

© Агейкин А.В., Мельников В.Л., 2019
УДК 616.6
DOI 10.20310/2658-7688-2019-1-3-22-25

Безопасность применения высоких доз статинов в нефрологии

Алексей Викторович АГЕЙКИН, Виктор Львович МЕЛЬНИКОВ

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»,
г. Пенза, Россия

440026, Российская Федерация, г. Пенза, ул. Красная, 40

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-4744>, e-mail: AgeykinAV@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2175-5547>, e-mail: meib@pnzgu.ru

Safety use of high doses of statins in nephrology

Aleksey V. AGEYKIN, Viktor L. MELNIKOV

Penza State University

40 Krasnaya St., Penza 440026, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-4744>, e-mail: AgeykinAV@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2175-5547>, e-mail: meib@pnzgu.ru

Аннотация. Гиперлипидемия является частым спутником заболеваний почек, в некоторых случаях даже отражающим степень активности почечного процесса. К сожалению, практически всегда наличие нарушений липидного обмена у почечного больного ухудшает прогноз как за счет ускорения нефросклероза, так и за счет ускорения атеросклероза и развития сердечно-сосудистых осложнений. Исходя из этого в статье рассмотрены уникальные вопросы назначения статинов в клинической практике врачей-кардиологов и врачей-нефрологов, позволяющие сделать заключение об эффективности при назначении высоких доз. Приведены дозировки лекарственных препаратов из группы статинов, наиболее часто назначаемых в практике врача-кардиолога. Указаны современные аспекты лечения статинами, а также побочные эффекты, возникающие при назначении данной группы лекарственных препаратов. Приведены данные о назначении статинов в зависимости от значений скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Проанализированы результаты рандомизированных исследований JUPITER, PROVE-IT-TIMI, SPARCL, CNODES, позволяющих сделать заключение о возможностях использования различных доз статинов в клинической практике. Даны рекомендации по дальнейшему назначению высоких доз статинов в лечении дислипидемий. Приведены данные об изменении уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) при назначении статинов.

Ключевые слова: нефрология, статины, гиполипидемическая терапия, безопасность применения

Для цитирования: Агейкин А.В., Мельников В.Л. Безопасность применения высоких доз статинов в нефрологии // Медицина и физическая культура: наука и практика. 2019. Т. 1. № 3. С. 22-25. DOI 10.20310/2658-7688-2019-1-3-22-25

Abstract. Hyperlipidemia is a frequent companion to kidney disease, in some cases even reflecting the degree of activity of the renal process. Unfortunately, almost always the presence of lipid metabolism disorders of the renal patient impairs the prognosis both due to the acceleration of nephrosclerosis and due to the acceleration of atherosclerosis and the development of cardiovascular complications. On the basis of this, the article considers unique issues of statins administration in clinical practice of cardiologists and nephrologists, allowing to make a conclusion on efficiency in administration of high doses. We give dosages of drugs from the group of statins most frequently prescribed in the practice of a cardiologist, indicate modern aspects of treatment with statins, as

well as side effects arising when administering this group of drugs, give data on statins assignment depending on values of tangle filtration rate (TFR) and analyze the results of randomized studies of JUPITER, PROVE-IT-TIMI, SPARCL, CNODES, allowing to conclude on possibilities of using different doses of statins in clinical practice. We also give recommendations for further administration of high doses of statins in treatment of dyslipidemias and give data on the change in the levels of low density lipoproteins (LDL) and high density lipoproteins (HDL) in the administration of statins.

Keywords: nephrology, statins, hypolipidemic therapy, safety of application

For citation: Ageykin A.V., Melnikov V.L. Bezopasnost' primeneniya vysokikh doz statinov v nefrologii [Safety use of high doses of statins in nephrology] // *Meditsina i fizicheskaya kul'tura: nauka i praktika. – Medicine and Physical Education: Science and Practice*. 2019, vol. 1, no. 3, pp. 22-25. DOI 10.20310/2658-7688-2019-1-3-22-25. (In Russian, Abstr. in Engl.)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Для лечения дислипидемий применяют множество групп препаратов, основными из которых являются секвестранты желчных кислот, фибраты, препараты никотиновой кислоты и т. д. На сегодняшний день предпочтение отдают группе статинов. И это неслучайно. Именно статины занимают лидирующую позицию по уровню снижения концентрации общего холестерина (ОХ), фракции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и повышению уровня фракции липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови. Кроме этого, данная группа препаратов хорошо переносится пациентами [1-3].

По современным представлениям при назначении гиполипидемической терапии уровень ОХ, ТГ и ЛПВП не должен учитываться вовсе, а основным показателем, указывающим на эффективность терапии, является снижение уровня ЛПНП. Но с конца XX – начала XXI в. и до сих пор назначение статиновой терапии осуществляется исходя из значений всех четырех показателей.

Именно поэтому в течение последних десяти-пятнадцати лет для снижения уровней ОХ, ЛПНП, ТГ и повышения уровня ЛПВП используют высокие дозы статинов. При этом эффективной считается только та терапия, которая приводит в конечном итоге к снижению первых трех фракций сложных эфиров холестерина не менее, чем на 40 % [1]. Но только высокие дозы статинов, такие как, к примеру, 80 мг аторвастатина и 40-80 мг розувастатина, способны обеспечить такой эффект. Но как известно, высокие дозы препаратов в свою очередь вызывают множество побочных эффектов. К тому же, статины назначают и с сопутствующими за-

болеваниями, к которым относится хроническая болезнь почек (ХБП) различной степени тяжести. Это объясняется тем, что еще в 1982 J. Moorhead была предложена теория о повреждающем действии гиперлипидемии на эндотелий капилляров клубочков, приводя в конечном итоге к гломерулосклерозу.

Следовательно, актуально было бы изучить вопрос целесообразности назначения высоких доз статинов для коррекции дислипидемий у пациентов, имеющих в анамнезе ХБП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Проанализировать результаты лечения больных с дислипидемиями, имеющих в анамнезе ХБП различной степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В качестве материалов были выбраны исследования JUPITER, PROVE-IT-TIMI, SPARCL, CNODES и др., где указывались эффекты высоких доз статинов и их влияние на различные системы организма.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении анализа различных исследований, как отечественных, так и зарубежных, было выявлено, что имеется прямо пропорциональная корреляционная зависимость уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и степени тяжести ХБП. Отдавать предпочтение необходимо лекарственным препаратам, метаболизируемым преимущественно в печени и с минимальной почечной экскрецией (аторвастатин, флувастин, розувастатин). Кроме этого, положительная динамика в лечении высокими дозами статинов прослеживается только у пациентов с ХБП на 1-2 стадии развития заболевания и СКФ >50 мл/мин/1,73 м². Если же у пациентов имеется 3-5 степень ХБП, то здесь встает вопрос безопасности и индивидуаль-

ного подбора дозы. Кроме того, при декомпенсированной форме почечной недостаточности, когда СКФ <15 мл/мин/1,73 м², назначение высоких доз статинов полностью противопоказано. В этом случае рекомендуется назначение только низких доз статинов, которые не только метаболизируются, но и выводятся преимущественно печенью [4-7].

Также нельзя недооценивать побочные эффекты высоких доз статинов и их влияние на различные системы организма. К примеру, в исследованиях JUPITER среди пациентов, принимавших розувастатин в дозе 40 мг, риск развития сахарного диабета составил 27 % по сравнению с плацебо.

В исследованиях PROVE-IT-TIMI наблюдалось ухудшение углеводного обмена под влиянием аторвастатина в дозе 80 мг. В исследованиях SPARCL в группе лечения аторвастатином в дозе 80 мг при снижении частоты ишемических событий на 35 % наблюдалось увеличение случаев геморрагического инсульта. В исследовании CNODES отмечено развитие тубулопатий при длительном приеме розувастатина в дозе 80 мг. Кроме этого, крайне тяжелым побочным эффектом статинов является рабдомиолиз, который представляет собой процесс разруше-

ния мышечной ткани с выраженными клиническими симптомами, значительным повышением в крови уровней креатинфосфокиназы (КФК) – в 10 и более раз, креатинина, миоглобинурией и окрашиванием мочи в коричневый цвет.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при назначении высоких доз статинов необходимо очень серьезно взвешивать все «за» и «против» данной группы препаратов у конкретного пациента. С одной стороны, применение высоких доз статинов оправдано с целью лечения и профилактики дислипидемий, которые приводят в последующем как прямо, так и опосредованно, к различным положительным изменениям в сосудистой стенке, но при этом вызывая большое количество побочных эффектов. С другой стороны, опираясь на современные подходы в применении статинов для лечения дислипидемий, достаточно будет и низких доз, к примеру, аторвастатина в дозе 10 мг или розувастатина в дозе 5 мг, которые снижают уровень ЛПНП на 40 % и более. Дальнейшие исследования в этой области позволят найти компромиссное решение проблемы в назначении статинов при ХБП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yeshurun D., Gotto A.M. *Southern Med J* 1995; 88 (4): 379-391
2. Knopp Rh. *N Engl J Med* 1999; 341:498-511
3. Gupta EK, Ito MK. Product Prescribing Information. *Heart Dis* 202; 4: 399-409
4. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 37-45
5. De Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dyk PC, Tomas LMJ, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JFM, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302: 1782-1789
6. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748-3754;
7. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.

REFERENCES

1. Yeshurun D., Gotto A.M. *Southern Med J* 1995; 88 (4): 379-391.
2. Knopp Rh. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-511.
3. Gupta EK, Ito MK. Product Prescribing Information. *Heart Dis* 202; 4: 399-409.

4. Hyre AD, Fox CS, Astor BC, Cohen AJ, Muntner P. The impact of reclassifying moderate CKD as a coronary heart disease risk equivalent on the number of US adults recommended lipid-lowering treatment. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 37-45.
5. De Jager DJ, Grootendorst DC, Jager KJ, van Dyk PC, Tomas LMJ, Ansell D, Collart F, Finne P, Heaf JG, De Meester J, Wetzels JFM, Rosendaal FR, Dekker FW. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. *JAMA* 2009;302: 1782-1789.
6. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748-3754.
7. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.

Информация об авторах

Агейкин Алексей Викторович, ассистент кафедры «Микробиология, эпидемиология и инфекционные болезни» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Российская Федерация.

E-mail: AgeykinAV@yandex.ru

Вклад в статью: концепция исследования, анализ литературы, написание текста, редактирование.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-4744>

Мельников Виктор Львович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой «Микробиология, эпидемиология и инфекционные болезни», главный врач Учебно-научного центра «Клинический медицинский центр» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза, Российская Федерация.

E-mail: meib@pnzgu.ru

Вклад в статью: анализ литературы, дизайн исследования, написание текста, редактирование.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2175-5547>

Конфликт интересов отсутствует.

Для контактов:

Агейкин Алексей Викторович
E-mail: AgeykinAV@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.09.2019 г.
Поступила после рецензирования 12.10.2019 г.
Принята к публикации 21.10.2019 г.

Information about the authors

Aleksey V. Ageykin, Research Assistant of Microbiology, Epidemiology and Infectious Diseases Department, Penza State University, Penza, Russian Federation.
E-mail: AgeykinAV@yandex.ru

Contribution: concept of research, analysis of literature, writing, editing.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-4744>

Viktor L. Melnikov, Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of Microbiology, Epidemiology and Infectious Diseases Department, Head Doctor of Educational and Scientific Center «Clinical Medical Center», Penza State University, Penza, Russian Federation.

E-mail: meib@pnzgu.ru

Contribution: literature analysis, research design, text writing, editing.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2175-5547>

There is no conflict of interests.

Corresponding author:

Aleksey V. Ageykin
E-mail: AgeykinAV@yandex.ru

Received 15 September 2019
Reviewed 12 October 2019
Accepted for press 21 October 2019