



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

O. Burdeyna

doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2022.08

Pleiotropic effects of atorvastatin in peritoneal dialysis patients: A retrospective-prospective observational cohort study

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Citation:

Burdeyna O. Pleiotropic effects of atorvastatin in peritoneal dialysis patients: A retrospective-prospective observational cohort study. Ukr J Nephrol Dialys. 2022;4(72):70-80. doi: 10.31450/ukrjnd.1(73).2021.08.

Abstract. Recent studies demonstrate a large number of non-lipid modifiable effects of statins in various diseases. However, although atherogenic dyslipidemia is a common feature in peritoneal dialysis (PD) patients, statins use is supported by limited data and there is a general lack of research on their pleiotropic effects in this patients' cohort. The present study aimed to evaluate the possible pleiotropic effects of atorvastatin in PD patients.

Methods. A total of 114 PD patients with an average age of 55 (48-65) years and a dialysis vintage of 31 (14-50) months were included in this combined retrospective and prospective multicentre cohort study. PD patients ($n = 54$) who had started receiving atorvastatin before or after dialysis initiation and been treated with atorvastatin no less than 12 months were included in the Atorvastatin Group. PD patients ($n = 60$) who have never taken statins consisted of Atorvastatin-free Group.

In addition to routine clinical and PD adequacy tests, concentrations of interleukins -6, -10, tumor necrosis factor- α , and monocyte chemoattractant protein-1 in PD effluent (PDE) were evaluated in all study participants at the start of the follow-up period. The primary outcomes were the 3-year PD technique survival and the all-cause mortality of PD patients during the follow-up period.

Results. Atorvastatin users had lower serum phosphate and parathyroid hormone concentrations, higher weekly creatinine clearance, peritoneal weekly Kt/V urea, and, accordingly, total weekly Kt/V compared to the Atorvastatin-free Group. PDE cytokines assessment demonstrated significantly lower concentrations of all studied cytokines in the Atorvastatin Group compared with the Atorvastatin-free Group. In the Cox regression models, atorvastatin use was significantly associated with better PD technique survival ($HR = 0.28$ (95% CI 0.15; 0.54), $p = 0.003$) and mortality reduction in the PD patients regardless of their age, diabetes, anuric status, albumin and C-reactive protein levels, and history of PD peritonitis ($HR = 0.24$ (95% CI 0.15; 0.44), $p < 0.0001$).

Conclusions. Atorvastatin treatment was associated with the normalization of phosphate-calcium metabolism, low intraperitoneal inflammation and incidence of PD-associated peritonitis, and better dialysis adequacy in our cohort of PD patients. These pleiotropic effects of atorvastatin may be one of the reasons for the lower all cause mortality in PD patients. Further studies are needed to determine the necessity of statins prescribing in PD patients.

Key words: peritoneal dialysis, dyslipidemia, peritoneal dialysis survival, cardiovascular mortality, cholesterol, triglycerides, statins.

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Burdeyna O., 2022.

Correspondence should be addressed to Olena Burdeyna: ebr211288@gmail.com



© Бурдейна О. В., 2022

УДК: 616.61:616.381-089.819]-07

О.В. Бурдейна

Плейотропні ефекти аторвастатину у пацієнтів, які лікуються методом перитонеального діалізу: комбіноване ретроспективне і проспективне обсерваційне дослідження

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», Київ, Україна

Резюме. Останні дослідження демонструють численну кількість неліпідних ефектів статинів за різних патологічних станів. Проте, незважаючи на значну поширеність дисліпідемії у пацієнтів, які лікуються методом перитонеального діалізу (ПД), дослідження щодо безпечності застосування статинів та їх плейотропних ефектів у цій когорті пацієнтів є вкрай обмеженими. Метою цього дослідження було оцінити можливі плейотропні ефекти аторвастатину у ПД пацієнтів.

Методи. До комбінованого ретроспективного та проспективного багатоцентрового когортного дослідження було включено загалом 114 ПД пацієнтів із середнім віком 55 (48-65) років і тривалістю діалізу 31 (14-50) місяців. ПД пацієнти, які розпочали лікування аторвастатином до або після ініціації діалізу та приймали аторвастатин не менше 12 місяців, були включені до групи аторвастатину ($n = 54$). ПД пацієнти, які ніколи не приймали статини, склали групу без аторвастатину ($n = 60$).

На додаток до рутинного клініко-лабораторного обстеження та визначення показників адекватності ПД, в ексфузаті пацієнтів досліджували концентрації інтерлейкінів -6, -10, фактора некрозу пухлини-альфа та моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1. Кінцевими точками дослідження були 3-річне виживання техніки ПД та смертність ПД пацієнтів від усіх причин протягом періоду спостереження.

Результати. ПД пацієнти групи аторвастатину мали нижчі концентрації фосфору та паратгормону сироватки крові, вищий тижневий кліренс креатиніну, перитонеальний тижневий кліренс сечовини та, відповідно, загальний тижневий Kt/V порівняно з групою, яка не отримувала аторвастатин. Дослідження цитокінів ексфузату продемонструвало їх статистично значущо нижчі концентрації у групі аторвастатину порівняно з групою без аторвастатину. За допомогою регресійного аналізу пропорційного ризику Кокса визначено, що застосування аторвастатину було достовірно асоційовано з кращою виживаністю техніки ПД ($VSH = 0,28$ (95% ДІ 0,15; 0,54), $p = 0,003$) та зниженням смертності ПД пацієнтів, незалежно від їхнього віку, наявності діабету чи анурії, рівнів альбуміну та С-реактивного білка, ПД-асоційованих перитонітів в анамнезі ($VSH = 0,24$ (95% ДІ 0,15; 0,44), $p < 0,0001$).

Висновки. Лікування аторвастатином у ПД пацієнтів асоційовано з нормалізацією фосфатно-кальцієвого метаболізму, зниженням інтраперитонеального запалення та частоти ПД-асоційованого перитоніту, кращою адекватністю діалізу. Ці плейотропні ефекти аторвастатину можуть бути однією з причин нижчої смертності від усіх причин у ПД пацієнтів. Для підтвердження отриманих результатів необхідні подальші проспективні дослідження за участю більшої когорти ПД пацієнтів.

Ключові слова: перитонеальний діаліз, дисліпідемія, виживання на перитонеальному діалізі, серцево-судинна смертність, холестерин, тригліцериди, статини.

Вступ. В Україні, як і в усьому світі, перитонеальному діалізу (ПД) відводиться важлива роль у вирішенні проблеми забезпечення нирковою замісною терапією (НЗТ) хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V стадії [1-3]. Станом на 01.01.2020 року, за даними національного реєстру хворих на ХХН, ПД лікуються 866 хворих, що становить 8,9% у структурі НЗТ в Україні [4].

Основною причиною смертності ПД пацієнтів, як і загальної когорти хворих на ХХН, є серцево-судинні захворювання (ССЗ) [5-8].

Наявність дисліпідемії вважається фундаментальною передумовою атеросклерозу та класичним фактором ризику серцево-судинних подій як серед загальної так і серед діалізної популяції пацієнтів [9, 10]. Епідеміологічні дослідження демонструють найвищу поширеність дисліпідемії за наявності гіперглікемії, артеріальної гіпертензії, ожиріння та фізичної інертності, нерационального харчування, паління та вживання алкоголю [11, 12]. Проте, на додаток до вище згаданих факторів ризику ССЗ, хворі, які лікуються НЗТ, мають ХХН-асоційовані фактори ризику, такі як хронічне запалення, кальцифікація судин та модальність НЗТ [13, 14]. Продемонстровано, що у ПД пацієнтів спостерігається більш атерогенний ліпідний профіль, ніж у хворих, які лікуються методом гемодіалізу (ГД), що, перш за все, асоційовано з метаболічним впливом розчинів для ПД [15-17]. У

Бурдейна Олена Василівна

ebr211288@gmail.com

2004 році Pennell зі співавторами вперше продемонстрували, що переведення пацієнтів з дисліпідемією з ПД на лікування ГД достовірно знижувало рівні холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і тригліцеридів [18].

Лікування дисліпідемії є невід'ємною складовою зниження серцево-судинного ризику. Саме тому, настанови провідних кардіологічних асоціацій світу рекомендують помірну та високоінтенсивну терапію статинами для осіб із високим ризиком атеросклеротичних ССЗ, у тому числі і хворих на ХХН [11, 12, 19]. Проте, через недостатність доказів, вони не надають жодних рекомендацій щодо початку лікування статинами у пацієнтів, які лікуються НЗТ [11, 12, 14, 19]. Так, 2 рандомізованих клінічних дослідження, опублікованих понад 10 років тому, щодо застосування статинів у ГД пацієнтів, а саме, AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) та 4D дослідження (German Diabetes and Dialysis Study) не продемонстрували значущих переваг терапії статинами в їх первинних результатах [20, 21]. Тим не менш, дослідження SHARP (Study of Heart and Renal Protection), яке включало понад 9200 пацієнтів з ХХН IV-ВД стадій, продемонструвало ефективність симвастатину у комбінації з езетимібом порівняно з плацебо [22]. Дослідники визначили 17% зниження основних атеросклеротичних подій у пацієнтів групи статинів, що було обумовлено значним зниженням ХС ЛПНЩ та тригліцеридів [22]. Нещодавно опубліковане ретроспективне дослідження за участю 41 549 ГД пацієнтів також ставить під сумнів занепокоєність щодо призначення статинів у ГД популяції, демонструючи зниження ризику смертності від усіх причин [23]. Ці останні дані підкріплюють переконання нефрологів у можливості застосування статинів, як корисного інструменту у лікуванні дисліпідемії і, відповідно, зменшенні серцево-судинного ризику.

Слід зазначити, що подібних досліджень за участю ПД пацієнтів не проводилось, хоча теоретично статини можуть мати більший вплив на клінічні результати ПД пацієнтів порівняно з ГД і не тільки через їх більш атерогенний ліпідний профіль [24]. Нашими попередніми дослідженнями продемонстровано, що дисліпідемія у ПД пацієнтів виходить за рамки серцево-судинного ризику та асоціюється з високою концентрацією про-запальних цитокінів у ексфузаті і є незалежним фактором ризику зниження виживаності методу ПД [16, 25]. У цьому контексті була висунута гіпотеза, що застосування статинів у ПД популяції може знижувати не тільки кардіо-васкулярний ризик, а і зменшувати інтраперитонеальне запалення, подовжити виживаність техніки ПД та ПД пацієнтів.

Метою цього дослідження було оцінити можливі плейотропні ефекти аторвастатину у ПД пацієнтів.

Пацієнти та методи. Дизайн та учасники. Загалом 114 пацієнтів, які лікувались методом постійного амбулаторного ПД (ПАПД) з 2015 по 2021 роки у 3 діалітичних центрах України (ДУ «Інститут нефрології НАМН України», КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради та КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу») були включені до цього комбінованого ретроспективного/проспективного обсерваційного дослідження. Лікування ПАПД здійснювалось використовуючи Dianeal PD4 з концентрацією глюкози 1,36% і 2,27% у подвійних мішках «Твін Бег» 2,0 л (Baxter Healthcare Corporation, США). Усі пацієнти надали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Серед 114 включених у дослідження ПД пацієнтів, 73 були ідентифіковані ретроспективно та включені у подальше проспективне спостереження. Усі ретроспективно ідентифіковані пацієнти були попередньо обстежені в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут нефрології НАМН України»: «Вивчити нові прогнозонегативні детермінанти виживаності методу перитонеального діалізу та можливості їх фармакологічної корекції» (2017–2019 рр, № державної реєстрації 0117U002122) та «Вивчити вплив стану обміну оксалатів і уратів на еволюцію уражень нирок різної етіології» (2019–2021 рр, № державної реєстрації НДР 0216U000338).

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були: вік хворих 18–75 років, тривалість лікування ПД не менше трьох місяців, наявність анамнестичної інформації щодо застосування статинів та, у разі їх призначення, прийом аторвастатину не менше 12 місяців до включення у дослідження, згода пацієнта на участь у дослідженні. Для ретроспективно ідентифікованих пацієнтів додатковим критерієм включення була наявність заморожених зразків крові та ексфузату, які були набрані під час ініціального обстеження і збережені для подальших досліджень. Критеріями виключення були: госпіталізація з будь-якої причини та/або ПД-асоційований перитоніт протягом місяця, що передував дослідженню, попереднє лікування методом ГД, трансплантація нирки протягом періоду спостереження, наявність новоутворень будь-якої локалізації або інших критичних коморбідних станів, прийом симвастатину або розувастатину чи їх аналогів.

Клініко-лабораторне обстеження. Демографічну характеристику та дані щодо призначення аторвастатину були отримані під час ініціюючого обстеження та проаналізовані разом з іншою інформацією, включаючи супутні захворювання, такі як цукровий діабет, ішемічна хвороба серця та інша кардіоваскулярна патологія. Використання статинів визначалося як прийом принаймні 10 мг аторвастатину протягом 12 місяців, не-

залежно від часу його призначення (до або після ініціації ПД).

Окрім рутинних клініко-лабораторних даних (вміст гемоглобіну (Hb), глюкози, альбуміну, електrolітів сироватки (Ca, K, P), C-реактивного протеїну крові (СРП) та паратгормону), під час ініціюючого візиту в усіх пацієнтів визначали показники ліпідного профілю та адекватності ПАПД, концентрації про- та протизапальних цитокінів у крові та ексфузаті хворих.

Дослідження ліпідного спектру крові включало визначення загального холестерину (ЗХС), ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ) щільності, тригліцеридів (ТГ), розраховували показники холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПНЩ) (ТГ X 2,22 / 5) та індекс атерогенності (ІА) (ЗХС-ХС ЛПВЩ / ХС ЛПВЩ).

Показники адекватності ПАПД оцінювали шляхом визначення концентрацій сечовини й креатиніну у плазмі, діалізаті та сечі, зібраних за добу; використовували біохімічний аналізатор «FlexoJunior» (Нідерланди). За зазначеними показниками розраховували тижневий кліренс креатиніну (CrCl), який нормалізували до площі поверхні тіла, перитонеальний (pKt/V), ренальний (rKt/V) та загальний тижневий кліренс сечовини (Kt/V). Об'єм розподілення сечовини (V) розраховували за формулою Watson. Зазначені дослідження проводили у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Методом твердофазного імуноферментного аналізу у ексфузаті ПД-пацієнтів (після нічної експозиції) досліджували рівні фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-), інтерлейкінів 6 (ІЛ-6) та -10 (ІЛ-10), моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (МХП-1). Дослідження виконувались у лабораторії імунології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» за допомогою імуноферментного аналізатору «SunRise TouchScreen», використовували тест-системи IBL International (ФРН) і «Вектор Бест» (РФ).

Проспективне спостереження та кінцеві точки дослідження. Після комплексного клініко-лабораторного обстеження, включені у дослідження пацієнти були стратифіковані на 2 групи залежно від застосування аторвастатину та спостерігались протягом наступних 3 років (2018-2021 рр). Датою ініціації дослідження у ПД пацієнтів, ідентифікованих ретроспективно, вважали дату їх комплексного обстеження у рамках вищезазначених НДР (2017-2019 рр).

Первинними клінічними точками дослідження були 3-річна виживаність методу ПД та смертність ПД пацієнтів від усіх причин протягом періоду спостереження.

Статистична обробка отриманих даних. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» версії 20.014 (Бельгія) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента. За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок кількісних показників рівнів цитокінів, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Спірменом (ρ) та/або Кедаллом (τ) використовували у разі відсутності нормального розподілу показників.

Відмінність частот у групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 .

Криві виживання будували за методом Каплан-Мейера, для порівняння кривих виживаності застосовували лог-ранговий критерій. Вплив застосування аторвастатину на виживаність техніки ПД та ПД пацієнтів оцінювали за допомогою багатфакторного регресійного аналізу пропорційного ризику Кокса з оцінкою відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ).

Результати дослідження. Загальна характеристика пацієнтів. Серед включених у дослідження ПД пацієнтів було 54/114 (47,4%) хворих, які коли-небудь приймали аторвастатин та 60/114 (52,6%) співставлених за віком та статтю хворих, яким аторвастатин та/або будь-який інший статин ніколи не призначався. За нозологічною основою ХХН хворі розподілялись наступним чином: 77/114 (67,5%) ПД пацієнтів мали недіабетичне ураження нирок та 37/114 (32,5%) пацієнтів мали цукровий діабет I та II типів (n = 18 та n = 19, відповідно). Пацієнти з недіабетичною та діабетичною хворобами нирок не відрізнялись за віком та тривалістю захворювання (50,6 ± 10,8 vs 47,6 ± 11,3 років; p=0,51 та 29 (15,1-41,3) vs 27,3 (13,7-36,05) місяців; p=0,36, відповідно).

Більшості ПД пацієнтів (39/54, 72,2%) аторвастатин був призначений до ініціації діалізу, 15/54 (27,8%) ПД хворих з цукровим діабетом та/або високим кардіальним ризиком, розпочали прийом аторвастатину після ініціації ПД. Базова характеристика ПД пацієнтів залежно від прийому аторвастатину представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика ПД пацієнтів на час включення у дослідження

Показник	Усі ПД пацієнти (n = 114)	I група (група аторвастатину, n = 54)	II група (група без аторвастатину, n = 60)	P-значення
Демографічні та клінічні дані				
Чоловіча стать, n (%)	75 (65,8%)	34 (62,9%)	41 (68,3%)	0,55
Діабет, n (%)	37 (32,5%)	32 (59,3%)	5 (8,3%)	0,001
Вік, роки	55 (48-65)	56 (48-68)	54 (46-65)	0,62
ІМТ, кг/м ²	25,8 ± 3,8	27,1 ± 3,47	25,4 ± 3,9	0,38
Альбумін сироватки, г/л	38,8 (36,5-42)]	40,7 (37,1-42,3)	38,5 (36,4-41,7)	0,12
СРБ, мг/л	2,9 (1,7-3,3)	4,2 (1,7-4,5)	2,9 (1,1-10,3)	0,34
Систолічний артеріальний тиск, mm Hg	129 ± 14,2	119 ± 10,2	129,3 ± 14,8	0,03
Діастолічний артеріальний тиск, mm Hg	78 ± 12,4	75 ± 11,2	79 ± 13,2	0,38
Нв, г/л	101,6 ± 20,6	109,2 ± 14,7	97,8 ± 17,2	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,07 (4,6-5,4)	5,07 (4,6-6,2)	4,9 (3,9-5,4)	0,24
Кальцій, ммоль/л	2,18 (2,0 - 2,36)	2,21 (2,1102,36)	2,15 (1,94-2,29)	0,04
Фосфор, ммоль/л	1,79 ± 0,42	1,72 ± 0,43	1,99 ± 0,32	0,03
ПТГ, пг/мл	602 (275-718)	327 (224,5-533,5)	620 (430,7-837,7)	0,003
ПД параметри				
Тривалість ПД до включення у дослідження, міс.	31 (14-50)	36 (17-56)	26 (8,2-49,5)	0,01
Діурез, мл/д	350 (50-700)	400 (50-1000)	300 (50-700)	0,74
D/P співвідношення креатиніну	0,74 ± 0,13	0,77 ± 0,15	0,72 ± 0,12	0,14
Ікодекстрин, n (%)	15 (13,2%)	9 (16,6%)	6 (10%)	0,29
rKt/V	0,07 (0,02-0,65)	0,08 (0,05-0,67)	0,04 (0,02-0,79)	0,96
pKt/V	2,09 (1,58-2,64)	2,2 (1,9-3,1)	2,08 (1,4-2,5)	0,05
Kt/V	2,09 (1,74-2,9)	2,4 (1,8-3,2)	1,9 (1,5-2,5)	<0,0001
CrCl, мл/1.73 м ² /тиждень	45,7 (39,0-52,2)	48,5 (41,8-55,5)	43,4 (36,6-50,7)	0,03
Перитонеальна ультрафільтрація, мл/д	600 (400-830)	600 (400-900)	400 (200-650)	0,01
Кількість ПД перионіту, 1/пацієнто-місяців	1/23,9	1/31,04	1/16,8	0,01
Показники ліпідного профілю				
Загальний холестерин, ммоль/л	5,7 ± 1,3	5,2 ± 1,3	6,28 ± 1,09	<0,0001
Тригліцериди, ммоль/л	1,58 (1,09-2,21)	1,49 (1,1-2,19)	1,58 (1,09-2,3)	0,97
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,07 (3,19-5,02)	3,49 (3,0-4,2)	4,7 (3,4-5,17)	<0,0001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,63 (0,43-0,87)	0,62 (0,45-0,93)	0,63 (0,43-0,81)]	0,58
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,18 (0,9-1,57)	1,2 (0,9-1,7)	1,14 (0,88-1,57)	0,20
Індекс атерогенності	3,7 (2,4-4,8)	3,06 (2,3-4,8)	3,87 (3,1-5,4)	0,002
Призначені лікарські засоби, n (%)				
iАПФ / Блокатори РААС	93 (81,6%)	45 (83,3%)	48 (80%)	0,93
Засоби заліза	59 (51,7%)	23 (42,6%)	36 (60%)	0,06
Еритропоетини	56 (49,2%)	25 (46,3%)	31 (51,6%)	0,58
Бетаблокатори	46 (40,3%)	21 (38,9%)	25 (41,6%)	0,77
Блокатори кальцієвих каналів	68 (59,6%)	32 (59,3%)	36 (60%)	0,93
Діуретики	35 (30,7%)	17 (31,5%)	18 (30%)	0,86

Примітки: ІМТ, індекс маси тіла; iАПФ, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; ПТГ, паратиреоїдний гормон; РААС, ренін-ангіотензин-альдостеронова система; СРБ, С-реактивний білок; CrCl, тижневий кліренс креатиніну; D/P співвідношення креатиніну, співвідношення креатиніну у діалізаті та плазмі; Нв, гемоглобін; Kt/V, загальний тижневий кліренс сечовини; pKt/V, перитонеальний кліренс сечовини, rKt/V, нирковий кліренс сечовини.

Як продемонстровано у таблиці 1, ПД пацієнти групи аторвастатину мали статистично значущо вищий рівень Hb і Ca сироватки та нижчі концентрації фосфору і паратиреоїдного гормону крові у порівнянні з групою ПД пацієнтів, які ніколи не отримували лікування статинами. Незважаючи на довшу тривалість лікування ПД, у групі аторвастатину констатовано достовірно меншу частоту ПД-асоційованого перитоніту, вищу добову ультрафільтрацію, CrCl, pKt/V та, відповідно, загальне тижневе Kt/V, у порівнянні з групою без аторвастатину. Крім того, попри меншу кількість хворих на цукровий діабет, ПД пацієнти II групи мали більш атерогенний ліпідний профіль ніж ПД пацієнти I групи, що визначалось підвищенням рівня ЗХС

крові, ХС ЛПНЩ та індексу атерогенності. Слід зазначити, що концентрації ХС ЛПВЩ та тригліцеридів не відрізнялись між досліджуваними групами.

Застосування аторвастатину, інтраперитонеальне запалення та адекватність ПД. Враховуючи попередньо визначений вплив дисліпідемії на інтраперитонеальне запалення [25], на першому етапі дослідження була проаналізована концентрація цитокінів ексфузату включених у дослідження ПД пацієнтів залежно від застосування аторвастатину. Як продемонстровано у таблиці 2, концентрація усіх цитокінів ексфузату ПД пацієнтів групи аторвастатину була статистично значущо нижчою у порівнянні з групою без аторвастатину.

Таблиця 2

Концентрація цитокінів ексфузату ПД пацієнтів залежно від застосування аторвастатину

Цитокіни	I група (група аторвастатину, n = 54)	II група (група без аторвастатину, n = 60)	p-значення
ІЛ-10, пг/мл	3,2 (3,0-5,2)	8,9 (5,9-15)	< 0,001
ІЛ-6, пг/мл	28,7 (18,2-60,7)	53,9 (26,3-128,5)	< 0,001
ФНП- α , пг/мл	2,5 (0,7-5,0)	5,2 (2,1-8,8)	< 0,001
МХП-1, пг/мл	13,0 (9,0-17,0)	17,1 (10,2-22,7)	0,038

Примітки: ІЛ, інтерлейкін; МХП-1, моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1; ФНП- α , фактор некрозу пухлин альфа.

Подальший кореляційний аналіз між концентрацією цитокінів ексфузату та показниками адекватності ПД, засвідчив прямий взаємозв'язок між про-

тизапальним ІЛ-10 та CrCl і зворотний зв'язок між прозапальними цитокінами (ІЛ-6, ФНП- α , МХП-1) та більшістю показників адекватності ПД (табл. 3).

Таблиця 3

Кореляційний зв'язок між концентрацією цитокінів ексфузату та показниками адекватності ПД

Параметри адекватності ПД	Вихідна концентрація цитокінів ексфузату (пг/мл)			
	ІЛ-10	ІЛ-6	ФНП- α	МХП-1
Kt/V	r = -0.17 p = 0.18	r = -0.31 p = 0.03	r = -0.27 p = 0.005	r = -0.47 p < 0,0001
pKt/V	r = -0.32 p = 0.004	r = 0.18 p = 0,39	r = -0.26 p = 0.02	r = -0.31 p = 0,009
rKt/V	r = 0.15 p = 0.42	r = -0.55 p = 0.004	r = -0.15 p = 0.66	r = -0.34 p = 0,001
CrCl, л/тиждень/1,73 м ²	r = 0.72 p < 0.0001	r = -0.32 p = 0.05	r = 0.14 p = 0.21	r = -0.23 p = 0.05

Примітки: CrCl, тижневий кліренс креатиніну; Kt/V, загальний тижневий кліренс сечовини; pKt/V, перитонеальний кліренс сечовини, rKt/V, нирковий кліренс сечовини.

Адекватність техніки ПД та смертність ПД пацієнтів залежно від застосування аторвастатину. Протягом 3-річного періоду спостереження 38/114 (33,4%) пацієнтів втратили адекватність техніки ПД та 25/114 (21,9%) хворих померли. 34 (89,5%) пацієнти з неадекватним ПД були переведені на лікування методом ГД, тоді як 4 (10,5%) продовжували лікування ПД з різних причин (не-

можливість формування адекватного судинного доступу, відмова пацієнта, декомпенсована серцева недостатність). Основною причиною смерті були серцево-судинні та церебро-васкулярні захворювання (14/25, 56%), 8/25 (32%) ПД пацієнтів померли в результаті інфекційних ускладнень та сепсису, 3 (12%) летальних випадки були асоційовані з COVID-19.

Вживаність техніки ПД була у 3,5 рази вищою у пацієнтів, які отримували аторвастатин порівня-

но з групою без аторвастатину (лог-ранк критерій 14,7; p = 0,0001) (рис. 1).

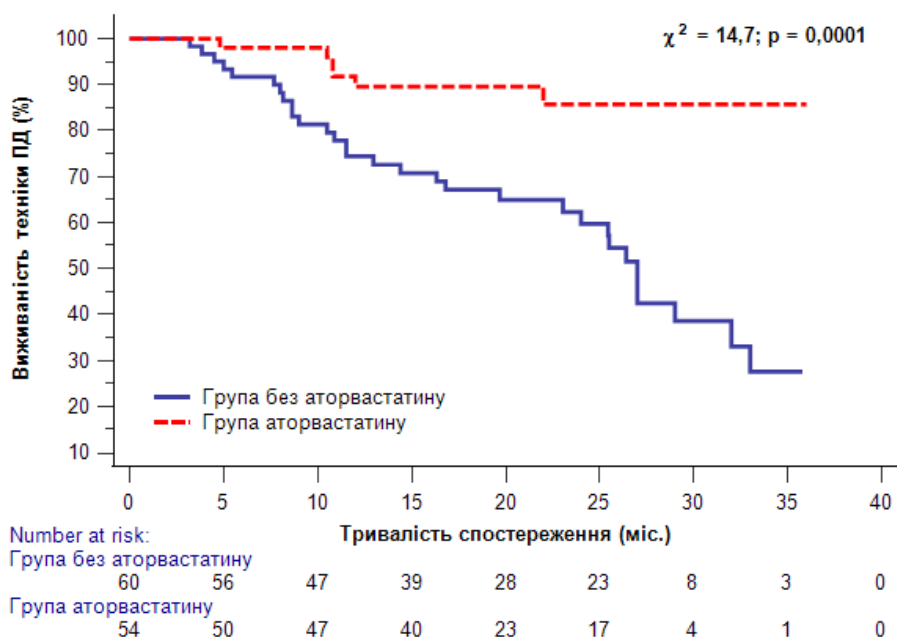


Рис. 1. Криві виживання техніки ПД за методом Каплан-Майєра, стратифіковані за застосуванням аторвастатину.

Ця різниця у виживаності методу ПД залишилась статистично значущою після поправки на вік, стать та наявність цукрового діабету у багатофакторному аналізі пропорційних ризиків Коксу: ВШ = 0,28 (95% ДІ 0,15; 0,54), p = 0,003.

старший вік (> 65 років), цукровий діабет, дисліпідемія, низький рівень альбуміну (< 34 г/л), СРБ (> 15 мг/л), анурія (< 50 мл/д) та часті перитоніти в анамнезі (> 3) були незалежними факторами ризику смерті ПД пацієнтів від усіх причин (рис. 2).

Подальший однофакторний регресійний аналіз пропорційних ризиків Коксу визначив, що

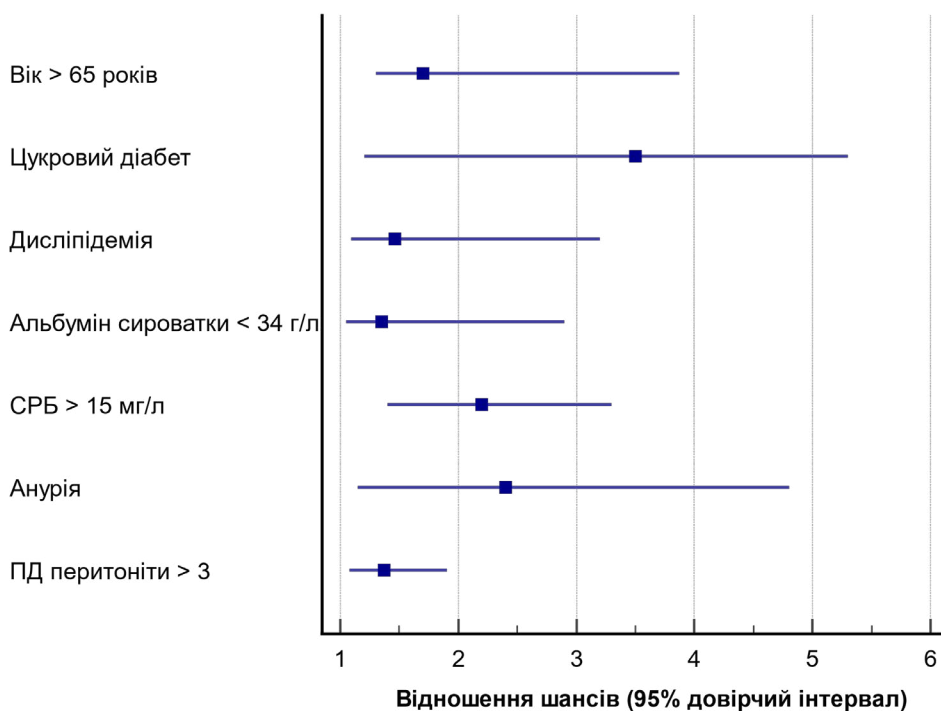


Рис. 2. Фактори ризику смертності від усіх причин у ПД пацієнтів.

Багатофакторна модель регресійного аналізу Коксу, з урахуванням вищезазначених факторів, засвідчила нижчий ризик смертності від усіх при-

чин у ПД пацієнтів, які отримували аторвастатин у порівнянні з пацієнтами без аторвастатину (рис. 3).

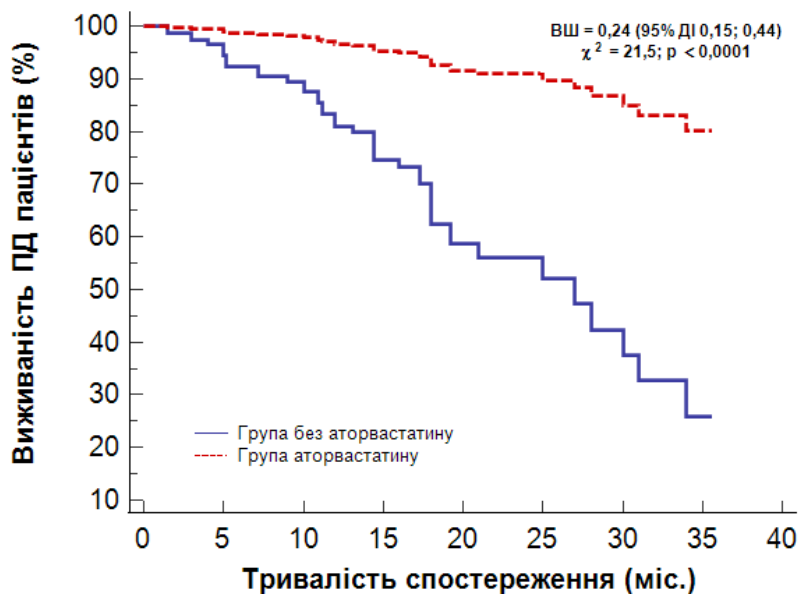


Рис. 3. Кумулятивна виживаність ПД пацієнтів, стратифікованих за призначенням аторвастатину (регресійна модель скоригована з урахуванням визначених факторів ризику смертності).

Обговорення. ХХН є важливим фактором ризику розвитку атеросклеротичних ССЗ та є обґрунтованим показанням для терапії статинами [11, 12, 14, 19]. Однак попередньо продемонстрована неефективність ліпідзнижувачої терапії у пацієнтів, які лікуються НЗТ, стала важливим застереженням застосування статинів у діалітичній популяції хворих на ХХН [20, 21]. Наскільки мені відомо, це дослідження є першим, яке відповідає на кілька ключових питань щодо застосування аторвастатину у ПД пацієнтів. По-перше, окрім ліпідзнижувачого ефекту, застосування аторвастатину у ПД пацієнтів сприяло нормалізації показників фосфорно-кальцієвого обміну, покращувало адекватність ПД та зменшувало частоту ПД-асоційованих перитонітів. По-друге, за використання аторвастатину спостерігалось зниження інтраперитонеальної концентрації ІЛ-6, -10, ФНП- та МХР-1, що найбільш імовірно, зумовлювало кращу виживаність техніки ПД у цій групі пацієнтів. По-третє, зазначені плейотропні ефекти аторвастатину статистично-значущо асоціювались з нижчою смертністю ПД пацієнтів від усіх причин.

Попередніми дослідженнями продемонстровано, що ліпідзнижувача ефективність аторвастатину залежить від його концентрації у плазмі крові та гідроксильованих метаболітів [26-28]. За перорального прийому аторвастатин має низьку біодоступність внаслідок швидкого метаболізму в печінці та нирках, головним чином, ферментами системи цитохрому Р450 (СУР3А11, СУР3А1 і СУР3А4) [28]. Ці ферменти беруть участь в окисленні атор-

вастатину, викликаючи синтез двох активних метаболітів 2-гідроксиаторвастатину та 4-гідроксиаторвастатину [29]. Вітамін D, у свою чергу, індукує Р450, знижуючи концентрацію аторвастатину та його активних метаболітів [30]. Pérez-Castrill та інші співавторами продемонстрували, що дефіцит 25-гідроксіхолекальциферолу у хворих з інфарктом міокарда активує як редуктазу, так і фермент СУР51А1, підвищуючи рівень холестерину [26]. Zarei та інші у своєму нещодавно опублікованому дослідженні показали підвищення рівня вітаміну D у пацієнтів, які отримували аторвастатин у ранньому пост-інфарктному періоді [31]. Зазначені дані узгоджуються з результатами цього дослідження та пояснюють достовірно нижчі рівні фосфору та ПТГ у ПД пацієнтів групи аторвастатину порівняно з хворими II групи.

Подібні риси патогенезу атеросклерозу та ХХН, які включають ендотеліальну дисфункцію та хронічне запалення продемонстровані багатьма попередніми дослідженнями [6, 32-35]. Регулювання будь-якого з цих патогенетичних шляхів може пояснити визначене зниження інтраперитонеальної продукції прозапальних цитокінів у ПД пацієнтів, які приймали аторвастатин. На жаль, дослідження впливу статинів на зміни перитонеальної мембрани у ПД пацієнтів не проводились. Проте, експериментально було показано, що внутрішньоочеревинні ін'єкції статинів підвищують експресію tPA mRNA та зменшують післяопераційні спайки [36]. Крім того, статини підвищували фібринолітичну активність мезотеліальних клітин людини [37] та

запобігали епітеліально-мезенхіальній трансформації *in vitro* [38]. Додавання аторвастатину до питної води щурів інгібувало ПД-асоційовані зміни структури та функції очеревини [39, 40], що узгоджується з отриманими результатами кращої виживаності техніки ПД.

Можливість безпечного застосування та ефективності статинів у ГД пацієнтів все ще залишається предметом тривалої дискусії, а у ПД пацієнтів дослідження з цієї проблеми взагалі не проводились. Так, на відміну від 2 знакових вище зазначених рандомізованих клінічних досліджень (AURORA та 4D), які не продемонстрували суттєвого впливу статинів на смертність ГД пацієнтів [20, 21], кілька нещодавно опублікованих робіт, визначили, що продовження застосування статинів і навіть їх ініціація після початку діалізу сприяла зниженню смертності ГД пацієнтів від усіх причин, але не впливала на кардіоваскулярну смертність [23, 41].

Хоча це дослідження вперше демонструє сприятливий ефект аторвастатину на виживання ПД пацієнтів, слід зазначити кілька важливих обмежень. По-перше, досліджувані цитокіни були виміряні лише одноразово, що знижує причинно-наслідковий зв'язок. По-друге, розмір вибірки дослідження був відносно невеликим. Крім того, через обмеження розміру вибірки аналіз виживаності техніки ПД у окремих підгрупах був неможливим і, тому, це не виключає вплив інших потенційних факторів ризику на отримані результати.

Висновки. Представлене дослідження свідчить на користь концепції плейотропії статинів та де-

монструє сприятливі ефекти аторвастатину у лікуванні ПД пацієнтів. Застосування аторвастатину у ПД пацієнтів сприяло нормалізації показників фосфорно-кальцієвого обміну, покращувало адекватність ПД та зменшувало частоту ПД-асоційованих перитонітів. Зниження інтраперитонеальної концентрації прозапальних цитокінів та інші зазначені плейотропні ефекти аторвастатину можуть бути однією з причин кращої виживаності техніки ПД та нижчої смертності ПД пацієнтів від усіх причин. Для підтвердження отриманих результатів необхідні подальші проспективні дослідження за участю більшої когорти ПД пацієнтів.

Подяка. Автор висловлює щирі подяки керівникам та завідувачам відповідних структурних підрозділів КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради та КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу» за сприяння у проведенні дослідження. Щира подяка д.мед.н., проф. В.Є. Дріяньській за допомогу у виконанні імунологічних досліджень.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Вивчити нові прогнозонегативні детермінанти виживаності методу перитонеального діалізу та можливості їх фармакологічної корекції» (№ державної реєстрації 0117U002122) та «Вивчити вплив стану обміну оксалатів і уратів на еволюцію уражень нирок різної етіології» (№ державної реєстрації 0216U000338).

Література (References):

1. Kolesnyk M., Stepanova N., Dudar I., Bagdasarova I., Fomina S. *Nephrology in Ukraine*. In: Moura-Neto J.A., Divino-Filho J.C., Ronco C. (eds) *Nephrology Worldwide*. Springer, Cham; 2021: 675-685. doi: 10.1007/978-3-030-56890-0_50.
2. Zimmerman AM. Peritoneal dialysis: increasing global utilization as an option for renal replacement therapy. *J Glob Health*. 2019;9(2):020316. doi: 10.7189/jogh.09.020316.
3. Stepanova N, Snisar L, Lebid L. Hyperuricemia Predicts Residual Diuresis Decline in Peritoneal Dialysis Patients. *Electron J Gen Med*. 2021;18(1):em270. doi: 10.29333/ejgm/9297.
4. Kolesnyk MO, hol. redaktor. *Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta patsientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2019 rik / uklad. NI Kozliuk, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy»*. Kyiv; 2020. 179 s. [In Ukrainian].
5. Shifris I.M., Dudar I.O., Krasiuk E.K., Shymova A. Yu. Predictors of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease VD stage treated with hemodialysis. *Medicni perspektivi*. 2021;26(2):59-66. doi: 10.26641/2307-0404.2021.2.234513.
6. Yarmolenko O, Bumeister V, Polak S, Gordienko O, Prykhodko O, Demikhova N, et al. The effect of the experimental chronic hyperglycemia on the kidney and myocardium. *Ukr J Nephrol Dialys*. 2021;3(71):3-10. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.01.
7. Antonenko A, Antonenko K, Vakulenko L, Dubovenko Z. Prediction of unfavorable outcome in ischemic stroke patients with chronic kidney disease. *Ukr J Nephrol Dialys*. 2021;4(72):53-59. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.07.
8. Stepanova N, Driianska V, Korol L, Snisar L, Lebid L. Plasma oxalic acid and cardiovascular risk in end-stage renal disease patients: a prospective, observational cohort pilot study. *Korean J Intern Med*. 2022;37(1):167-178. doi: 10.3904/kjim.2020.561.
9. Hinton W, McGovern A, Coyle R, Han TS, Sharma P, Correa A, et al. Incidence and prevalence of cardiovascular disease in English primary care: a cross-sectional and follow-up study of the Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Centre (RSC). *BMJ Open*. 2018;8(8):e020282. doi:10.1136/bmjopen-2017-020282.

10. *Stepanova N.* Role of Impaired Oxalate Homeostasis in Cardiovascular Disease in Patients With End-Stage Renal Disease: An Opinion Article. *Front Pharmacol.* 2021;12:692429. doi:10.3389/fphar.2021.692429.
11. *Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 25;73(24):3168-3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.
12. *Atar D, Jukema JW, Molemans B, Taub PR, Goto S, Mach F, CerezoOlmos C, Underberg J, Keech A, Tokgozlu L, Bonaca MP.* New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? *Atherosclerosis.* 2021;319:51-61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.013.
13. *Moradi H, Vaziri ND.* Molecular mechanisms of disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018;23:146-161. doi: 10.2741/4585.
14. *Wanner C, Tonelli M;* Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303-9. doi: 10.1038/ki.2014.31.
15. *Clementi A, Kim JC, Floris M, Cruz DN, Garzotto F, Zanella M, Nalesso F, Brendolan A, Giavarina D, Soffiati G, Ronco C.* Statin therapy is associated with decreased small, dense low-density lipoprotein levels in patients undergoing peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol.* 2012;178:111-115. doi: 10.1159/000337829.
16. *Stepanova N, Burdeyna O.* Association between Dyslipidemia and Peritoneal Dialysis Technique Survival. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Jul 25;7(15):2467-2473. doi: 10.3889/oamjms.2019.664.
17. *Holmes CJ.* Reducing cardiometabolic risk in peritoneal dialysis patients: role of the dialysis solution. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(6):1472-1480. Published 2009 Nov 1. doi:10.1177/193229680900300629.
18. *Pennell P, Rojas C, Asif A, Rossini E.* Managing metabolic complications of peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 2004;62(1):35-43. doi: 10.5414/cnp62035.
19. *Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al;* ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
20. *Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, Rose H, Schmieider R, Wilpshaar W, et al;* AURORA Study Group. Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients: baseline data from the AURORA study. *Kidney Blood Press Res.* 2007;30(5):314-22. doi: 10.1159/000106803.
21. *Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al;* German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238-48. doi: 10.1056/NEJMoa043545.
22. *Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al;* 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(9784):2181-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
23. *Jung J, Bae GH, Kang M, Kim SW, Lee DH.* Statins and All-Cause Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014840. doi: 10.1161/JAHA.119.014840.
24. *Heimbürger O.* Lipid disorders, statins and the peritoneal membrane. *Contrib Nephrol.* 2009;163:177-182. doi: 10.1159/000223797.
25. *Stepanova N, Driianska V, Savchenko S.* Dyslipidemia and Intraperitoneal Inflammation Axis in Peritoneal Dialysis Patients: A Cross-Sectional Pilot Study. *Kidney Dis (Basel).* 2020;6(1):35-42. doi: 10.1159/000503632.
26. *Pérez-Castrillón JL, Abad Manteca L, Vega G, Del Pino Montes J, de Luis D, Duenas Laita A.* Vitamin d levels and lipid response to atorvastatin. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:320721. doi:10.1155/2010/320721.
27. *Oesterle A, Laufs U, Liao JK.* Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017 Jan 6;120(1):229-243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537. Erratum in: *Circ Res.* 2018;123(8):e20.
28. *Lennernäs H.* Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(13):1141-60. doi: 10.2165/00003088-200342130-00005.
29. *Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A, Kirchner G, Sewing KF, Kollman PA, et al.* Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab Dispos.* 2000;28(11):1369-78.

30. *Schwartz JB*. Effects of vitamin D supplementation in atorvastatin-treated patients: a new drug interaction with an unexpected consequence. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(2):198-203. doi: 10.1038/clpt.2008.165.
31. *Zarei B, Mousavi M, Mehdizadeh S, Mehrad-Majd H, Zarif M, Erfanian Z, et al.* Early Effects of Atorvastatin on Vitamin D and Parathyroid Hormone Serum Levels Following Acute Myocardial Infarction. *J Res Pharm Pract.* 2019;8(1):7-12. doi: 10.4103/jrpp.JRPP_18_55.
32. *Korol L, Stepanova N, Vasylychenko V, Snisar L, Lebid L, Kolesnyk M.* Plasma oxalic acid as a trigger for oxidative processes in end-stage renal disease patients. *Ukr J Nephrol Dial.* 2021;1(69):46-53. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.07.
33. *Gister A, Hansson GK.* The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(6):368-380. doi: 10.1038/nrneph.2017.51.
34. *Vasylychenko VS, Korol LV, Kuchmenko OB, Stepanova NM.* The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr Biochem J.* 2020;92(5):70-77. doi: 10.15407/ubj92.05.070.
35. *Mazur T, Demikhova N, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S, et al.* Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Ukr J Nephrol Dialys.* 2021;4(72):36-43. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05.
36. *Aarons CB, Cohen PA, Gower A, Reed KL, Leeman SE, Stucchi AF, et al.* Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity. *Ann Surg.* 2007;245(2):176-84. doi: 10.1097/01.sla.0000236627.07927.7c.
37. *Haslinger B, Kleemann R, Toet KH, Kooistra T.* Simvastatin suppresses tissue factor expression and increases fibrinolytic activity in tumor necrosis factor- α -activated human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int.* 2003;63(6):2065-74. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.t01-2-00004.x.
38. *Patel S, Mason RM, Suzuki J, Imaizumi A, Kamimura T, Zhang Z.* Inhibitory effect of statins on renal epithelial-to-mesenchymal transition. *Am J Nephrol.* 2006;26(4):381-7. doi: 10.1159/000094780.
39. *Duman S, Sen S, Sozmen EY, Oreopoulos DG.* Atorvastatin improves peritoneal sclerosis induced by hypertonic PD solution in rats. *Int J Artif Organs.* 2005;28(2):170-6. doi: 10.1177/039139880502800214.
40. *Sipahi S, Sezak M, Duman S, Ozkan S, Sen S, Ok E.* Atorvastatin ameliorates morphological changes in encapsulated peritoneal sclerosis rat model. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(suppl 4):iv501.
41. *Kim JE, Park S, Kim MS, Kang SJ, Lee JW, Kim KS, Kim YC, Kim DK, Joo KW, Kim YS, Park M, Lee H.* Statin initiation and all-cause mortality in incident statin-naïve dialysis patients. *Atherosclerosis.* 2021;337:59-65. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.026.