

© А.В.Смирнов, 2002
УДК 616.611-002-08:612.826.4

А.В.Смирнов

КАКОВЫ СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ?

A.V.Smirnov

WHAT ARE THE MODERN PRINCIPLES OF USING STATINS IN GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS?

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: статины, гломерулонефрит, дислипотеидемия, прогрессирование склероза.

Key words: statins, glomerulonephritis, dislipoproteidemia, progressing sclerosis.

Вопрос

*Спрашивает врач-нефролог ЦМСЧ-38, г. Со-
сновый Бор, Ленинградской области
С.Г.Макарова.*

В последние годы все чаще рекомендуют проводить адекватную гиполипидемическую терапию при нефротическом синдроме с использованием статинов. В практической работе хотелось бы иметь четкие представления о показаниях к назначению этих препаратов у больных гломерулонефритом, их безопасности и о возможных побочных эффектах?

Ответ

*Отвечает заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней, директор НИИ Нефрологии
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, доктор
медицинских наук профессор А.В. Смирнов:*

– Статины – название группы препаратов, являющихся ингибиторами ключевого фермента внутриклеточного синтеза холестерина (ХС) – редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарила-кофермента-А-(ГМГ-КоА-редуктазы). Основными представителями статинов являются 4 препарата: ловастатин (мевакор, медостатин), симвастатин (зокор), правастатин (правахол, липостат), флувастатин (лескол). Препараты данной группы, ингибируя активность указанного фермента, нарушают образование мевалопата (предшественника ХС) из гидрокси-метилглутарила-Ко-А, блокируя тем самым внутриклеточный синтез ХС. В результате содержание ХС в клетках печени (и в других

клетках периферических тканей) снижается, что приводит к увеличению синтеза дополнительного количества В/Е-рецепторов на поверхности цитоплазматических мембран, необходимых для захвата циркулирующих липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Гепатоциты усиленно поглощают ЛНП из плазмы крови, окисляя экзогенный ХС в желчные кислоты. Уменьшение уровня ЛНП в плазме крови обуславливает выраженный гипохолестеринемический эффект.

При обосновании необходимости проведения гиполипидемической терапии при нефротическом синдроме (НС) обычно исходят из двух основных предпосылок: возможного ускорения атерогенеза и участия гиперлипотеидемии (ГЛП) в прогрессировании склеротических процессов в почечной паренхиме [1-3].

Причем последний тезис в настоящее время приобретает доминирующее значение и приложим к больным гломерулонефритом без НС [4].

Современная точка зрения большинства нефрологов в отношении атерогенеза при заболеваниях почек сводится к тому, что при длительно существующем НС с персистирующей дислипотеидемией (ДЛП) риск преждевременного развития атеросклероза и даже смерти от острой коронарной патологии в несколько раз выше, чем в обычной популяции людей того же возраста и пола [5]. Однако, так как в настоящее время отсутствуют данные длительных проспективных и многоцентровых исследований об эффективности антиатерогенной (гиполипидемической) терапии у больных с НС, при ее назначении необходим индивидуальный подход с учетом других

клинических данных. Прежде всего следует реально оценить шансы на успех основной патогенетической терапии (глюкокортикоиды, цитостатики), так как в случае ремиссии НС уровень показателей липидного обмена, как правило, возвращается к базальным значениям [5]. Существенными моментами могут быть данные о наличии ИБС, сформировавшейся до развития НС, а также присутствие других факторов риска (мужской пол, неблагоприятная наследственность, курение, избыточный вес, нарушение толерантности к углеводам). В этих случаях вопрос о назначении гиполипидемической терапии, и в частности статинов как наиболее эффективных препаратов, решается положительно. В выборе гипотензивных средств следует отдать предпочтение ингибиторам АПФ, потому что они обладают не только гемодинамическим и антипротеинурическим действием на уровне нефрона, но и уменьшают выраженность гиперлипидемии [2]. Использование статинов у больных гломерулонефритом с НС в стандартных дозировках позволяет снизить уровень общего ХС плазмы крови на 27 – 28%, ХС-ЛНП- на 27 – 28%, апо-В плазмы крови – на 18 – 29% [2,5].

В настоящее время идет активное накопление научного материала о влиянии статинов на механизмы прогрессирования гломерулонефрита, причем эта сторона действия медикаментов рассматривается вне связи с их гиполипидемической активностью.

Процессы формирования гломерулярного и тубулоинтерстициального склерозирования, являющихся морфологическими предикторами формирования почечной недостаточности, определяются соотношением между интенсивностью пролиферации различных клеток нефрона и уровнем их запрограммированной гибели (апоптоза).

Недавние эксперименты показали, что статины *in vitro* ингибируют пролиферацию эпителия почечных канальцев [10], гладкомышечных и мезангиальных клеток [9].

Добавление к культуре гладкомышечных клеток *in vitro* флувастатина или сыворотки больных, леченных флувастатином, ускоряло гибель клеток вследствие активации апоптоза [4].

На модели экспериментального мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита было показано, что апоптоз играет решающую роль в ликвидации гиперцеллюлярности клубочка и в замедлении процессов склерозирования почечной паренхимы [4]. Установлено, что статины ингибируют продукцию нуклеарного фактора (NF-kB) мезангиальными клетками человека. Как

известно, NF-kB контролирует транскрипцию генов ДНК, ответственных за клеточную пролиферацию и продукцию цитокинов, которые могут обуславливать гломерулярные поражения [6]. Теоретически, на уровне современных знаний можно прогнозировать положительное влияние статинов в плане замедления процессов прогрессирования некоторых форм гломерулонефрита у человека [4,8].

К сожалению, к настоящему моменту накоплено недостаточно данных о практическом использовании результатов экспериментальных исследований и теоретических изысканий. Заслуживают внимания результаты научных исследований отечественных авторов, опубликованных в авторитетном международном сборнике [8]. Н.И. Неверов и соавт. [1] показали, что применение ловастатина в суточной дозе 20 – 60 мг в течение 12 мес. при невоспалительных нефропатиях (фокально-сегментарный гломерулосклероз, гломерулонефрит с минимальными изменениями, мембранозный гломерулонефрит, нефросклероз) сопровождалось положительной динамикой основных показателей: активности нефропатий, протеинурии, гипоальбуминемии, гиперлипидемии, отеков [8].

Конечно, при отсутствии длительных проспективных исследований трудно однозначно высказаться о необходимости терапии статинами каждого больного.

По-видимому, на современном этапе, следует придерживаться той точки зрения, согласно которой данная терапия должна проводиться у больных с выраженной ГЛП и прогрессирующим течением заболевания. Как и при назначении любого медикамента при терапии статинами следует учитывать данные фармакокинетики, противопоказания и побочные эффекты препаратов.

Ловастатин и симвастатин обычно назначают однократно в сутки с вечерним приемом пищи, начиная с малых доз (10 – 20 мг), с постепенным увеличением дозы до оптимальной, но не более 80 мг/сут. В силу того, что правастатин и флувастатин не являются пролекарствами и не требуют предварительной активации в печени, лечение ими начинают с дозы 5 мг/сут и увеличивают ее максимально до 40 мг/сут.

Все статины метаболизируются в печени и выводятся из организма в основном с желчью. Почечная экскреция для правастатина составляет 60%, для ловастатина – 30%, для симвастатина – 13% и для флувастатина – 6%. Определенный риск возрастания системных эффектов статинов

при почечной недостаточности в основном свойственен правастатину и ловастатину. Системные реакции на статины могут возрастать при недостаточности функции почек.

Все статины в равной степени обладают гепатотоксичностью (1%), поэтому при их назначении необходим контроль за трансаминазами.

В редких случаях при использовании высоких доз препаратов (менее чем в 1% случаев) или при комбинации статинов с циклоспорином (до 30%), гемфиброзилом (до 5%), никотиновой кислотой (до 3%), эритромицином могут возникать миопатия и рабдомиолиз. Поэтому при длительном приеме необходим контроль креатинкиназы и по возможности следует избегать указанных комбинаций препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Неверов Н. И., Иванов А. А., Северина Э. С. и др. Морфологические аспекты нефротической гиперлипидемии // Тер. арх. - 1991. - Т. 63, № 6. - С. 33-37.

2. Смирнов А. В. Лечение нефротической и уремической дислипидемии // Нефрология. - 1998. - Т. 2, № 2, С. 22-30.

3. Смирнов А. В., Сазонец Г. И., Ракитянская И. А., Травкина Е. С. Гиперлипидемия как фактор прогрессирования гломерулонефрита с нефротическим синдромом // Тер. арх. - 1992. - Т. 64, № 11. - С. 45-48.

4. Buemi M., Senatore M., Corica F. et al. Are there potential non-lipid-lowering uses of statins in the kidney? // Nephron. - 2001. - Vol. 89, N 4. - P. 363-368.

5. Glassock R. I., Cohen A. H., Adler S. G. Primary glomerular disease // The Kidney / Ed. B. M. Brenner, F. C. Rector. 5-th ed. - 1996. - P. 1392-1497.

6. Guijarro C., Kim Y., Schoonover C. M. et al. Lovastatin inhibits lipopolysaccharide-induced NF- κ B activation in human mesangial cells // Nephrol. Dial. Transplant. - 1996. - Vol. 11, N 6. - P. 990-996.

7. Kasioske B. L., Velosa I. A., Halstenson S. E. et al. The effects of lovastatin in hyperlipidemia patients with the nephritic syndrome // Amer. J. Kidney Dis. - 1990. - Vol. 25, N 1. - P. 8-15.

8. Neverov N. I., Kayser G. A., Tereyva I. E. Effect of lipid-lowering therapy on the progression of renal disease in nondiabetic nephritic patients // Lipids and the Kidney / Volume ed., W. E. Keane, W. H. Horl, B. L. Kasiske (Contributions to nephrology; Vol. 120). - 1997. - Karger A. G., Basel., P. 68-78.

9. Rogler G., Lackner K. I., Schimtz G. Effects of fluvastatin on growth of porcine and human vascular smooth muscle cells in vitro // Amer. J. Cardiol. - 1995. - Vol. 76. - P. 114A-116A.

10. Vrtovsni F., Couette S., Prie D. et al. Lovastatin-induced inhibition of renal epithelial tubular cell proliferation involves a p21 ras activated, AP-1-dependent pathway // Kidney Int. - 1997. - Vol. 52. - P. 1016-1027.

Поступила в редакцию 14.12.2001 г.