



НИЦ НИИ
уронефрологии
и репродуктивного
здоровья человека
ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, отдел
нефрологии

Статины при хронической болезни почек: безопасность применения

К.м.н. И.Б. КОЛИНА

Нарушения липидного обмена часто встречаются при заболеваниях почек и ухудшают прогноз почечных больных из-за прогрессирования как нефросклероза, так и атеросклероза с развитием сердечно-сосудистых катастроф. В статье представлены данные об особенностях применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – статинов – при гиперлипидемии в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП).

Рассмотрены различные режимы терапии в зависимости от степени снижения почечной функции и необходимости сочетания с препаратами, так или иначе влияющими на метаболизм статинов. Описаны основные побочные эффекты и пути их преодоления у больных ХБП.

Известно, что гиперлипидемия часто сопутствует заболеваниям почек, в некоторых случаях даже отражает степень активности почечного процесса. Для больных хроническим гломерулонефритом характерна гиперлипопротеидемия, преимущественно IIb и IV типов, выраженность которой зависит от клинического варианта заболевания, наличия нефротического синдрома, почечной недостаточности и артериальной гипертензии [1]. Наблюдаются также изменения субфракций липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), увеличивается уровень

апопротеина A1 (апо-A1), снижается соотношение общего холестерина сыворотки (ОХС)/апо-A1 во всех субфракциях ЛПВП. Для 3-й и выше стадии хронической болезни почек (ХБП) любой этиологии характерны высокий уровень триглицеридов и низкий уровень ЛПВП из-за глубоких нарушений регуляции метаболизма (табл. 1) [2].

Доказано, что наличие нарушений липидного обмена у больного с заболеваниями почек ухудшает прогноз в результате ускорения развития не только атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений, но и нефросклероза. В нашем

исследовании [3, 4] риск развития хронической почечной недостаточности (ХПН) при нефротических вариантах хронического гломерулонефрита зависел от уровня ОХС: повышение ОХС в дебюте болезни более 300 мг/дл было достоверно связано со стойким повышением уровня креатинина ≥ 3 мг%. В случае персистирования нефротического синдрома в течение 12 месяцев высокая гиперхолестеринемия сопровождалась снижением 5-летней «почечной» выживаемости с 90 до 62% (рис.) [3].

Еще в 1982 г. J. Moorhead была предложена теория о повреждающем действии гиперлипидемии на эндотелий капилляров почечных клубочков. В настоящее время установлено, что мезангиальные клетки, имеющие рецепторы к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), связывают и окисляют их. Это запускает каскад выработки цитокинов, стимулирующих пролиферацию мезангия и развитие гломерулосклероза. Параллельно снижается выработка защитных протеогликанов и коллагенолитических ферментов, регулирующих образование мезангиального матрикса, ослаб-



ляются фагоцитарные свойства мезангиоцитов, мезангий «перегружаются» макромолекулами. Липопротеины, отложившиеся в базальной мембране клеток, связывают отрицательно заряженные гликозаминогликаны и нейтрализуют ее отрицательный заряд, повышая проницаемость мембраны для белков. Этот процесс происходит не только в мезангии, но и в интерстиции. При избыточном накоплении крупных липидных включений мезангиальные клетки, макрофаги и эпителиальные клетки канальцев приобретают вид «пенистых».

Для диабета характерно также связывание мезангиальными клетками гликозилированных ЛПНП, которые особенно подвержены перекисному окислению. Окклюзия капилляров клубочков липидными депозитами и пенистыми клетками уменьшает клубочковую фильтрацию, что приводит к повышению системного артериального давления и увеличивает внутриклубочковое давление в интактных нефронах, способствуя таким образом развитию гломерулосклероза.

Считается, что наиболее значительное повреждение клубочков почек вызывает высокий уровень общего холестерина сыворотки. В эксперименте на животных установлено, что гиперхолестериновая диета способствует появлению в клубочках липидных депозитов, моноцитарной инфильтрации и гиперклеточности мезангия, увеличению мезангиального матрикса. Параллельно росту уровня ОХС нарастает протеинурия и количество склерозированных клубочков. В клинических исследованиях установлено, что гиперлипидемия при любых нефропатиях ускоряет прогрессирование почечной недостаточности, причем скорость прогрессирования зависит от уровня ОХС, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, аполипопротеина В и ЛПВП сыворотки. Факторами, которые способствуют снижению уровня ЛПВП, являются уменьшение экспрессии генов

Таблица 1. Характеристики и механизмы дислипидемии при хронической болезни почек*

Белок	Изменение	Влияние на липиды плазмы или липопротеины
Апопротеин А1	↓	↓ липопротеинов высокой плотности
ЛХАТ	↓	↓ холестерина липопротеинов высокой плотности, липопротеинов высокой плотности 2 и 3
СЕТР	↑	↓ холестерина липопротеинов высокой плотности
Ацил-КоА-трансфераза	↑	↑ холестерина липопротеинов очень низкой плотности, ↓ холестерина липопротеинов высокой плотности
Липопротеинлипаза	↓	↑ триглицеридов (↑ делипидации липопротеинов очень низкой плотности и хиломикрон)
Липопротеины очень низкой плотности	↓	↑ липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов
Печеночная липаза	↓	↑ липопротеинов промежуточной плотности, хиломикрон, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности
Рецепторы липопротеинов высокой плотности	↓	↑ липопротеинов промежуточной плотности, хиломикрон остатки
Соотношение апопротеинов СII/СIII	↓	↑ триглицеридов (↑ активности липопротеидлипазы)
Пре-бета-липопротеины высокой плотности	↑	↑ триглицеридов (↑ активности липопротеидлипазы)

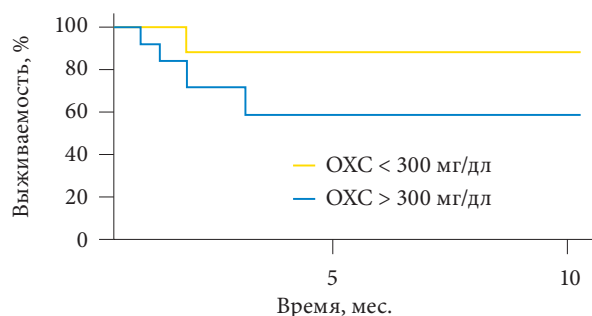
ЛХАТ – лецитинхолестеринацилтрансфераза; СЕТР – Cholesterol Ether Transporter Protein – белок, переносящий эфиры холестерина.

* Адаптировано по [2].

апо-А2 и хроническое воспаление, независимо от наличия нефротического синдрома, который приводит к снижению уровня альбумина, транспортирующего свободный холестерин из периферических тканей к ЛПВП [2].

Ввиду выраженности липидных нарушений закономерным оказывается тот факт, что большинство пациентов с ХБП погибают от сердечно-сосудистых заболеваний еще до развития терминальной почечной недостаточности и начала заместительной почечной терапии. Четкая самостоятельная связь между дислипидемией и повышением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП установлена многими исследованиями. Этот риск усугубляется наличием у этих больных множества других факторов, включая окислительный стресс, воспаление, отсутствие

физической активности, анемию, кальцификацию сосудов, эндотелиальную дисфункцию, а также снижение выработки оксида азота (табл. 2) [5].



ОХС – общий холестерин сыворотки.

Рис. «Почечная» выживаемость больных хроническим гломерулонефритом через 12 месяцев персистирования нефротического синдрома в зависимости от степени гиперхолестеринемии*

* Адаптировано по [3].



Таблица 2. Хроническая болезнь почек и риск сердечно-сосудистых событий (по данным за 2000 и 2001 гг.)*

Группа	Острый инфаркт миокарда	Инсульт / транзиторная ишемическая атака	Заболевания периферических сосудов	Распространенный атеросклероз сосудов	Летальность
Диабет - / ХБП -	1,6 [#]	7,6	6,9	14,1	5,5
Диабет + / ХБП -	3,2	13,1	12,8	25,3	8,1
Диабет - / ХБП +	3,9	16,6	19,9	35,7	17,7
Диабет + / ХБП +	6,9	22,0	26,6	49,1	19,9

[#] Значения приведены для 100 пациенто-лет.

* Адаптировано по [5].

При 5-й стадии ХБП и проведении заместительной почечной терапии заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний еще больше увеличиваются. В частности, распространенность ишемической болезни сердца у пациентов на гемодиализе составляет 40%, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний до 30 раз выше, чем среди населения в целом [6].

Особенности коррекции липидных нарушений при ХБП

Гиполипидемическая терапия на сегодняшний день – важнейший элемент нефропротективной стратегии, призванной не только предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП, но и тормозить прогрессирование нефросклероза, предотвращая или откладывая развитие почечной недостаточности. Принципы диетической и лекарственной терапии являются общими для гиперлипидемий любой этиологии, причем принципиальным является начало лечения уже на ранних стадиях ХБП.

Актуальна и моно-, и комбинированная терапия с использованием препаратов разных групп (статины, секвестранты желчных кислот, специфические энтеросорбенты холестерина, фибраты, производные никотиновой кислоты, препараты на основе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот), с учетом почечного метаболизма некоторых препаратов (фибрата). Помимо лекарственной терапии, для коррекции гиперлипидемии в труднокурабельных случаях применяют

и экстракорпоральное удаление липопротеинов.

Краеугольным камнем терапии дислипидемии при ХБП являются конкурентные ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – фермента, катализирующего трансформацию ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту на начальных этапах синтеза холестерина в клетках печени, хорошо известные как статины. Эти препараты не только способствуют нормализации липидного спектра и тем самым препятствуют развитию атеросклероза, но и, уменьшая накопление липидов в ткани почек, угнетают пролиферацию мезангиальных клеток и развитие гломерулосклероза.

В нашем исследовании было показано более быстрое прогрессирование хронического гломерулонефрита у пациентов, получающих ренопротективную терапию без включения статинов [4].

Нефропротективные свойства статинов связывают не только с их влиянием на дислипидемию, но и с рядом их плейотропных эффектов, спектр которых неуклонно расширяется. Описано их положительное влияние на функцию эндотелия, сосудорасширяющее, антиишемическое и антитромбогенное действие, противовоспалительные и иммуносупрессивные свойства [7–9]. При этом отмечается отсутствие связи между изменением уровня липидов и маркеров воспаления. Плейотропные эффекты статинов обусловлены блокадой статинами образования промежуточных продуктов биосинтеза холесте-

на, так называемых изопреноидов – фарнезилпирофосфата и геранилпирофосфата. Эти вещества участвуют в посттрансляционной модификации ряда белков (G-белок, ядерные ламины, небольшие гуанозинтрифосфат-связывающие белки – Ras, Rho, Rab, Rac, Rap), регулирующих пролиферацию, дифференцировку, митогенез, апоптоз различных клеток. Статины также ингибируют экспрессию антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости на макрофагах и клетках сосудистой стенки [10, 11]. Кроме того, статины подавляют синтез важных «провоспалительных» цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкинов 1, 6 и 8 [12], активность ядерного фактора транскрипции NF-κB, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [13]. Высокая кардиопротективная эффективность статинов доказана при проведении первичной (исследования WOSCOPS, AFCAPS) и вторичной (4S, LIPID, SHARP, MIRACLE, CARE и пр.) профилактики ишемической болезни сердца в аспекте снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, общей и коронарной смертности (табл. 3) [14–21]. Однако в большинство проведенных на сегодняшний день исследований не включались больные со значимым снижением функции почек. При изучении частоты сердечно-сосудистых событий и общей смертности в популяциях больных ХБП результаты немногочисленных исследований не столь однозначны. В частности,



Таблица 3. Влияние гиполитидемической терапии с использованием статинов на развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП

Исследование	Исследуемая группа	Дизайн	Первичная конечная точка	Срок, мес.	Лечение	Снижение относительного риска, 95% ДИ	Абсолютное снижение риска
4S [15]	n = 1255, больные с сахарным диабетом, находящиеся на гемодиализе	РКИ	Сердечная смерть, смертельный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт	48	Аторвастатин 20 мг/сут	8% 0,77–1,10 p = 0,37	–
PREVEND IT [19]	n = 1439, микроальбуминурия, СКФ \geq 60 мл/мин/1,73м ²	РКИ	Частота смертности и госпитализации от сердечно-сосудистых причин	46	Правастатин 40 мг/сут	13% 0,49–1,57 p = 0,649	–
HPS [21]	n = 1329, креатинин – 1,3–2,3 ммоль/л; ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет или другие окклюзионные артериальные заболевания	РКИ	Общая смертность от основных сосудистых событий	60	Симвастатин 40 мг/сут	28% p < 0,05	11%
CARE [18]	n = 1711, ишемическая болезнь сердца, СКФ \leq 75 мл/мин/1,73м ²	Ретроспективное РКИ	Ишемическая болезнь сердца, смерть или симптоматический нефатальный инфаркт миокарда	58,9	Правастатин 40 мг/сут	28% 0,55–0,95 p = 0,02	4%
ALERT [20]	n = 2102, почечный трансплантат	РКИ	Сердечная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые вмешательства	60	Флувастатин 40–80 мг/сут	17% 0,64–1,06 (p = 0,139)	–

исследование 4S показало плохое прогностическое значение низкого уровня ОХС у больных диабетической нефропатией, получающих гемодиализ в течение 4 лет [15]. Однако все же было продемонстрировано незначительное снижение относительного риска сердечной смерти, нефатального инфаркта миокарда или инсульта. Эксперты считают, что эти данные требуют дополнительных исследований с поправкой на высокий воспалительный и низкий питательный статус этих больных, а также свидетельствуют о том, что важным и не модифицируемым статинами фактором смертности диализных больных могут быть нарушения сердечного ритма [16, 17].

В исследовании CARE прием правастатина 40 мг/сут в течение примерно 5 лет приводил к снижению относительного риска смерти от ишемической болезни или нефатального

инфаркта миокарда у пациентов с ХБП на 28% [18].

Исследование PREVEND IT, в течение 4 лет изучавшее частоту сердечно-сосудистых событий в группах больных с микроальбуминурией при приеме фозиноприла 20 мг/сут (или плацебо) и правастатина 40 мг/сут (или плацебо), продемонстрировало 13%-ное снижение сердечно-сосудистых осложнений в группе правастатина. Однако это исследование было ограничено необычайно малым количеством сердечно-сосудистых событий в исследуемых группах [19].

ALERT – рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование применения флувастатина 40–80 мг/сут у 2102 реципиентов почечного трансплантата. В нем продемонстрировано 17%-ное снижение риска (p = 0,139) сердечно-сосудистых осложнений без увеличения потери трансплантата или почечной

дисфункции. Последующий анализ с использованием сердечной смерти и нефатального инфаркта миокарда в качестве первичной конечной точки продемонстрировал статистически значимое 35%-ное снижение сердечно-сосудистого риска (p = 0,005) [20].

Особенности применения статинов при ХБП

Рекомендуемым KDOQI уровнем ЛПНП у пациентов с ХБП является уровень менее 100 мг/дл (< 2,6 ммоль/л) (табл. 4) [22]. Однако некоторые авторы с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений рекомендуют и более низкие значения – менее 70 мг/дл [23]. При бесспорной эффективности статинов, расширение показаний к их назначению, снижение целевых уровней липидов и повышение интенсивности режимов терапии и увеличение применяемых доз сопряжено



Таблица 4. Относительная эффективность статинов в отношении снижения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

Снижение ЛПНП, %	Аторвастатин	Флувастатин	Pitavastatin	Ловастатин	Правастатин	Розувастатин	Эзетимиб/симвастатин	Симвастатин
30	–	40 мг	1 мг	20 мг	20 мг	–	–	10 мг
38	10 мг	80 мг	2 мг	40/80 мг	40 мг	–	–	20 мг
41	20 мг	–	4 мг	80 мг	80 мг	5 мг	10/10 мг	40 мг
47	40 мг	–	–	–	–	10 мг	10/20 мг	80 мг
55	80 мг	–	–	–	–	20 мг	10/40 мг	–
63	–	–	–	–	–	40 мг	10/80 мг	–

с повышением риска возникновения побочных эффектов, особенно у больных ХБП [23]. Отзыв с рынка церивастатина в 2001 г. из-за учащения случаев развития фатального рабдомиолиза породил сомнения в безопасности статинов вообще [24]. По данным преклинических исследований, дозы статинов, превышающие терапевтические, действительно могут вызвать перерождение почечных канальцев [25]. Однако в рутинной практике выявляемость почечной недостаточности у пациентов, получающих статины, является низкой и составляет 0,3–0,6 случая на 1 млн назначений [26]. В крупных исследованиях, изучавших конечные точки, при назначении разрешенных 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%) [18, 24, 27, 28]. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют с уверенностью констатировать, что прием статинов не может служить причиной развития острой и хронической почечной недостаточности (1B); исключение составляют случаи развития рабдомиолиза. Повышение креатинина сыворотки, не связанное с развитием рабдомиолиза, не требует отмены статинов, но в некоторых случаях рекомендуется коррекция дозы.

Для большинства пациентов с 1–2-й стадией ХБП применение статинов достаточно безопасно. Риск развития статин-индуцированной миопатии и рабдомио-

лиза увеличивается при применении высоких доз препаратов. Наиболее безопасными в этом отношении считаются гидрофильные статины (розувастатин и правастатин), а также статины, не имеющие активных метаболитов (флувастатин, правастатин и pitavastatin, не зарегистрированный пока в РФ). Учитывая необходимость приема пациентами с ХБП большого количества препаратов, следует помнить о возможных лекарственных взаимодействиях. Так, для статинов, метаболизирующихся через систему цитохрома печени P450 3A4 (CYP3A4) (симвастатин, ловастатин, аторвастатин), может быть опасен одновременный прием препаратов, которые подавляют CYP3A4 (ингибиторы протеазы, циклоспорин, амиодарон, фибраты). В результате повышается концентрация статина в крови и риск миопатии увеличивается пропорционально дозе препарата. Именно поэтому, в частности для симвастатина, не рекомендуется назначение более 20 мг в сочетании с амлодипином и ранолазином и более 10 мг – с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом [22] (табл. 5).

Для пациентов, принимающих несколько препаратов, считаются более безопасными флувастатин, розувастатин (метаболизируются CYP2C9) и правастатин (метаболизируется в почках). Кроме того, фармакокинетика флувастатина не изменяется у пациентов на гемодиализе или на хроническом амбулаторном перитонеальном диализе, что делает его препаратом выбора у этой категории больных.

Особенно опасна для больных с ХБП комбинация статинов (включая симвастатин) с гемфибринолом, противогрибковыми средствами (итраконазол, кетоконазол, позаконазол), антибиотиками (эритромицином, кларитромицином, телитромицином и ингибиторами протеазы ВИЧ, нефазодоном, циклоспорином, даназолом).

Кроме того, к состояниям, увеличивающим риск развития миозитов и рабдомиолиза при применении статинов, относят пожилой возраст, наличие сочетанной патологии (сахарный диабет + ХБП), хирургические вмешательства, недостаточное питание, печеночную недостаточность, прием алкоголя, употребление грейпфрутового сока. Получены данные о большем риске развития симвастатин-индуцированной миопатии у китайского населения, носителей полиморфизма гена SLCO1B1, женщин, пациентов с осложненным семейным анамнезом, испытывающих экстремальные физические нагрузки [29]. Для уменьшения побочных эффектов у данной категории больных предлагаются альтернирующие режимы приема статинов, сочетание применения с коэнзимом Q₁₀ в дозе 100–200 мг/сут [17].

Побочные эффекты разной выраженности со стороны мышц отмечают около 10% пациентов, принимавших статины. Наиболее частыми локализациями миалгии на фоне приема статинов, не исчезающей даже через 3–4 дня после физической нагрузки, являются мышцы бедер и икр. Кроме более тяжелых могут также отмечаться тяжесть, жесткость или мышечные спазмы.



Острый некроз скелетных мышц на фоне приема статинов встречается редко. Признаком рабдомиолиза и поводом к срочной отмене препарата во избежание повреждения почек служит уровень креатинфосфокиназы, в 10 раз превышающий верхнюю границу нормы (> 10 000 Ед/л). При этом не следует забывать, что причинами повышения креатинфосфокиназы, не связанными с приемом статинов, могут быть интенсивные физические нагрузки, травмы, судороги, гипертермия, гипотиреоз, алкоголизм, употребление наркотических средств, дефицит витамина D.

В числе предполагаемых механизмов статин-индуцированных миопатий обсуждают снижение содержания холестерина в мембранах миоцитов, делающее их более чувствительными к травмам; истощение коэнзима Q₁₀ с последующим негативным влиянием на функции митохондрий, а также уменьшение биодоступности изопреноидов (фарнезилпирофосфата и геранилпирофосфата), приводящее к гибели клеток [30]. При использовании всех известных статинов достаточно редко, но все же регистрируются случаи развития протеинурии и гематурии. Следует учитывать, что пациенты, принимающие статины, имеют независимые предпосылки к появлению протеинурии, такие как сахарный диабет, артериальная гипертензия, пожилой возраст и пр. Использование терапевтических доз статинов обычно не сопровождается развитием выраженной протеинурии. Иногда диагностируемая умеренная протеинурия может быть скорее физиологической реакцией, а не следствием токсического воздействия. Это объясняется тем, что снижение концентрации мевалоната под воздействием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы нарушает рецептор-опосредованный эндоцитоз альбумина в проксимальных канальцах, снижая его реабсорбцию и приводя к появлению протеинурии [25]. При исследовании мочевого осадка методом

Таблица 5. Статины, зарегистрированные в Российской Федерации

МНН	Торговое наименование	Средняя доза, мг	Максимальная доза, мг
Симвастатин	Зокор Вазилип Симгал Симвакард и др.	20–40 до 80	80
Правастатин	Липостат	20–40	80
Аторвастатин	Липримар Аторис Тулип Торвакард Липтонорм	10–20	80
Флувастатин	Лескол Лескол XL	20–40 80	80
Ловастатин	Мевакор Холетар Медостат	40	80
Розувастатин	Крестор Мертенил	5–10	40

электрофореза было показано, что протеинурия у пациентов, получающих розувастатин, имеет канальцевое происхождение, а не является следствием повреждения клубочков [25]. Эту теорию подтверждают экспериментальные данные, полученные при исследовании культуры почечных клеток, о том, что добавление мевалоната восстанавливает рецептор-опосредованный эндоцитоз альбумина [30], то есть статины приводят к обратимому дозозависимому подавлению реабсорбции белка в почечных канальцах. Развитие протеинурии, таким образом, не требует отмены или снижения дозы статинов и может иметь нефропротективный эффект в случаях выраженной протеинурии, хотя оправданность представляется дообследование пациента. Выполненное открытое годовое исследование, в котором больным с почечной патологией к терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами рецепторов ангиотензина II в половине случаев добавляли аторвастатин, продемонстрировало, что аторвастатин может уменьшать протеинурию и замедлять прогрессирование хронической патологии почек, дополняя положительное

воздействие ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II [31].

Определение связи появления гематурии с приемом статинов в клинических исследованиях несколько затруднительно, поскольку рутинным методом оценки безопасности является общий анализ мочи; пациенты не проходят специального обследования. Между тем частыми причинами гематурии могут быть урологические нарушения, патология предстательной железы, инфекции мочевыводящей системы, менструальные кровотечения, физическая нагрузка, идиопатическая гематурия [25]. В настоящее время отсутствуют убедительные данные в пользу того, что прием статинов в терапевтических дозах может вызвать гематурию.

Хорошую переносимость аторвастатина пациентами с заболеваниями почек объясняют тем, что лишь 2% метаболитов аторвастатина экскретируются почками, в отличие от флувастатина (5%), розувастатина (10%), симвастатина (13%) и правастатина (20%). Ренопротективные свойства статинов подтверждены метаанализом 13 клинических исследований [32]. Доказана безопасность при-



Таблица 6. Модификация режимов приема статинов при хронической болезни почек (по руководству KDOQI)

Препарат	СКФ 60–90 мл/мин/1,73м ²	СКФ 15–59 мл/мин/1,73м ²	СКФ < 15 мл/мин/1,73м ²	Примечания
Аторвастатин	Нет	Нет	Нет	–
Флувастатин	Нет	Не определено	Не определено	↓ дозу до половины при СКФ < 30 мл/мин/1,73м ²
Ловастатин	Нет	↓ на 50%	↓ на 50%	↓ дозу до половины при СКФ < 30 мл/мин/1,73м ²
Правастатин	Нет	Нет	Нет	Начать с 10 мг/сут для СКФ < 60 мл/мин/1,73м ²
Розувастатин	Нет	5–10 мг	5–10 мг	Начать с 5 мг/сут для СКФ < 30 мл/мин/1,73м ² , максимальная доза – 10 мг/сут
Симвастатин	Нет	Нет	5 мг	Начать с 5 мг, если СКФ < 10 мл/мин/1,73м ²

Таблица 7. Алгоритм ведения гиперлипидемии у больных с 3–5-й стадией ХБП

Нарушение	Алгоритм ведения (с коррекцией дозы в соответствии с СКФ)	
	3–4-я стадия ХБП (СКФ 15–59 мл/мин/1,73м ²)	5-я стадия ХБП (гемодиализ или СКФ < 15 мл/мин/1,73м ²)
Повышенный холестерин липопротеидов низкой плотности	<ul style="list-style-type: none"> Аторвастатин ± эзетимиб Флувастатин ± эзетимиб 	Аторвастатин (10–80 мг/сут) или флувастатин 40 мг/сут ± эзетимиб
Смешанная дислипидемия	<ul style="list-style-type: none"> Аторвастатин или флувастатин + эзетимиб Флувастатин + гемфиброзил 600 мг ± эзетимиб Статины + омега-3 ПНЖК ± эзетимиб Статины + фенофибрат 48 мг/сут ± эзетимиб 	Аторвастатин или флувастатин 40 мг/сут ± эзетимиб 10 мг/сут или омега-3 ПНЖК 3–4 г/сут
Очень высокий уровень триглицеридов (≥ 500 мг/дл)	<ul style="list-style-type: none"> Гемфиброзил 600 мг Омега-3 ПНЖК 3–4 г/сут Фенофибрат 48 мг/сут 	Омега-3 ПНЖК 3–4 г/сут или гемфиброзил 600 мг

Омега-3 ПНЖК – омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

менения статинов у больных сахарным диабетом, 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 [24, 33].

Комбинированная терапия дислипидемии

Для лечения смешанной дислипидемии было показано успешное сочетание статинов с препаратом никотиновой кислоты, допол-

нительно приводящее к повышению уровня холестерина ЛПВП и снижению липопротеина-(а) и триглицеридов. Однако применение препаратов никотиновой кислоты ограничено их плохой переносимостью, необходимостью коррекции дозы при снижении СКФ, невозможностью применения при нарушениях пуринового обмена.

Омега-3 жирные кислоты могут быть безопасно использованы в комбинации со статинами, поскольку не имеют с ними значимого взаимодействия и не требуют

снижения дозы при нарушении функции почек.

Хорошо зарекомендовали себя комбинированные препараты: эзетимиб/симвастатин и пролонгированный ниацин/симвастатин. Сочетание статинов с секвестрантами жирных кислот ограничено вызываемой последними гипертриглицеридемией, и без этого выраженной на поздних стадиях ХБП, а также сложностями дозирования препаратов из-за склонности секвестрантов к связыванию лекарств в просвете кишечника.

При наличии смешанной дислипидемии пациенты с ХБП нуждаются в лечении несколькими гиполипидемическими препаратами или комбинированными средствами с учетом безопасности их применения при снижении фильтрационной функции почек (табл. 6, 7).

Давно и прочно ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы заняли лидирующее место среди гиполипидемических препаратов. Со статинами связаны наибольшие успехи в лечении гиперлипидемий и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективность и безопасность этих средств продемонстрированы в крупных длительных многоцентровых рандомизированных исследованиях с клиническими конечными точками. Хронические заболевания почек не являются противопоказанием для назначения статинов, однако наличие умеренной и тяжелой почечной недостаточности требует подбора адекватных доз. Рутинное мониторирование креатинина и протеинурии обычно не требуется. Однако при наличии ХБП или факторов риска ее развития до начала терапии статинами вполне оправданной является оценка состояния функции почек, позволяющая подобрать наиболее безопасный вариант терапии. При нарастании уровня креатинина у пациента без признаков рабдомиолиза не показан полный отказ от терапии статинами, однако коррекция дозы представляется целесообразной. ☺

Литература
→ С. 80



87. Covic A., Mardare N.G., Ardeleanu S. et al. Serial echocardiographic changes in patients on hemodialysis: an evaluation of guideline implementation // *J. Nephrol.* 2006. Vol. 19. № 6. P. 783–793.
88. Achinger S.G., Ayus J.C. The role of vitamin D in left ventricular hypertrophy and cardiac function // *Kidney Int. Suppl.* 2005. Vol. 68. P. S37–S42.
89. Zolty R., Hynes P.J., Vittorio T.J. Severe left ventricular systolic dysfunction may reverse with renal transplantation: Uremic cardiomyopathy and cardiorenal syndrome // *Am. J. Transplant.* 2008. Vol. 8. № 11. P. 2219–2224.

И.Б. КОЛИНА

Статины при хронической болезни почек: безопасность применения

1. Смирнов А.В. Клиническое и прогностическое значение дислипидемий у больных ХГН: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1997. 244 с.
2. Vaziri N.D. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006. Vol. 290. № 2. P. F262–F272.
3. Колина И.Б. Влияние нарушений липидного обмена на течение и прогноз хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
4. Колина И.Б., Ставровская Е.В., Шилов Е.М. Липиды и почки // *Materia Medica: ежекварт. бюллетень для врачей и фармацевтов.* 2003. № 1. С. 31–45.
5. Foley R.N., Murray A.M., Li S. et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999 // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 2. P. 489–495.
6. Parfrey P.S., Foley R.N., Harnett J.D. et al. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia // *Kidney Int.* 1996. Vol. 49. № 5. P. 1428–1434.
7. Shiomi M., Ito T., Tsukada T. et al. Reduction of serum cholesterol levels alters lesional composition of atherosclerotic plaques. Effect of pravastatin sodium on atherosclerotic mature WHHL rabbits // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995. Vol. 15. № 11. P. 1938–1944.
8. Crisby M., Nordin-Fredriksson G., Shah P.K. et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization // *Circulation.* 2001. Vol. 103. № 7. P. 926–933.
9. Muntner P., He J., Astor B.C. et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 2. P. 529–538.
10. Khajehdehi P. Lipid-lowering effect of polyunsaturated fatty acids in hemodialysis patients // *J. Ren. Nutr.* 2000. Vol. 10. № 4. P. 191–195.
11. Kwak B., Mulhaupt F., Myit S., Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator // *Nat. Med.* 2000. Vol. 6. № 12. P. 1399–1402.
12. Rosenson R.S., Tangney C.C., Casey L.C. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin // *Lancet.* 1999. Vol. 353. № 9157. P. 983–984.
13. Zelvyte I., Dominaitiene R., Crisby M., Janciauskiene S. Modulation of inflammatory mediators and PPARgamma and NFkappaB expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes in vitro // *Pharmacol. Res.* 2002. Vol. 45. № 2. P. 147–154.
14. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. № 14. P. 1001–1009.
15. Weiner M.G., Xie D., Tannen R.L. Replication of the Scandinavian Simvastatin Survival Study using a primary care medical record database prompted exploration of a new method to address unmeasured confounding // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008. Vol. 17. № 7. P. 661–70.
16. Krane V., Winkler K., Drechsler C. et al. Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis // *Kidney Int.* 2008. Vol. 74. № 11. P. 1461–1467.
17. Harper C.R., Jacobson T.A. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51. № 25. P. 2375–2384.
18. Tonelli M., Moyé L., Sacks F., Curhan G. Pravastatin is effective for secondary prevention of cardiovascular events in patients with chronic renal insufficiency // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. P. 252A. Abstract A1296.
19. Asselbergs F.W., Diercks G.F.H., Hillege H.L. et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria // *Circulation.* 2004. Vol. 110. № 18. P. 2809–2816.
20. Holdaas H., Fellström B., Jardine A.G. et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2003. Vol. 361. № 9374. P. 2024–2031.
21. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial / Heart Protection Study Collaborative Group // *Lancet.* 2002. Vol. 360. № 9326. P. 7–22.
22. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemia in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 41. Suppl. 3. P. S1–S237.
23. Omar M.A., Wilson J.P., Cox T.S. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors // *Ann. Pharmacother.* 2001. Vol. 35. № 9. P. 1096–1107.
24. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data 2005 // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97. № 8A. P. 6C–27C.
25. Agarwal R. Statin induced proteinuria: renal injury or renoprotection? // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 9. P. 2502–2503.
26. Davidson M.H., Clark J.A., Glass L.M., Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the Adverse Event Reporting System // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97. № 8A. P. 32C–43C.
27. McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A. et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association of the Statin Safety Assessment Task Force // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97. № 8A. P. 89C–94C.
28. Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systemic review // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97. № 8A. P. 52C–60C.
29. Voora D., Shah S.H., Spasojevic I. et al. The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. № 17. P. 1609–1616.
30. Verhulst A., D'Haese P.C., De Broe M.E. Inhibitors of HMG-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in human kidney proximal tubular cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 9. P. 2249–2257.
31. Bianchi S., Bigazzi R., Caiazza A., Campese V.M. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 41. № 3. P. 565–70.
32. Fried L.F., Orchard T.J., Kasiske B.L. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis // *Kidney Int.* 2001. Vol. 59. № 1. P. 260–269.
33. Wanner C., Krane V., Marz W. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 3. P. 238–248.