

УДК 615.035.1-616.61-002.2



ИВАНОВ Д.Д., ДОМБРОВСКИЙ Я.А.
НМАПО имени П.А. Шупика, г. Киев
Киевская городская клиническая больница № 18

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ СТАТИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, СОЧЕТАННОЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Какой нормативный документ сегодня используется в нефрологии для определения тактики ведения пациентов с дислипидемией? Согласно рекомендациям KDIGO от 2013 года у пациентов с впервые выявленной хронической болезнью почек (ХБП) необходимо обязательное определение липидемического профиля: общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов [1].

Для медикаментозного лечения с целью снижения уровня холестерина KDIGO 2013 рекомендовано назначение препаратов из группы статинов в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами. При этом у большинства взрослых пациентов с ХБП (в том числе у тех, которые лечились хроническим диализом или получили почечный трансплантат) дальнейшее измерение уровня липидов необязательно.

Ключевые положения рекомендаций KDIGO 2013

Фармакологическое лечение для снижения уровня холестерина у взрослых:

2.1.1. Взрослым в возрасте ≥ 50 лет с рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², которые не лечились хроническим диализом или не получили почечный трансплантат (СКФ категорий G3a-G5), мы рекомендуем лечение статинами или комбинацией статина/эзетимиба (1A).

2.1.2. Взрослым в возрасте ≥ 50 лет с ХБП и рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (СКФ категорий G1-G2) мы рекомендуем терапию статинами (1B).

2.2. Взрослым в возрасте 18–49 лет с ХБП, которые не получали хронический диализ или которым не проводили трансплантацию почки, мы предлагаем лечение статинами при наличии одного или нескольких из следующих признаков (2A):

- известная ишемическая болезнь (инфаркт миокарда или коронарная реваскуляризация);
- сахарный диабет;
- перенесенный ишемический инсульт;
- ожидаемая 10-летняя вероятность коронарной смерти или несмертельного инфаркта миокарда $> 10\%$.

5.1. Взрослым с ХБП (в том числе пациентам, получавшим лечение хроническим диализом или трансплантацией почки) и гипертриглицеридемией следует рекомендовать терапевтическое изменение образа жизни (2D).

В разделе 2.4 упомянутого документа представлена таблица рекомендуемых доз статинов для взрослых (табл. 1).

Таким образом, самые современные нефрологические рекомендации предполагают необходимость лечения статинами пациентов с ХБП. При этом не указаны целевые значения и показатели, которых следует достигать при назначении статинов и их комбинации с эзетимибом.

Адрес для переписки с авторами:

Домбровский Я.А.

E-mail: nominoraspis@gmail.com

© Иванов Д.Д., Домбровский Я.А., 2015

© «Почки», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Таблиця 1. Рекомендовані дози статинів в нефрології

Статин	РСКФ G1-G2 (рСКФ більше 60 мл/мин)	РСКФ G3a-G5, включаючи пацієнтів, получаючих діаліз і з трансплантованою ниркою (СКФ ≤ 59 мл/мин)
Ловастатин	Дози, прийняті для загальної практики	Немає даних
Флувастатин		80
Аторвастатин		20
Розувастатин		10
Симвастатин/ ezetиміб		20/10
Правастатин		40
Симвастатин		40
Пітавастатин		2

Давайте згадаємо, як утворюється холестерин в організмі. Алгоритм синтезу холестерину вкратці можна представити наступним чином:

Ацетил коензим А → мевалонат → 5-пірофосфомевалонат → ізопентилпірофосфат → 3,3-диметилпірофосфат → геранілпірофосфат → фарнезилпірофосфат → сквален → ланостерол → холестерин.

Для корекції рівня холестерину і його прогностически несприятливих фракцій практично безальтернативно в клінічній практиці використовують статини.

Статини — клас лікарських засобів, ефективно знижують рівень холестерину і ЛПНП шляхом інгібування 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), таким чином блокуючи перший етап синтезу холестерину.

В нормі рівень холестерину ЛПНП становить 100 мг/дл (2,5 ммоль/л). При рівні холестерину ЛПНП вище 160 мг/дл (4,1 ммоль/л), навіть при відсутності клінічних проявів атеросклерозу, показано прийом статинів.

Перелік найбільш часто використовуваних статинів, а також деякі додаткові дані наведені в табл. 1 [1, 2].

З усіх перерахованих препаратів звертають на себе увагу найбільш призначуваний в США і Ве-

ликобританії симвастатин, найбільш інноваційні — розувастатин і пітавастатин.

Основні показники фармакодинаміки наведені в табл. 2 [3].

Одним з найбільш репрезентативних досліджень, присвячених порівнянню ефективності і безпеки різних представників даного класу лікарських засобів, є MERCURY I [4], в межах якого оцінювалися антиліпідемічні властивості різних статинів, зокрема розувастатина, препарату, до якого ми хотіли віднести головну роль в цій статті.

Стоить також згадати, що статини, крім ліпідемічних властивостей, мають також значущі протизапальні властивості. Останнє не менш важливо, якщо взяти до уваги запальний процес як одне з основоположних ланок в патогенетичній ланці атеросклерозу.

Множеством великомасштабних досліджень була доведена значуща ефективність статинів в зниженні активності С-реактивного білка. Серед таких досліджень необхідно відзначити програму ANDROMEDA [5], в якій досліджуванним препаратом також був згаданий вище розувастатин.

Крім того, дані дослідження PROVE-IT TIMI 22 [6] показують, що зниження рівня С-реактивного білка надає значущий позитивний ефект на перебіг атеросклерозу. Авторами дослідження прийшли до висновку, що при нормальному рівні ліпідемії, досягнутому шляхом прийому статинів, у пацієнтів з низьким рівнем С-реактивного білка спостерігалися більш сприятливі результати після перенесеного інфаркту міокарда і більш повільне прогресування системного атеросклерозу.

Продовжуючи тему протизапального ефекту статинів, також варто згадати роботу T. Wahre et al. [7], в якій було продемонстровано, що статини також знижують активність речовин з сімейства інтерлейкінів, які мають системним прозапальним впливом.

Лікаротерапія статинами також ефективно покращує стан і функцію ендотелію, і це відбувається не тільки в результаті зниження

Таблиця 2. Фармакодинаміка різних представників статинів

Статин	Метаболізм системою Р450	Активні метаболіти	Зв'язок з білком (%)	Шлях виведення	Біодоступність (%)	Період напіввиведення (ч)
Ловастатин	Так	Так	95	Нирки/печінка	5	3
Симвастатин	Так	Так	95–98	Нирки/печінка	5	2
Флувастатин	Немає	Немає	98	Більше печінка	24	2,3 (капсули), 7 (таблетки ретард)
Правастатин	Немає	Немає	50	Нирки/печінка	17	1,3–2,7
Аторвастатин	Так	Так	98	Більше печінка	14	14
Розувастатин	Немає	Немає	90	Нирки/печінка	20	19

уровня холестерина и ЛПНП, но и благодаря ингибированию синтеза геранилгеранил-пирофосфата, который участвует в каскаде ферментных реакций, контролирующих множество клеточных функций [8].

На сегодняшний день доказательная медицина накопила огромное количество данных об эффективности и различных деталях фармакодинамики статинов, что позволяет адекватно оценивать не только преимущества одних препаратов перед другими, но и целесообразность их назначения тому или иному пациенту.

Как было упомянуто выше, мы хотим детальнее рассмотреть особенности одного определенного представителя группы статинов — розувастатина.

Данный препарат последнего поколения статинов давно завоевал лидирующие позиции по эффективности и безопасности среди своих аналогов и на сегодняшний день является флагманом медикаментозной противолипидемической терапии. Он также является главным исследуемым препаратом в рамках всех современных исследований.

Причиной этого прежде всего является его значительное превосходство в снижении уровня холестерина и ЛПНП над другими представителями статинов.

На рис. 1 показано сравнение противолипидемического эффекта различных статинов.

Также исследование STELLAR приводит данные сравнительного анализа эффективности розувастатина и аторвастатина. По итогам исследования авторы заключили, что меньшая доза розувастатина приводила к более выраженному снижению холестерина и ЛПНП по сравнению с более высокой дозой аторвастатина [9].

Также несомненный интерес представляют данные о способности статинов, в частности розувастатина, приводить к регрессу атеросклеротических элементов и улучшению течения генерализованного атеросклероза. Впечатляющие результаты на этом поприще показало исследование ASTEROID [10], в котором принимали участие 507 пациентов. Оценка размеров и структурных особенностей атеросклеротических элементов проводилась посредством внутрисосудистого ультразвукового исследования. После двухлетней терапии розувастатином в дозе 40 мг/сутки данные показали абсолютное

уменьшение объема фиброзной бляшки на наиболее пораженном участке артерии в среднем на 9,1 %.

Эти результаты демонстрируют не только эффективность розувастатина в лечении атеросклероза, но и его сравнительную безопасность и возможность назначения препарата в качестве длительной терапии.

Также исследование V.S. Nade et al., данные которого были опубликованы в начале 2015 года, показывает благоприятный эффект розувастатина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. По его результатам авторы заключили, что применение розувастатина приводит к регрессу структурных повреждений эндотелия, возникших вследствие сахарного диабета [11].

С каждым днем находится все больше возможностей для применения медикаментозной терапии с использованием статинов у различных контингентов пациентов. Так, в работе J. Zhang 2015 года представлены данные 2998 пациентов с сахарным диабетом и ХБП, которым проводилась контрастная ангиография, и исследовалась способность розувастатина снижать или нивелировать неблагоприятные эффекты этой процедуры на эндотелий сосудов и спровоцированное контрастом повреждение почек [12].

Принципы современной медицины основаны на том, что лечение любого заболевания должно быть патогенетическим. Именно это является причиной повсеместного распространения препаратов группы статинов в последние десятилетия.

Следует помнить, что большинство кардиологических и нефрологических заболеваний, хоть и выделены в отдельные нозологические формы, зачастую являются распространенными осложнениями системного атеросклероза.

С учетом этого медикаментозная терапия, направленная на контроль липидемического профиля, в обязательном порядке входит в комбинированное лечение всех нефрологических и в особенности кардиологических пациентов.

Целесообразность такого принципа убедительно проиллюстрирована в масштабном исследовании, затрагивающем 12 европейских стран, по оценке существующего кардиоваскулярного риска у определенных групп пациентов и возможности его снижения [13]. Данные по всем исследуемым странам показали схожие результаты, которые свидетельствовали о том, что медикаментозный контроль уровня холестерина, ЛПНП и ЛПВП позволяет существенно снизить кардиоваскулярные риски и десятилетние показатели смертности.

Существуют и некоторые противоречивые данные, требующие продолжения исследований и их глубокого анализа. Так, дискуссионно противоположными являются заявления:

— о гипопроотеинурическом и, наоборот, повышающем уровень альбуминурии эффекте статинов [25];

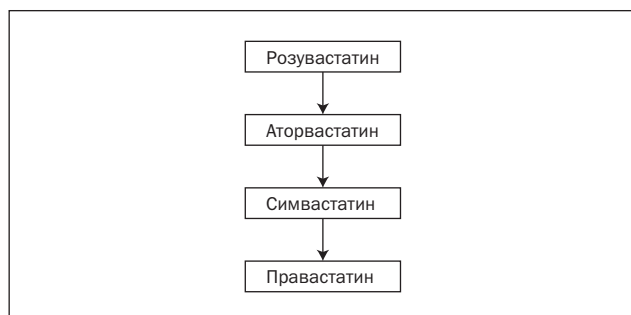


Рисунок 1. Сравнение противолипидемического эффекта различных статинов

— возможности возрастания риска развития сахарного диабета при их приеме [26];

— различной эффективности в профилактике контрастиндуцированной нефропатии [27, 28].

И наконец, в последних рекомендациях Американской ассоциации диabetологов (ADA, 2015 [29]) сформулирована резюмирующая часть по применению статинов при диабетической нефропатии:

1. У пациентов всех возрастных групп с диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями высокоинтенсивная терапия статинами должна дополнять изменение образа жизни (А).

2. Для пациентов с диабетом в возрасте до 40 лет с имеющимися факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний рассматривайте возможность назначения статинотерапии умеренно-высокой интенсивности одновременно с изменением образа жизни (С).

3. У пациентов с диабетом в возрасте 40–75 лет без дополнительных риск-факторов сердечно-сосудистых заболеваний рассматривайте возможность использования статинотерапии умеренной интенсивности и изменения образа жизни (А).

4. У пациентов с диабетом в возрасте 40–75 лет с дополнительными риск-факторами сердечно-сосудистых заболеваний рассматривайте возможность использования статинотерапии высокой интенсивности и изменения образа жизни (В).

5. У пациентов с диабетом старше 75 лет без дополнительных сердечно-сосудистых риск-факторов рассматривайте возможность использования статинотерапии умеренной интенсивности и изменения образа жизни (В).

6. У пациентов с диабетом старше 75 лет с дополнительными сердечно-сосудистыми риск-факторами рассматривайте возможность использования статинотерапии умеренной или высокой интенсивности и изменения образа жизни (В).

7. В клинической практике может возникнуть необходимость проводить интенсивную терапию статинами, руководствуясь индивидуальным ответом пациента на назначение препарата (например, побочные эффекты, переносимость, уровень ХС ЛПНП) (Е).

8. Определение уровня холестерина может быть полезным в оценке переносимости лечения, и, напротив, такая необходимость может отсутствовать, если пациент себя хорошо чувствует при проведении терапии (Е).

9. Комбинированная терапия (статины/фибрат и статины/ниацин) не продемонстрировала дополнительных сердечно-сосудистых преимуществ в сравнении с монотерапией статинами и в большинстве случаев не рекомендуется (А).

10. Терапия статинами противопоказана при беременности (В).

По итогам вышеизложенного можно заключить, что вопрос о целесообразности применения препаратов из группы статинов уже давно решен в их

пользу, исходя из данных многочисленных исследований и результатов множества согласительных конференций, а также эмпирических данных практикующих специалистов по всему миру.

Что касается выбора наиболее предпочтительного препарата из данного класса лекарственных средств, то, пожалуй, наибольшего доверия сегодня заслуживает розувастатин, так как является инновационным и наиболее эффективным из статинов и, что немаловажно, наиболее исследованным.

В Украине среди генерических препаратов розувастатин в самой доступной ценовой категории представлен препарат Розватор производства Ranbaxy Laboratories Limited. Дозировка составляет 10 и 20 мг для приема один раз в день на ночь.

Список литературы

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease (Summary of Recommendation Statements), 2013.
2. Справочник ВИДАЛЬ. — 2006.
3. www.regmed.ru
4. Schuster H. et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals. — *Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study* // *Am. Heart J.* — 2004. — 147. — 705–12.
5. Betteridge D.J., Gibson M. Effect of rosuvastatin on LDL-C and CRP levels in patients with type 2 diabetes: results of ANDROMEDA study // *Atheroscler. Suppl.* — 2004. — 5. — 107–108.
6. Ridker P.M., Cannon C.P. et al. for PROVE IT-TIMI 22 Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, № 1. — 20–28.
7. Wahre T., Yundestat A., Smith C. et al. Increased Expression of Interleukin-1 in Coronary Artery Disease With Downregulatory Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109, № 16. — 1966–1972.
8. Goldstein J.L., Brown M.S. Regulation of the mevalonate pathway // *Nature.* — 1990. — 343. — 425–430.
9. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. for the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — 92. — 152–160.
10. Nissen S. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis // *The ASTEROID JAMA.* — 2006. — 295 (13). — 1556–1565.
11. Nade V.S., Kawale L.A., Patel K.M. Protective effect of sitagliptin and rosuvastatin combination on vascular endothelial dysfunction in type-2 diabetes // *Indian J. Pharm. Sci.* — 2015 Jan-Feb. — 77 (1). — 96–102.
12. Zhang J., Li Y., Tao G.Z., Chen Y.D., Hu T.H., Cao X.B., Jing Q.M., Wang X.Z., Ma Y.Y., Wang G., Liu H.W., Wang B., Xu K., Li J., Deng J., Han Y.L. Short-term Rosuvastatin Treatment for the Prevention of Contrast-induced Acute Kidney Injury in Patients Receiving Moderate or High Volumes of Contrast Media: A Sub-analysis of the TRACK-D Study // *Chin. Med. J. (Engl).* — 2015 20th Mar. — 128 (6). — 784–789.
13. Halcox J.P., Tubach F., Lopez-Garcia E., De Backer G., Borghi C., Dallongeville J., Guallar E., Medina J., Perk J., Sazova O., Sweet S., Roy C., Banegas J.R., Rodriguez-Artalejo F. Low rates of both lipid-lowering therapy use and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in individuals at high-risk for cardiovascular disease across Europe // *PLoS One.* — 2015 Feb 18. — 10 (2). — e0115270.
14. Pitt B., Ellis S.G., Mancini G.B.J. et al. (b) Pitt B., Mancini G.B.J., Ellis S.G. et al. (a) Design and recruitment in the United States of a multicenter quantitative angiographic trial of pravastatin to limit atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I) (b) Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I). — reduction in atherosclerosis progression and clinical events // (a) *Am. J.*

Cardiol. — 1993. — 72. — 31-5; (b) *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1995. — 26. — 1133-9.

15. Blankenhorn D.H., Azen S.P., Krams D.M. et al. (b) Alaupovic P., Hodis H.N., Knight-Gibson C. et al. (c) Mack W.J., Krauss R.M., Hodis H.N. (a) Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS) (b) Effects of lovastatin on apoA- and apoB-containing lipoproteins. Families in a subpopulation of patients participating in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS) (c) Lipoprotein subclasses in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Treatment effects and relation to coronary angiographic progression // (a) *Ann. Intern. Med.* — 1993. — 119. — 969-76; (b) *Arterioscler. Thromb.* — 1994. — 14. — 1906-14; (c) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1996. — 16. — 697-704.

16. MAAS investigators Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS) Reference(s) // *Lancet.* — 1994. — 344. — 633-8.

17. Waters D., Higginson L., Gladstone P. et al. (b) Waters D., Higginson L., Gladstone P. et al. (a) Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (b) Effects of cholesterol lowering on the progression of coronary atherosclerosis in women: a Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) substudy // (a) *Circulation.* — 1994. — 89. — 959-68; (b) *Circulation.* — 1995. — 92. — 2404-10.

18. Kinlay S., Schwartz G.G., Olsson et al. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in Myocardial Ischemia Reduction and Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — 386-391.

19. Gibbons G.H. Cardioprotective mechanisms of ACE inhibition. The angiotensin II nitric oxide balance // *Drugs.* — 1997. — 54 (suppl. 5). — 1-11.

20. Worthylake R.A., Lemoine S., Watson J.M., Burrige K. RhoA is required for monocyte tail retraction during transendothelial migration // *J. Cell. Biol.* — 2001. — 154. — 147-160.

21. Amano M., Fukata Y., Kaibuchi K. Regulation and functions of Rho-associated kinase // *Exp. Cell. Res.* — 2000. — 261. — 44-51.

22. Tamai O., Matsuoka H., Itabe H. et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans // *Circulation.* — 1997. — 95. — 76-82.

23. Taddei S., Virdis A., Mattei P. et al. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — 20 (suppl. 12). — S193-S195.

24. Treasure C.B., Klein J.L., Weintraub W.S. et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — 332. — 481-487.

25. Increased Frequency of Microalbuminuria in Patients Receiving Statins / Nicolas Roberto Robles, Joaquin Velasco, Candido Mena, Jose Polo, Enrique Angulo, Jacinto Espinosa // *Clin. Lipidology.* — 2013. — 8 (2). — 257-262.

26. Navarese E.P., Buffon A., Andreotti F. et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* — 2013 Apr 15. — 111 (8). — 1123-30. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037. Epub 2013 Jan 24. (Review) PMID: 23352266

27. Abaci O., Ozkan A.A., Kocas C. et al. Impact of Rosuvastatin on Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients at High Risk for Nephropathy Undergoing Elective Angiography // *Am. J. Cardiol.* — 2015 Jan 14. pii: S0002-9149(15)00042-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.007. (Original) PMID: 25670636

28. Meta-analysis of short-term high versus low doses of atorvastatin preventing contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography/percutaneous coronary intervention // *J. Clin. Pharmacol.* — 2015 Feb. — 55 (2). — 123-31. doi: 10.1002/jcph.411. Epub 2015 Jan 5. (Review) PMID: 25310898

29. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2015 // *Diabetes Care.* DOI: 10.2337/dc15-S005

Получено 21.02.15 ■