УДК [616.61-036.12:616.1]-085

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕФРОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СТАТИНІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

О. С. Погорєлова; Л. Н. Приступа, *д-р мед. наук, професор,*
Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

У статті наведено результати власного дослідження щодо порівняння нефропротекторних властивостей аторвастатину і розувастатину у хворих на хронічну хворобу нирок III стадії. Показані превалювання нефропротекторних властивостей аторвастатину порівняно з розувастатином, якому властивий більш виражений гіполіпідемічний ефект.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, статини, нефропротекція.*

ВСТУП

Хронічна хвороба нирок (ХХН) асоціюється із високим ризиком виникнення різноманітних кардіоваскулярних порушень і часто супроводжується розвитком дис- і гіперліпідемій [1]. Згідно з даними великих популяційних реєстрів поширеність ХХН становить у загальній популяції не менше 10 %, досягаючи 20 % у окремих категорій осіб (пацієнтів із цукровим діабетом, осіб похилого віку) [2, 3]. Дис- і гіперліпідемії у пацієнтів із ХХН реєструються суттєво частіше, ніж у загальній популяції. При цьому тяжкість порушень ліпідного обміну корелює зі ступенем зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та вираженістю протеїнурії [4].

ХХН призводить до настільки виражених та швидкопрогресуючих судинних змін (ендотеліальна дисфункція, атеросклеротичні процеси, гіпертрофія, фіброз і ремоделювання середнього шару артеріальної стінки, тромбоемболічні порушення), що в 30 років судини такої людини відповідають судинам людини у віці 75 років [5]. Ризик смерті та розвитку серцево-судинних ускладнень при ХХН особливо високий при зниженні ШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2. Тобто, якщо частота кардіоваскулярних порушень при ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м^2 становить 5,3 %, то при зниженні цього показника <60 мл/хв/1,73 м^2 вона досягає 10,1 %; частота інсульту становить 2,8 % і 7,5 % відповідно; смертність – 8,1 % і 23 % відповідно; частота всіх ускладнень (смерть і серцево-судинні катастрофи) – 13,2 % і 30,1 % відповідно [6, 7].

Провідні нефрологічні експерти світу найважливіше місце у лікуванні хворих на ХХН відводять групі заходів, що визначаються як рено- і кардіопротекція. Під ренопротекцією розуміють комплекс лікувальних заходів, які не мають вираженого впливу на імунну систему, а спрямовані на уповільнення прогресування ХХН. Кардіопротекція об'єднує підходи, метою яких є зниження властивого ХХН високого ризику серцево-судинних ускладнень [8].

За даними Європейської ниркової асоціації і ниркових реєстрів США та Японії ураження серцево-судинної системи є найбільш частими причинами смерті хворих на ХХН. Рівень кардіальної летальності у хворих на ХХН II–V стадій у 5 -20 разів вищий, ніж у загальній популяції [9, 10].

Усі хворі на ХХН I–V стадій належать до груп високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику. Показано, що застосування у них кардіопротекторних засобів призводить до зниження ступеня загального ризику, внаслідок чого кардіопротекція у хворих на ХХН на цей час є обов'язковим елементом лікувальної стратегії [11].

Дисліпідемія тісно пов'язана з прогресуванням ХХН, що визначається темпами зниження ШКФ [12]. Особливостями дисліпідемії при

ХХН II–IV стадій є підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) і зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тоді як зміни рівня загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) менш виражені. Значне підвищення останніх відмічається в основному у хворих із нефротичним синдромом. Частіше, ніж у здорових людей, у хворих на ХХН II–IV стадій виявляється підвищений рівень аполіпопротеїну В і зниження апопротеїну А1. Експериментальні дослідження показали збільшення рівнів залишків хіломікронів і багатих на ТГ ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) із помітним зменшенням їх катаболізму, що пояснюється токсичною дією уремії на ферменти, що відповідають за обмін ліпідів, і можливо, резистентністю до інсуліну при ХХН. Вважається, що тригліцеридемія виникає вже на ранніх стадіях розвитку ХХН, задовго до підвищення рівня креатиніну плазми. Частково сприяти підвищенню рівня ТГ у плазмі крові може гіперпаратиреоз, що є вторинним стосовно ХХН. Підвищення рівня ліпопротеїну *а* в плазмі асоціює із високим темпом розвитку атеросклерозу і його ускладнень, незважаючи на нормальний або знижений рівень ХС ЛПНЩ, властивий багатьом хворим на ХХН. Ліпідний профіль у пацієнтів із ХХН V стадії, які отримують перитонеальний або гемодіаліз, відрізняється більшою атерогенністю [7].

Вплив дисліпідемії обумовлений як атеросклеротичним ураженням ниркових судин, так і прямим нефротоксичним ефектом ліпідів. Прямий нефротоксичний вплив ліпідів, за теорією J. Moorhead (1982), полягає в: пошкодженні ендотеліальних клітин капілярів клубочків; відкладанні ліпідів у мезангії; стимуляції проліферації мезангіальних клітин; преципітації в канальцях ліпопротеїнів, що фільтруються нирками, та провокації тубулоінтерстиціальних процесів, склерозування та розвитку ниркової недостатності.

Тому, як було сказано раніше, ліпідознижувальна терапія у нефрологічних хворих має дві мети: попередження розвитку кардіоваскулярних захворювань та прогресування власне ХХН. В усьому світі на сьогоднішній день найбільш ефективними і безпечними ліпідознижувальними препаратами є статини – інгібітори ферменту гідроксиметилглутарилкоензим-А-редуктази, який регулює біосинтез холестерину в гепатоцитах. Окрім зниження рівня холестерину та уповільнення прогресування атеросклерозу, статинам властивий нефропротекторний ефект, який не залежить від рівня холестерину, але зменшує системне запалення, що відіграє важливу роль у прогресуванні ХХН [13]. Плейотропний ефект статинів полягає у послабленні ендотеліальної дисфункції і окиснювального стресу, антипроліферативній дії на мезенхімальні клітини, захисті подоцитів, протизапальному ефекті, посиленні ниркової перфузії, зменшенні проникливості клубочкової мембрани для білків плазми, а також деякому позитивному впливі на артеріальний тиск.

За даними епідеміологічних досліджень, у загальній популяції підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ) асоціює із формуванням ішемічної хвороби серця de novo та прогресуванням атеросклеротичного процесу. Рівень СРБ є одним із основних маркерів для оцінки ризику кардіоваскулярних порушень у хворих із нормальним або незначно підвищеним рівнем ліпідів у крові, оскільки рівень СРБ відображає перебіг хронічних запальних процесів в організмі [8].

На сьогоднішній день проведено декілька досліджень із вивчення ефектів статинів у різних груп пацієнтів (PLANET I-II, ALLIANSE, TNT та ін.). Наприклад, за даними дослідження PLANET I-II, довготривале лікування статинами достовірно зменшує вихідний рівень протеінурії та не призводить до зменшення ШКФ. Проте результати цих досліджень

ставлять під сумнів ідентичність нефропротекторної дії статинів різних класів.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою нашої роботи було порівняння впливу аторвастатину і розувастатину на прогресування ХХН.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження було проведене на базі нефрологічного відділення Сумської обласної клінічної лікарні. У дослідження було включено 47 хворих на ХХН III ст. з нефротичним синдромом віком 32–66 років. Діагноз ХХН і стадію захворювання встановлювали відповідно до класифікації, прийнятої II Національним з'їздом нефрологів України і Наказом МОЗ України № 593 від 02.12.2004 р. Із 47 пацієнтів 6 страждало на діабетичну нефропатію, 41 – на хронічний гломерулонефрит. Жоден із пацієнтів не палив. 77 % хворих страждали на вторинну артеріальну гіпертензію 2-ї ст. У всіх хворих відмічалися порушення ліпідного профілю. Усі пацієнти були поділені на 2 групи: I група (25 осіб) поряд із лікуванням основного захворювання, артеріальної гіпертензії, анемії, корекції водно-електролітного обміну отримували для корекції дисліпідемії аторвастатин у дозі 20 мг на добу, II група (22 особи) – розувастатин у дозі 20 мг на добу. Згідно з рекомендаціями 2011 року щодо застосування ліпідознижувальних препаратів у хворих на помірну і тяжку ХХН (II–IV ст., ШКФ 15–89 мл/хв/1,73 м^2) цільовий рівень холестерину ЛПНЩ повинен бути меншим ніж 1,8 ммоль/л.

Проводили дослідження добової втрати білка, рівнів ліпідів (загальний холестерин, холестерин ЛПНЩ, холестерин ЛПВЩ, ТГ), загального білка, креатиніну, сечовини, СРБ, печінкових трансаміназ, ШКФ.

Моніторинг зазначених показників проводили в терміни 1, 3 та 6 місяців.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як показують результати дослідження, в обох групах хворих ліпідний обмін покращився вже через 1 місяць спостереження та суттєво змінився через півроку приймання статинів. Так, через 6 місяців дослідження у I групі загальний холестерин зменшився на 33,4 %, рівень ЛПНЩ - на 55 %, а ТГ – на 22 %, а у пацієнтів II групи – на 38,2 %, 63,4 % і 29 % відповідно. При цьому вміст ЛПВЩ у крові пацієнтів I групи зріс із 0,88 ммоль/л до 1,0 ммоль/л, що становило 13,5 %, а II групи – на 17,8 % (рис. 1). При цьому цільовий рівень ЛПНЩ не був досягнутий через 6 місяців у 5 хворих I групи і 3 хворих II групи.

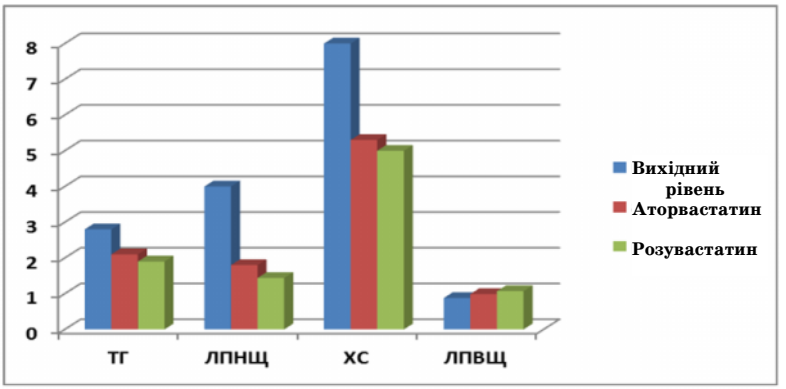

Рисунок 1 – Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на ХХН до початку лікування та через 6 місяців терапії гіполіпідемічними препаратами

На фоні значного покращання ліпідного обміну показники функції нирок теж змінилися. При цьому наявність позитивної динаміки спостерігалася лише через 6 місяців дослідження. Не відмічено прогресування ниркової недостатності, рівень азотемії мав тенденцію до зниження. Так, у групі хворих, які отримували аторвастатин, добова протеїнурія через 6 місяців лікування зменшилася з 4,8 г/добу до 3,0 г/добу, що становить 37,5 % від вихідного рівня, а у пацієнтів, які отримували розувастатин, – на 28 % (рис. 2). У пацієнтів I групи креатинін зменшився на 22 % із 154 мкмоль/л до 120 мкмоль/л, сечовина – на 12,6 % з 9,5 ммоль/л до 8,3 ммоль/л. У II групі рівень креатиніну зменшився на 20,9 %, сечовини – на 12,2 %.

Підвищений рівень СРБ на початку дослідження спостерігався у 69 % хворих і коливався у межах від 4 до 8 мг/л, причому у всіх пацієнтів клінічні ознаки запалення були відсутні. У ході нашого дослідження динаміка вмісту СРБ була такою: через 1 місяць застосування статинів спостерігалося його достовірне зниження на 7,3 % у групі пацієнтів, які отримували аторвастатин, і на 7,0 % у групі хворих, що отримували розувастатин; через 6 місяців – на 42,8 % і 38,3 % відповідно. Основний показник функції нирок ШКФ у пацієнтів I групи достовірно не змінився, але його константа свідчить про сповільнення прогресування ХХН (рис. 3). У пацієнтів II групи спостерігалося зниження цього показника через 6 місяців дослідження на 5,7 %. Збільшення рівнів трансаміназ у пацієнтів обох груп упродовж дослідження не було виявлено.

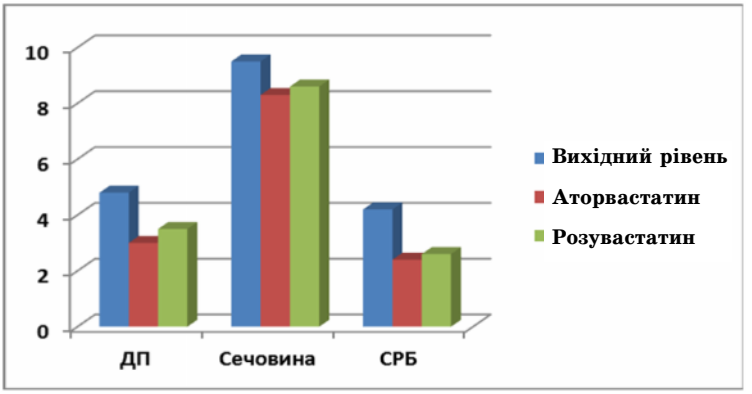

Рисунок 2 – Динаміка змін добової протеїнурії, сечовини та СРБ у хворих на ХХН на початку лікування та через 6 місяців терапії гіполіпідемічними препаратами

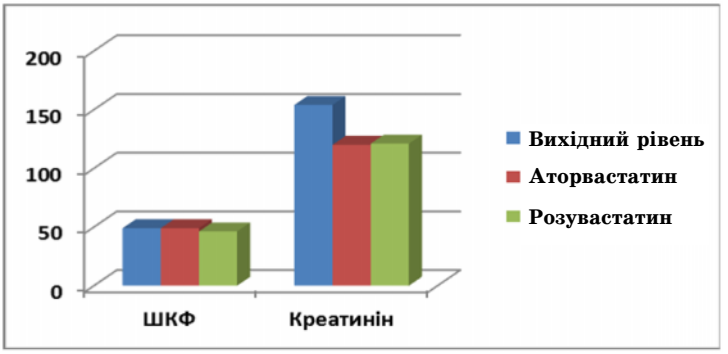

Рисунок 3 – Динаміка змін швидкості клубочкової фільтрації та вмісту креатиніну у хворих на ХХН на початку лікування та через 6 місяців терапії із залученням гіполіпідемічних препаратів

Порівняльний аналіз перебігу ХХН у групі досліджуваних пацієнтів, які отримували 20 мг аторвастатину впродовж 6 місяців, виявив задовільний гіполіпідемічний ефект цього препарату у 80 % хворих: загальний холестерин зменшився на 33,4 %, ЛПНЩ – на 55 % (тобто досягнений цільовий рівень 1,8 ммоль/), а ТГ – на 22 %, вміст ЛПВЩ зріс на 13 %. У пацієнтів на ХХН, які отримували 20 мг розувастатину впродовж 6 місяців, цільового рівня ЛПНЩ (менше 1,8 ммоль/л)) вдалося досягти у 86,4 % хворих. Динаміка ліпідного спектра крові у них була така: загальний холестерин зменшився на 38,2 %, ЛПНЩ – на 65,4 %, а ТГ – на 29 %, вміст ЛПВЩ зріс на 17,8 %.

Зменшення добової протеїнурії на 37,5 %, константа показника ШКФ, зменшення рівня СРБ на 42,8 % у І групі пацієнтів через 6 місяців дослідження порівняно із відповідними показниками ІІ групи (28 % і 38,3 %.) можуть свідчити про превалювання нефропротекторних властивостей аторвастатину порівняно з розувастатином.

ВИСНОВКИ

1. Застосування розувастатину у хворих на ХХН продемонструвало його більш виражений вплив на ліпідний склад крові, а аторвастатину – більш виражені нефропротекторні, протизапальні, ніж гіполіподемічні властивості. Тобто здатність уповільнювати розвиток ХНН більш виражена в аторвастатину.
2. Застосування статинів є безпечним у пацієнтів із ХХН ІІІ ст.
3. Моніторинг стану ліпідного метаболізму, рання корекція та профілактика його порушень у пацієнтів із ХХН із метою зниження кардіоваскулярного ризику повинні бути обов'язковими компонентами лікування хворих на ХХН.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчення нефропротекторних властивостй статинів при їх тривалому застосуванні та вивчення можливості комбінованої терапії ліпідознижувальними препаратами у хворих, в яких монотерапія статинами не є достатньо ефективною.

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕФРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ СТАТИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

А. С. Погорелова; Л. Н. Приступа,
Медицинский институт Сумского государственного университета, г. Сумы

В статье приведены результаты собственного исследования, заключающегося в сравнении нефропротекторных свойств аторвастатина и розувастатина у больных хронической болезнью почек III стадии. Показано, что у аторвастатина более выражены нефропротекторные свойства, а у розувастатина – превалируют гиполипидемические свойства.

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, статины, нефропротекция.*

INVESTIGATION OF THE PROPERTIES OF NEPHFROPROTECTING STATINS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

O. S. Pogorelova, L. N. Prystupa,
Medical Institute of Sumy State University, Sumy

The article includes the results obtained during our own research work to compare nephroprotective properties of atorvastatin and rosuvastatin found in patients affected by the chronic renal disease at stage III. It has been established that atorvastatin has more evident nephroprotective properties while rosuvastatin shows a prevalence of hypolipidemic properties.

Key words: *chronic renal disease, statins, nephroprotection.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / М. О. Колесник, І. І. Лапчинська, В. К. Тащук та ін. – Київ : Поліграф плюс, 2010. – 224 с.
2. Визир В. А. Артериальная гипертензия у пациентов с хронической болезнью почек, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа: современное состояние проблемы / В. А. Визир, А. С. Садомов, Е. Г. Овская // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 3 (17). – С. 12–20.
3. Березин А. Е. Клиническая липидология. Современная стратегия диагностики, профилактики и лечения гиперлипидемий / А. Е. Березин // Киев : МОРИОН, 2010. – 448 с.
4. Insuline resistance and postprandial trigyceride levels in primary renal disease / J. Charlesworth, A. Kriketos, J. Jones et al. // Metabolism. – 2005. – Vol. 54 (6). – P. 821–828.
5. Иванов Д. Д. Поражение почек как фактор риска кардиоваскулярных осложнений: акцент на блокаду РААС / Д. Д. Иванов // Здоров'я України. – 2008. – № 2. – С. 14–15.
6. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular disease events and hospitalization / A. Go, G. Chertow, D. Fan et al. // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351 (13). – P. 1296–1305.
7. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplants: a report from Managing Dyslipidemias in Chronic kidney disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney disease outcomes Quality Initiative / B. Kasiske, F. Cosio, J. Beto et al. // Am. J. Transplant. – 2004. – Vol. 4 (suppl.7). – P. 13–53.
8. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure / S. Prichard // Am. J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 325 (4). – P. 209–213.
9. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency / M. J. Sarnak, B. E. Coronado, T. Greene et al. // Clin. Nephrol. – 2003. – Vol. 57 (5). – P. 327–335.
10. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies / D. Weiner, H. Tighiouart, M. Amin et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15(5). – P. 1307–1315.
11. National Kidney Fundation. K/DOQI clinical practice guidelines for managing of dyslipidemias in chronic kidney disease // Am. J. Kidney Dis. – 2003. – Vol. 41 (suppl. 3).– P. 1–92.
12. Vaziri N. Dyslipimedia of chronic renal-failure: the nature, mechanisms, and potential conse-quences / N. Vaziri // Am. J. Physiol. - 2006. – Vol. 290 (2). – P. 262–272.
13. Focused atorvastatin therapy in managed-care with coronary heart disease and CKD / M. Koren, M. Davidson, D. Wilson et al. // Am. J. Kidney Dis. – 2009. – Vol. 53. – P. 741–750.

Надійшла до редакції 23 листопада 2012 р.