości pleiotropowe. Liczne prace doświadczalne na liniach komórkowych, a także na modelach zwierzęcych wskazują, że stosowanie tych leków może się przełożyć na wydłużenie żywotności otrzewnej i jej funkcjonowania jako błony półprzepuszczalnej. Wykazano między innymi: zmniejszanie ekspresji fibronektyny w komórkach mezotelialnych otrzewnej przy zwiększanych stężeniach fluwastatyny [10], ograniczenie stresu oksydacyjnego mezotelium wywołanego glukozą poprzez dodanie atorwastatyny [11] czy hamowanie procesu przemiany mezenchymalnej komórek śródbłonna otrzewnej poprzez zastosowanie simwastatyny [12]. Trzeba pamiętać, że zjawiska te zostały dowiedzione jedynie w modelach doświadczalnych. Świadczą jednak o potencjalnych korzyściach z zastosowania statyn, mogących się przełożyć na dłuższe i bardziej efektywne prowadzenie dializoterapii otrzewnowej.

OBOWIĄZUJĄCE WYTYCZNE

Biorąc pod uwagę powyższe dane, można by przypuszczać, że statyny zajmą stałe stabilne miejsce w leczeniu chorych poddawanych dializoterapii otrzewnowej. W 2013 roku na łamach „Kidney International” opublikowano wytyczne grupy ekspertów pod auspicjami KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), poświęcone zaburzeniom lipidowym w toku PChN [13]. W rozdziale dotyczącym farmakologicznego leczenia dyslipidemii u pacjentów z niewydolnością nerek eksperci sugerują, aby nie wdrażać terapii statynami u chorych rozpoczynających dializoterapię. Natomiast u chorych, którzy w momencie rozpoczęcia dializ już przyjmują statyny, leków tych nie trzeba odstawiać. Dlaczego zalecenia te są tak powściągliwe wobec powyższych dowodów na skuteczność statyn u pacjentów dializowanych otrzewnowo? Otóż po pierwsze dlatego, że są to dowody niewystarczające. Badania wykazujące korzyści z terapii statynami, czy to w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, czy w hamowaniu przemian błony otrzewnowej, mają charakter doświadczalny bądź obserwacyjny. W jedynym prospektywnym badaniu z randomizacją (SHARP) różnica w ryzyku sercowo-naczyniowym, choć duża, nie osiągnęła znamienności statystycznej. Współczesne wytyczne opierają się na dowodach (*evidence based medicine*), a w omawianej kwestii brak twardych przesłanek. Drugą przyczyną takich, a nie innych rekomendacji jest wspólne potraktowanie wszystkich dializowa-

▶▶ Statyny wykazały wpływ na poprawę rokowania wśród chorych cechujących się podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym ◀◀

▶▶Dializoterapia sama w sobie nie stanowi wskazania do rozpoczęcia terapii statynami◀◀

nych chorych, poddawanych zarówno hemodializie, jak i dializie otrzewnowej. Tymczasem w rzeczywistości w odniesieniu do pacjentów hemodializowanych dysponujemy dowodami na brak skuteczności statyn w poprawie rokowania (badania 4D, AURORA czy wzmiankowane badanie SHARP) [9, 14, 15]. Dializa otrzewnowa, mimo innej charakterystyki metabolicznej i odmiennego profilu lipidowego, została niejako „wrzucona do jednego worka” z hemodializą, być może niesłusznie.

Omówienia wymaga też pozorna sprzeczność zaleceń KDIGO z wytycznymi towarzystw kardiologicznych (*American College of Cardiology/ American Heart Association*). Występują w nich liczne wskazania do rozpoczęcia terapii statynami, poczynając od wywiadu choroby układu sercowo-naczyniowego, poprzez stężenia cholesterolu frakcji LDL powyżej 190 mg/dl, po wyliczone ryzyko zgonu z przyczyn sercowych przekraczające 7,5%. Czy również u takich pacjentów nie należy włączać statyn, tylko dlatego że są dializowani? Otóż wytyczne KDIGO dotyczą wyłącznie momentu rozpoczynania dializoterapii. Według omawianych zaleceń dializa sama w sobie nie powinna stanowić wskazania do leczenia hipolipemizującego, mimo omówionego wcześniej wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego u tych chorych. Jeżeli dializowany pacjent przejdzie zawał serca, to oczywiście statynę otrzyma, zgodnie z wytycznymi kardiologicznymi. Tak więc zalecenia nefrologiczne nie stoją w kontrze do zaleceń kardiologicznych, stanowią natomiast niejako ich uzupełnienie.

KTÓRĄ STATYNĘ WYBRAĆ?

Jeśli stosujemy statyny u chorych poddawanych dializie, powinniśmy się zastanowić, który lek wybrać i w jakiej dawce go podawać. W tej mierze należy się kierować zaleceniami producentów leków, zawartymi w charaktery-

stykach produktu leczniczego (chpl). Spośród najpowszechniej stosowanych statyn jedynie atorwastatyna jest całkowicie dozwolona w niewydolności nerek, również tej dializozależnej. Stosowanie simwastatyny w dawce dobowej większej niż 10 mg należy — według chpl — starannie rozważyć u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i w razie konieczności ostrożnie rozpocząć jej podawanie. Natomiast rozuwastatyna w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazana u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, tzn. przy klirensie kreatyniny poniżej 30 ml/min. W stosunku do rzadziej stosowanych statyn (fluwastatyna, prawastatyna) producenci zalecają ostrożność w ich stosowaniu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, w tym również u chorych dializowanych. W większości wypadków zalecenia te nie wynikają z obecności dowodów na kumulację leków i/lub na toksyczne działania niepożądane, a jedynie z braku badań nad farmakokinetyką statyn w przebiegu PChN.

PODSUMOWANIE

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani dializie otrzewnowej stanowią grupę znacznie podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego. W populacji ogólnej statyny wykazały swoją skuteczność w redukcji tego ryzyka, poprzez zarówno efekt hipolipemizujący, jak i tzw. właściwości plejotropowe. Jednak dowody na korzyści wynikające ze stosowania statyn u chorych dializowanych otrzewnowo oparte są jak dotąd na słabych przesłankach. Stąd dializoterapia sama w sobie nie stanowi wskazania do rozpoczęcia terapii tymi lekami według obowiązujących wytycznych. Natomiast u licznej grupy chorych dializowanych otrzewnowo istnieją wskazania do leczenia statynami wynikające z podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego, zgodnie z zaleceniami towarzystw kardiologicznych.

STRESZCZENIE

Inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny) udowodniły swoją skuteczność w poprawie rokowania chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ryzyko to jest znacznie nasilone wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializoterapii otrzewnowej. Jest to również grupa chorych charakteryzujących się aterosclerozą i zaburzeniami gospodarki lipidowej, spowodowanymi zarówno samą chorobą nerek, jak i ładunkiem glukozy wchłanianym z płynu dializacyjnego. Statyny

powinny więc stanowić idealne leki w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów. Wyniki dotychczasowych badań nie są jednak w tym względzie jednoznaczne. Również aktualne wytyczne nie zalecają wdrażania terapii statynami u chorych dializowanych otrzewnowo. Niniejszy artykuł stanowi próbę podsumowania dotychczasowej wiedzy na temat stosowania tych leków w dializoterapii otrzewnowej.

Forum Nefrol 2019, tom 12, nr 1, 23–27

Słowa kluczowe: statyny, dializa otrzewnowa, miażdżyca

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
2. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440–1445.
3. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
4. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32 (5 supl. 3): S112–S119.
5. 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.
6. Stenvinkel P., Heimbürger O., Paultre F. i wsp. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 55: 1899–1911.
7. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41 (4 supl. 3): S11–S21.
8. Lee J.E., Oh K.H., Choi K.H. i wsp. Statin therapy is associated with improved survival in incident peritoneal dialysis patients: propensity-matched comparison. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 4090–4094.
9. Baigent C., Landray M.J., Reith C. i wsp.; SHARP Investigators. The effects 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.
10. Zhang L., Liu J., Liu Y. i wsp. Fluvastatin inhibits the expression of fibronectin in human peritoneal mesothelial cells induced by high-glucose peritoneal dialysis solution via SGK1 pathway. *Clin. Exp. Nephrol.* 2015; 19: 336–342.
11. Carrion B., Perez-Martinez F.C., Monteagudo S. i wsp. Atorvastatin reduces high glucose toxicity in rat peritoneal mesothelial cells. *Perit. Dial. Int.* 2011; 31: 325–331.
12. Chang T.I., Kang H.Y., Kim K.S. i wsp. The effect of statin on epithelial-mesenchymal transition in peritoneal mesothelial cells. *PLoS One* 2014; 9: e109628.
13. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3: 259–305.
14. Fellstrom B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. i wsp. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1395–1407.
15. Wanner C., Krane V., Marz W. i wsp. Dialysis Study I. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 238–248.