

В. В. Сыволап, М. П. Герасько

Возможности статинов в предупреждении прогрессирования хронических диффузных заболеваний почек

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: дислипидемия, скорость клубочковой фильтрации, заболевания почек, лечение.

В последнее время в научной литературе появляются противоречивые данные в отношении целесообразности назначения статинов при ХЗП. С целью определения перспектив использования статинов в профилактике и лечении хронических диффузных заболеваний почек методами углублённого литературного обзора изучены результаты международных многоцентровых рандомизированных исследований сравнительной эффективности различных препаратов данного класса. В обзоре показаны плейотропные эффекты, профиль безопасности и переносимости, преимущества отдельных представителей данного класса препаратов у пациентов с почечной патологией. Проведенные исследования свидетельствуют: хронические заболевания почек не являются противопоказанием для назначения статинов.

Можливості статинів у запобіганні прогресування хронічних дифузних захворювань нирок

В. В. Сыволап, М. П. Герасько

Останнім часом у науковій літературі з'являються суперечливі дані щодо доцільності призначення статинів при ХЗН. З метою визначення перспектив використання статинів у профілактиці та лікуванні хронічних дифузних захворювань нирок методами поглибленого літературного огляду вивчені результати міжнародних багатоцентрових рандомізованих досліджень порівняльної ефективності різних препаратів цього класу. Показані плейотропні ефекти, профіль безпеки та переносимості, переваги окремих представників цього класу препаратів у пацієнтів із нирковою патологією. Дослідження, що виконали, свідчать: хронічні захворювання нирок не є протипоказанням для призначення статинів.

Ключові слова: дисліпідемія, швидкість клубочкової фільтрації, захворювання нирок, лікування.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №3 (90). – С. 107–112

The possibilities of statins in the prevention of chronic diffuse kidney disease progressing

V. V. Syvolap, M. P. Gerasko

Aim. To summarize the evidence from recent randomized clinical trials on the efficacy of statin therapy of chronic diffuse kidney disease.

Methods and results. The prospects of using statins in the prevention and treatment of chronic diffuse kidney diseases are considered in this review. The results of the international multicentric randomized trials of the comparative efficiency of various preparations belonging to the given class were shown; their pleiotropic effects, utmost safety and tolerance, the advantages of some particular representatives in the given class preparations in patients with kidney pathology were revealed.

Conclusion. The review supports the use of statins in patients with chronic diffuse kidney disease.

Key words: Dyslipidemia, Glomerular Filtration, Kidney Disease, Therapy.

Zaporozhye medical journal 2015; №3 (90): 107–112

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – основной показатель функции почек у здоровых и больных людей. Её определение используют для оценки эффективности терапии, направленной на профилактику прогрессирования хронических диффузных заболеваний почек.

Для измерения скорости клубочковой фильтрации применяют клиренс веществ, которые в процессе транспорта через почки только фильтруются, не подвергаясь реабсорбции или секреции в канальцах, хорошо растворяются в воде, свободно проходят через поры базальной мембраны клубочков и не связываются с белками плазмы. К числу таких веществ относят инулин, эндогенный и экзогенный креатинин, мочевины. Клиренс инулина используют сегодня как «золотой стандарт» определения скорости клубочковой фильтрации. К сожалению, это дорогостоящее исследование, которое имеет определённые технические сложности. Исследования

скорости клубочковой фильтрации с помощью радиоактивных изотопов используют при наличии специальных радиологических лабораторий.

Клиренс эндогенного креатинина до последних лет был самым широко распространённым методом для определения скорости клубочковой фильтрации в клинической практике. В настоящее время в клиническую практику широко внедрены расчётные методы определения СКФ, учитывающие концентрацию креатинина в сыворотке крови и ряд других показателей (пол, рост, масса тела, возраст). Кокрофт и Гоулт предложили следующую формулу для расчёта СКФ, которую в настоящее время используют большинство практикующих врачей. Скорость клубочковой фильтрации для мужчин рассчитывают по формуле: $(140 - \text{возраст}) \times m : (72 \times P_{\text{кр}})$, где $P_{\text{кр}}$ – концентрация креатинина в плазме крови, мг%; m – масса тела, кг. СКФ для женщин



рассчитывают по формуле: $(140 - \text{возраст}) \times m \times 0,85 : (72 \times P_{\text{кр}})$, где $P_{\text{кр}}$ – концентрация креатинина в плазме крови, мг%; m – масса тела, кг.

Сравнение СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофт-Гоулта, с показателями СКФ, определёнными по наиболее точным клиренс-методам (клиренс инулина, $^{125}\text{-йоталамата}$), выявило высокую сопоставимость результатов. В подавляющем большинстве сравнительных исследований расчётная СКФ отличалась от истинной в меньшую сторону на 14% и менее, в большую – на 25% и менее; в 75% случаев различия не превышали 30%.

В последние годы для определения СКФ широко внедряется в практику формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study):

$\text{СКФ} + 6,09 \times (\text{креатинин сыворотки, моль/л})^{-0,999} \times (\text{возраст})^{-0,176} \times (0,762 \text{ для женщин } (1,18 \text{ для афроамериканцев}) \times (\text{мочевина сыворотки, моль/л})^{-0,17} \times (\text{альбумин сыворотки, г/л})^{0,318}$.

Сравнительные исследования показали высокую надёжность этой формулы: более чем в 90 % случаев отклонения результатов расчёта по формуле MDRD не превышали 30% от показателей измеренной СКФ. Только в 2% случаев ошибка превышала 50%.

У формулы MDRD есть существенный недостаток: не слишком точно работает при высоких значениях СКФ. Поэтому в 2009 году нефрологи вывели новую формулу для оценки СКФ, формулу СКД-ЕРІ. Результаты оценки СКФ по новой формуле совпадают с результатами MDRD при низких значениях, но дают более точную оценку при высоких значениях СКФ. Иногда утрата даже значительного количества функции почек не сопровождается увеличением уровня креатинина. Если значение СКФ выше 90 мл/мин, следует воспользоваться калькулятором СКД-ЕРІ.

В норме скорость клубочковой фильтрации для мужчин составляет 97–137 мл/мин, для женщин – 88–128 мл/мин. В физиологических условиях скорость клубочковой фильтрации возрастает в период беременности и при употреблении пищи высоким содержанием белка и снижается по мере старения организма. Так, после 40 лет темп снижения СКФ составляет 1% в год (6,5 мл/мин за 10 лет). В возрасте 60–80 лет СКФ снижается вдвое.

Не только возраст, но и различные патологические состояния сопровождаются снижением скорости клубочковой фильтрации. Несмотря на то, что за повреждение паренхимы почек и темп снижения СКФ ответственны не повышение системного АД, а клубочковая гиперперфузия и повышение внутриклубочкового давления, прослеживается чёткая связь между темпом снижения СКФ и уровнем АД при различных заболеваниях.

Роль системной артериальной гипертензии неоспорима в развитии нефропатии любого генеза. При этом нет принципиальной разницы, является ли АД самостоятельным заболеванием, сопутствующим патологии почек, или же следствием развившейся нефропатии. Доказана чёткая взаимосвязь выраженности АД, длительности ее существования и относительного риска развития терминальной почечной недостаточности. Результаты исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) показали: повышение уровня

артериального давления свыше 130/85 мм рт. ст. сопровождается увеличением относительного риска развития патологии почек в 2–3 раза. Неконтролируемая АД (>180/100 мм рт. ст.) повышает риск развития почечной недостаточности в 6–20 раз. При сочетании АД и сахарного диабета этот риск увеличивается в 30 раз даже при умеренном повышении АД до 160/100 мм рт. ст.

У больных диабетической нефропатией при уровне артериального давления 130/85 мм рт. ст. СКФ снижается на 2–3 мл/мин/год, 140/90 мм рт. ст. – на 10 мл/мин/год, 160/90 мм рт. ст. – до 12 мл/мин/год. Антигипертензивная терапия существенно влияет на темп снижения СКФ. Так, у больных СД 1 типа при недостаточном контроле АД темп снижения СКФ составляет 11,3 мл/мин/год, а при постоянном медикаментозном поддержании АД на целевом уровне не превышает 1,5 мл/мин/год. При этом темп снижения СКФ на фоне антигипертензивной терапии замедляется до 3,5 мл/мин/год в первые 3 года лечения и до 1,2–1,3 мл/мин/год – в последующие 6 лет.

Темпы снижения СКФ и при хроническом гломеруло-нефрите также зависят от уровня артериального давления: при АД 140/90 мм рт. ст. и протеинурии более 1 г/сут СКФ снижается на 9 мл/мин/год, поэтому до терминальной ХПН проходит 7–10 лет. Если среднее АД равно 90 мм рт. ст. (120/65 мм рт.ст.), СКФ снижается только на 3 мл/мин/год и до терминальной ХПН проходит 20–30 лет.

Снижение СКФ при всех хронических диффузных заболеваниях почек, поражении почек при системных заболеваниях соединительной ткани, при развитии нефросклероза на фоне артериальной гипертензии, острой почечной недостаточности, обструкции мочевыводящих путей, тяжёлых поражениях сердца, печени и других органов связано в основном со структурными нарушениями, которые приводят к снижению массы действующих нефронов, уменьшению фильтрующей поверхности клубочка, снижению коэффициента ультрафильтрации, почечного кровотока, обструкции почечных канальцев [30].

При патологических процессах в почках значительно реже выявляют повышение СКФ в связи с увеличением давления ультрафильтрации, коэффициента ультрафильтрации или почечного кровотока. Эти факторы имеют значение в развитии высокой СКФ в ранних стадиях сахарного диабета, гипертонической болезни, системной красной волчанки, в начальном периоде формирования нефротического синдрома. В настоящее время длительную гиперфильтрацию рассматривают как один из неиммунных механизмов прогрессирования почечной недостаточности.

По данным многих исследований показано, что СКФ является независимым предиктором атеросклероза и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с нормальной или сниженной СКФ [37], а сердечно-сосудистые заболевания в свою очередь являются независимым фактором риска снижения СКФ [7]. В ряде исследований выявлена взаимосвязь СКФ с традиционными факторами кардиоваскулярного риска (ожирением, АД, курением, уровнем ЛПНП и др.), при наличии которых отмечено снижение СКФ, особенно у лиц пожилого возраста [2,31]. Доказана взаимосвязь СКФ с «новыми» факторами сер-



дечно-сосудистого риска. Так, Makita S. с соавтор. (2010) выявил взаимосвязь между хронической болезнью почек и увеличением жесткости сосудистой стенки независимо от традиционных факторов риска. Отмечено, что снижение СКФ может провоцировать развитие атеросклероза, что проявляется на ранних этапах увеличением жесткости сосудистой стенки [16].

Остается открытым вопрос возможного влияния статинов на торможение прогрессирования заболеваний почек прямо или опосредованно через управление системным сосудистым воспалением, дислипидемией, факторами риска.

Цель работы

Для определения перспектив использования статинов в профилактике и лечении хронических диффузных заболеваний почек методами углублённого литературного обзора изучить результаты международных многоцентровых рандомизированных исследований сравнительной эффективности различных препаратов данного класса.

Статины и СКФ. Дислипидемия является модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирования заболеваний почек [16,27,31]. Длительное применение статинов снижает частоту смертельных исходов от ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний на 25–40% [31]. Мета-анализ 13 клинических исследований установил, что липидснижающая терапия обладает и ренопротекторными свойствами, способствует замедлению темпов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшению протеинурии у пациентов с хроническими заболеваниями почек [2].

Сегодня отмечается несколько новых тенденций в применении статинов: расширение показаний к назначению статинов, достижение более низких целевых уровней липидов и увеличение интенсивности режимов терапии. В соответствии с современными рекомендациями сахарный диабет (СД), симптомные атеросклеротические поражения сонных, периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, 10 летний риск ИБС >20% по Фремингемской шкале рассматриваются как эквиваленты ИБС, что увеличивает популяцию пациентов, нуждающихся в терапии статинами [7,32]. Расширение показаний к назначению статинов для достижения более низких целевых значений липопротеинов низкой плотности, повышение используемых доз статинов сопряжено с неизбежным увеличением числа возникающих побочных реакций.

Однако важно учитывать факт, что не все статины обладают одинаковыми внутривнутригрупповыми свойствами. Статины объединяют множество гетерогенных препаратов с различными свойствами, такими как снижение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности, липофильность, ренопротекция, повышение уровней холестерина липопротеинов высокой плотности, снижение уровней триглицеридов, а также воздействие на метаболизм глюкозы и миокардиальную функцию. До сих пор остается неясным, могут ли указанные различия существенно влиять на клинические результаты, стоит ли отдавать предпочтение какому-либо одному статину [11,13].

Поскольку остаются неясными вопросы: всегда ли при хроническом заболевании почек следует снижать уровень

липидов и до какого уровня, способны ли статины замедлять прогрессирование хронической почечной недостаточности, насколько безопасна терапия статинами при патологии почек, требуется анализ соотношения положительного влияния статинов на функции почек и потенциального риска развития нежелательных эффектов.

Экспериментальные и клинические исследования доказали, что статины благоприятно влияют на почечную гемодинамику, регулируют эндотелиальную дисфункцию, пролиферацию мезангиальных клеток [50], оказывают противовоспалительное [41] и иммуномодулирующее действие [19]. Анализ ряда клинических исследований установил: липидснижающая терапия обладает ренопротективными свойствами, способствуя сохранению клубочковой фильтрации, уменьшению протеинурии и торможению прогрессирования почечного поражения [5,9,16,36,40,43,46,48]. Однако J. Aththobari et al. отмечают, что статины не оказывают никакого влияния на альбуминурию [12], отрицательно влияют на СКФ [15], а их высокая доза может вызвать протеинурию [2].

Созданная по инициативе Национальной липидной ассоциации США экспертная группа ведущих специалистов в области нефрологии проанализировала результаты исследований с применением статинов [37,44]. Какие же положения относительно безопасности статинов являются бесспорными, а какие малоубедительными?

Анализируя историю клинических испытаний препаратов этого класса, можно с уверенностью сказать, что после достижения определенного уровня дозы возможная польза от дальнейшего снижения содержания ХС ЛПНП нивелируется повышением риска побочных эффектов. По данным пре-клинических исследований, дозы статинов, превышающие терапевтические, могут вызвать перерождение почечных канальцев [42].

В рутинной практике выявляемость почечной недостаточности у пациентов, получающих статины, является низкой и составляет 0,3–0,6 случаев на 1 млн назначений [40]. В крупных исследованиях, изучавших конечные точки, при назначении разрешённых к применению доз снижение функции почек и развитие почечной недостаточности достоверно чаще отмечалось у больных, получавших плацебо (0,8%) по сравнению с правастатином (0,5%) [26,36,37]. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют с уверенностью констатировать: прием статинов не может служить причиной развития острой и хронической почечной недостаточности. Исключение составляют случаи развития рабдомиолиза.

При использовании всех известных статинов достаточно редко, но всё же регистрируют случаи развития протеинурии и гематурии. Следует учитывать, что пациенты, принимающие статины, уже имеют предпосылки к появлению протеинурии, такие как СД, АГ, пожилой возраст. В тоже время результаты мета-анализа 50 РКИ, включавших 30144 пациента ХЗП, составивших 54 группы сравнения статина с контролем, в том числе с додиализной ХПН (26 РКИ), диализной ХПН (11 РКИ) и трансплантацией почки (17 РКИ), показали, что терапия статинами в сравнении с

плацебо приводила к значительному снижению суточной протеинурии (6 РКИ; 311 участников; средневзвешенное различие – 0,73 г/24 часа), но не повлияла на темпы снижения скорости клубочковой фильтрации (11 РКИ; 548 участников; средневзвешенное различие – 1,48 мл/мин; 95% доверительный интервал [ДИ] – от 2,32 до 5,28) [45]. По-видимому, статины могут оказывать антипротеинурическое действие, хотя клиническое значение этого эффекта не определено.

Выполненное открытое годовое исследование, в котором больным с почечной патологией к терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА) в половине случаев добавляли аторвастатин, продемонстрировало, что аторвастатин может уменьшать протеинурию и замедлять прогрессирование хронической патологии почек, дополняя положительное воздействие ИАПФ и АРА. Необходимо заметить: лишь 2% метаболитов аторвастатина экскретируются почками, в отличие от флювастатина (5%), розувастатина (10%), симвастатина (13%) и правастатина (20%), что может объяснять его хорошую переносимость у больных с патологией почек [47].

В мета-анализ клинических исследований [2,8], проведённый с целью оценки влияния статинов на изменение почечной функции и экскрецию белка с мочой у пациентов с почечной патологией (первичной – при гломерулонефрите, вторичной – при сердечно-сосудистых заболеваниях, артериальной гипертензии, сахарном диабете и т.д.) было включено 27 разных по дизайну трайлов (39704 пациента), в 21 из которых имелись данные о влиянии статинов на рСКФ, а в 20 представлены данные о влиянии статинов на альбуминурию/протеинурию. Установлено, что у пациентов, принимавших статины, наблюдалось достоверно более медленное снижение расчетной СКФ (на 1,22 мл/мин/год; 95% ДИ 0,44–2,00). Причем субанализ показал, что замедление было достоверным у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (на 0,93 мл/мин/год; 95% ДИ 0,10–1,76) и не было достоверным у пациентов с диабетической и гипертензивной нефропатией. Среди пациентов, принимавших статины, наблюдалось также достоверно большее снижение альбуминурии/протеинурии (на 0,58 единицы стандартного отклонения; 95% ДИ 0,17–0,98). Результаты позволили авторам сделать вывод, что лечение статинами приводит к умеренному снижению альбуминурии/протеинурии и обуславливает небольшое снижение скорости утраты почечной функции, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Ряд исследований демонстрирует возможности отдельных статинов замедлять темпы снижения СКФ и альбуминурию не только у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и у больных СД и ХБП. Так, в исследовании LIVES (Kimura K., 2010) было включено 19925 пациентов, из которых 3119 (с заболеваниями почек) рандомизировали к приему питавастатина. Авторы провели субанализ влияния питавастатина на расчётную скорость клубочковой фильтрации. У 958 (30,7%) пациентов исходные значения рСКФ были ниже 60 мл/мин/1,73 м², и составили 47,8±11,5 мл/мин/1,73 м² (рис.1) [17,23].

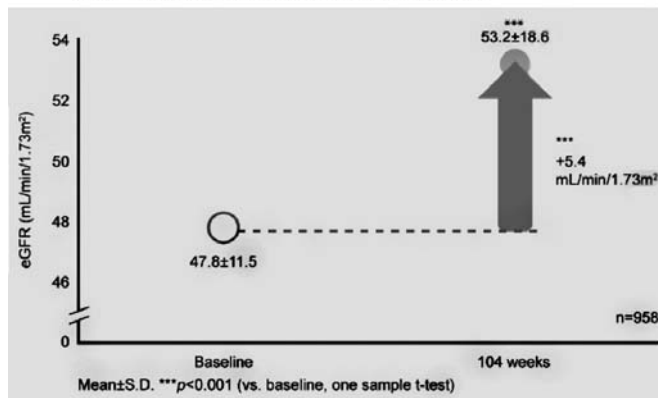
 Baseline eGFR <60 mL/min/1.73m²


Рис.1. Исходные данные рСКФ у больных с ХБП в исследовании LIVES.

Уже через 12 недель лечения питавастатином наблюдался прирост рСКФ на 2,4 мл/мин/1,73 м² (на 4,8%), а к концу 104 недели наблюдения имел место высоко достоверный (p<0,001) прирост рСКФ на 5,6 мл/мин/1,73 м² (10,5%) по сравнению с исходной величиной рСКФ (рис.2).

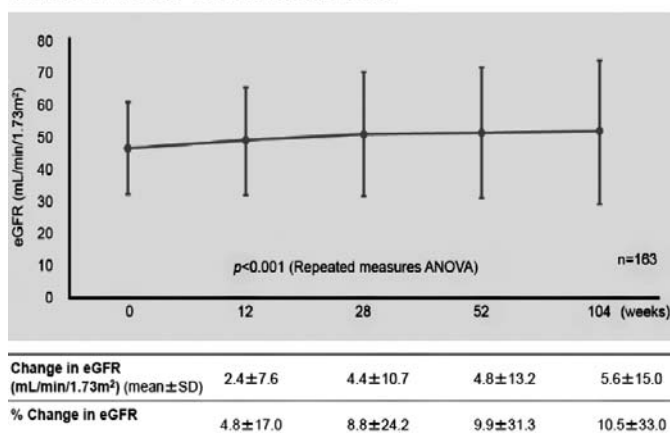
 Baseline eGFR <60 mL/min/1.73m²


Рис.2. Эффекты питавастатина на рСКФ у больных с заболеваниями почек с гиперхолестеринемией.

В контролируемом открытом параллельном многоцентровом исследовании KIDNEY (Kyushu pitavastatin and pravastatin intervention trial on diabetic nephropathy) анализировались результаты влияния питавастатина и правастатина на соотношение альбумин/креатинин в моче и рСКФ у больных со 2 типом сахарного диабета и документированной диабетической нефропатией и гиперхолестеринемией [22]. В исследование было включено 87 пациентов, 44 из них рандомизировано к приему питавастатина, а 43 – правастатина. Полученные через 12 месяцев лечения результаты продемонстрировали преимущество питавастатина над правастатином в снижении уровня холестерина ЛПНП (p=0,0043). Достоверных различий влияния статинов на рСКФ не обнаружено, однако имело место существенное снижение соотношения альбумин/креатинин в моче под влиянием питавастатина (рис.3), в то время как у больных, принимавших правастатин, наблюдалось дальнейшее увеличение этого показателя (p=0,047).

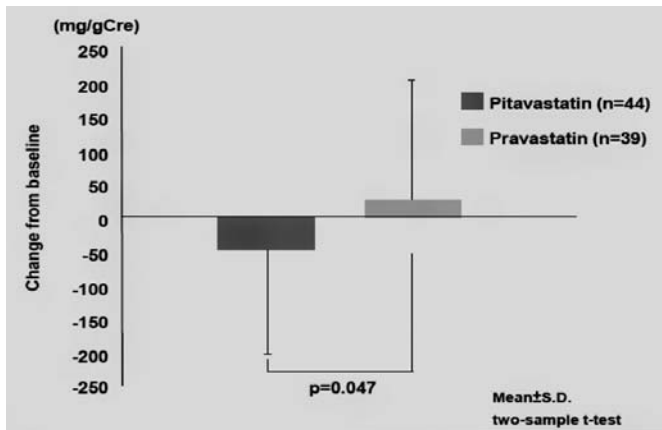


Рис.3. Изменение соотношения альбумин/креатинин в моче у больных с диабетической нефропатией и гиперхолестеринемией под влиянием питавастатина и правастатина.

Степень изменений соотношения альбумин/креатинин в моче в подгруппе больных с СД 2 типа с микроальбуминурией (рис.4) достигла еще больших различий в пользу питавастатина (-67,2% против +14,5%, $p=0,004$).

% change in urinary albumin/creatinine in macroalbuminuria group

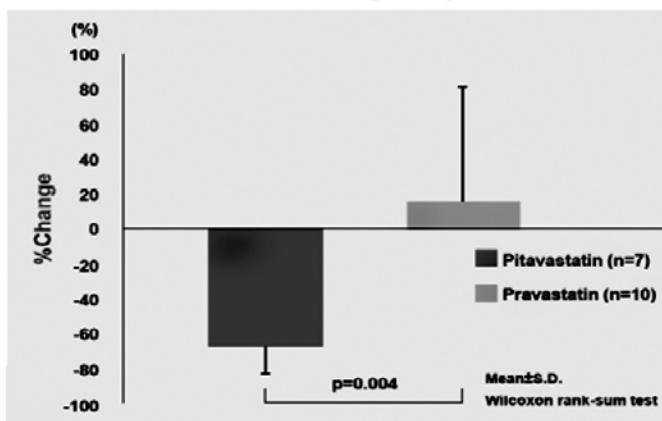


Рис.4. Изменение соотношения альбумин/креатинин в моче у больных с диабетической нефропатией (подгруппа с микроальбуминурией) и гиперхолестеринемией под влиянием питавастатина и правастатина.

Таким образом, питавастатин имеет неоспоримые преимущества перед правастатином в редукции альбуминурии у пациентов со 2 типом сахарного диабета на ранних стадиях диабетической нефропатии.

Два двойных-слепых, многоцентровых РКИ (PLANET I и PLANET II) показали, что высокие дозы аторвастатина способны значительно снижать протеинурию (20% снижение) без побочных эффектов на функцию почек, в то время как розувастатин приводил к существенному ухудшению ренальной функции, не уменьшая протеинурию [1,49]. Пациенты, принимавшие аторвастатин в исследовании PLANET I, показали уменьшение рСКФ на 1–2 мл/мин за 52 недели, в то время как больные, принимавшие розувастатин в дозе 10 мг/сут, имели уменьшение рСКФ приблизительно на 4 мл/мин/1,73 м², а в дозе 40 мг/сут – приблизительно на 8 мл/мин/1,73 м². Розувастатин в дозе

40 мг/сут значительно повышал показатели острой почечной недостаточности и приводил к увеличению уровней сывороточного креатинина по сравнению с аторвастатином в дозе 80 мг/сут [1,39]. В целом неблагоприятное влияние розувастатина на почки остается пока под вопросом [3,47].

Среди методов профилактики и лечения кардио-ренального синдрома (КРС) наряду с применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [21], бета-блокаторов [21], антианемических препаратов [33] и диуретиков [20], актуальны и рекомендуются рядом рандомизированных исследований статины [28,29]. Авторы вышеуказанных исследований отмечают у больных, которых лечили статинами, меньше случаев острого коронарного синдрома (1 тип КРС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) (2 тип КРС), ХБП (4 тип КРС), так как терапия статинами замедляет прогрессирование повреждения почек, а в ряде случаев даже приводит к его обратному развитию [18,34].

Ренопротективное действие статинов реализуется через целый каскад эффектов, которые могут быть объединены в несколько основных групп.

Антиоксидантное действие связано со способностью статинов подавлять течение перекисного окисления липидов и образование активных форм кислорода в почечной ткани за счёт повышения активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, понижения активности индуцибельной NO-синтазы и уменьшения окислительной модификации липопротеинов.

Уменьшение эндотелиальной дисфункции и увеличение почечной гемодинамики связано со способностью статинов увеличивать эндотелий-зависимую вазодилатацию почечных артерий вследствие повышения активности эндотелиальной (конститутивной) NO-синтазы. Кроме того, важный вклад в уменьшение эндотелиальной дисфункции вносит способность статинов подавлять апоптоз эндотелиальных клеток-предшественников в почечной ткани [14].

Противовоспалительное действие статинов обусловлено их способностью уменьшать содержание TNF-а в плазме крови, содержание IL-6 и других провоспалительных цитокинов в почечной ткани, инфильтрацию лейкоцитами почечной ткани. Реализация этих эффектов сопряжена с влиянием статинов на большое количество регуляторных молекул (MCP-1, ICAM-1, MAP-киназный каскад и т.д.).

Антифибротическое действие статинов связано с их способностью уменьшать накопление внеклеточных матриксных белков, фибронектина и коллагена I, III, IV типов в гломерулах и интерстиции, снижать количество интерстициальных миофибробластов. В эти механизмы вовлечено большое количество регуляторных молекул (TGF- β 1, MMP-9, MMP-2 и т.д.) [35].

Антипролиферативное действие статинов сводится к торможению пролиферации эндотелиальных клеток сосудов, мезангиальных и эпителиальных клеток канальцев. В реализации этого эффекта играют роль такие регуляторные молекулы, как CDK2 и CDK4, MAP-киназный каскад и т.д.

Проапоптотическое действие статинов связано с их способностью усиливать апоптотическую гибель мезангиальных клеток. Этот эффект реализуется за счет изменения клеточной морфологии и актинового цитоскелета, что приводит к отделению клеток от окружающей ткани. Кроме того, значение имеет угнетение способности к образованию отростков и цитокинеза.



Монотерапия статинами оказывает защитное действие на почки, что показано на экспериментальной модели гломерулонефрита, в которой симвастатин на 70% уменьшал нежелательную пролиферацию клеток почечного клубочка. Исследование NICE рекомендует статины в качестве средства вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у всех пациентов с ХБП независимо от липидного профиля [10,38], а А. Andrew предлагает целенаправленную коррекцию многочисленных факторов риска и модификацию образа жизни больным с 4 типом КРС, что приведет к замедлению прогрессирования этого синдрома [6].

В работе G. Tonolo и соавт. (1992) продемонстрировано, что симвастатин замедляет прогрессирование хронической болезни почек, тормозит снижение СКФ и уменьшает альбуминурию/протеинурию [44]. Авторы пришли к выводу: симвастатин может быть использован в качестве дополнительного средства для сохранения почечной функции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, гиперхолестеринемией и микроальбуминурией.

В исследованиях GREACE [4], TNT [21,43] улучшение функции почек и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений приписывают аторвастатину. Результаты исследования GREACE свидетельствуют: ренопротекторные свойства аторвастатина являются дозозависимыми, наиболее выраженными у пациентов с исходной почечной дисфункцией; и что аторвастатин повышает клиренс креатинина лучше, чем остальные статины (симвастатин, правастатин и ловастатин) [25]. Исследование TNT показало, что аторвастатин в дозе 80 мг/сут является значительно более эффективным рено- и кардиопротектором, чем аторвастатин в дозе 10 мг/сут, особенно у пациентов с ХБП в анамнезе. В исследовании ALLIANCE [25,26] изменение показателя рСКФ оценивалось на основании катamnестических данных о функции почек у 1768 пациентов. Аторвастатин предотвращал снижение почечной функции в течение 4 лет катamnестического наблюдения, а также замедлял прогрессирование ХБП по сравнению со стандартной терапией. Ретроспективный анализ исследования ALLIANCE выявил, что приблизительно половина пациентов группы аторвастатина получала максимальную дозу (80 мг/сут). Тенденция к положительному влиянию аторвастатина отмечена для всех вторичных конечных точек у пациентов с ХБП. К концу исследования получено увеличение показателя рСКФ на 0,80 мл/мин/1,73 м² у пациентов, принимавших аторвастатин, по сравнению со средним уменьшением на 1,36 мл/мин в группе стандартного лечения, что свидетельствует о значительном превосходстве терапии статином. У пациентов с исходной ХБП улучшение рСКФ составило

2,31 мл/мин/1,73 м² при приеме аторвастатина и 0,20 мл/мин/1,73 м² при стандартной терапии (p=0,1). У пациентов без ХБП изменение рСКФ составило +0,95 мл/мин/1,73 м² при приеме аторвастатина и -1,42 мл/мин/1,73 м² на фоне стандартной терапии (P=0,1).

Рандомизированные исследования Die Deutsche Diabetes Dialyse и AURORA [10,15] не выявили у диализных больных преимуществ терапии статинами, отметив лишь на 8% и 4% соответственно уменьшение кардиоваскулярной смертности, нефатальных случаев инфаркта миокарда и инсульта.

Результаты исследования SHARP [24] (3023 диализных пациентов) и 6247 больных с ХЗП не находящихся на диализе) показали, что комбинация симвастатина и эзетимиба снижает риск основных атеросклеротических событий на 17% (ОР=0,83; 95% ДИ 0,74–0,94). Подгруппа диализных пациентов хотя и декларирует меньше пользы от лекарственной терапии статинами, однако смертность от всех причин у них сопоставима с додиализной подгруппой. В мета-анализе Strippoli и др. продемонстрировано значительное снижение сердечно-сосудистых конечных точек у пациентов с ХБП, получавших лечение статинами, хотя смертность от всех причин не менялась. Доказана безопасность применения статинов у больных СД, находящихся на гемодиализе, при этом частота развития миопатии и миалгии была сравнима в группах аторвастатина и плацебо, случаев рабдомиолиза или развития поражения печени зарегистрировано не было.

Выводы

1. Терапия статинами у больных ХЗП является безопасной и эффективной во вторичной профилактике основных сердечно-сосудистых событий независимо от стадии (до-диализная или диализная) ХПН.

2. Некоторые статины (питавастатин, аторвастатин, комбинация симвастатин плюс эзетимиб) могут оказывать антипротеинурическое действие, однако клиническое значение этого эффекта не определено.

3. Хронические заболевания почек не являются противопоказанием для назначения статинов, но наличие умеренной и тяжелой почечной недостаточности требует подбора адекватных доз.

4. До начала терапии статинами вполне оправданной является оценка состояния функции почек; рутинное мониторингирование креатинина и протеинурии не требуется.

5. При нарастании уровня креатинина у пациентов без признаков рабдомиолиза не показан полный отказ от терапии статинами, но коррекция дозы представляется целесообразной.

Список литературы находится в редакции и доступен он-лайн: zmj.zsmu.edu.ua

Сведения об авторах:

Сыволап В. В., д. мед. н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет. E-mail: vitaliysyvolap@rambler.ru.

Герасько М. П., к. мед. н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет.

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д. мед. н., професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет. E-mail: vitaliysyvolap@rambler.ru.

Герасько М. П., к. мед. н., асистент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет.

Information about the authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: vitaliysyvolap@rambler.ru.

Gerasko M. P., MD, PhD, Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University.

Поступила в редакцию 12.05.2015 г.