



УДК 616.127-085:616.61-002

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ СТАТИНОВ НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**М.С. КРУТОВА
О.А. ЕФРЕМОВА
Ю.Д. ГУБАРЕВ**

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: KMS200806@yandex.ru

В статье изложены современные представления о комбинированной терапии с включением статинов хронической почечной недостаточности с учетом гемодинамических и структурно-функциональных изменений миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, статины.

Актуальность проблемы поражения сердца при хронической почечной недостаточности (ХПН) в настоящее время является неоспоримой [1]. Не вызывает сомнения тот факт, что у лиц с ХПН имеет место высокая смертность от инсульта, инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности [2]. Патологические изменения сердца при ХПН относят к уремической кардиомиопатии. На поражение сердца при ХПН влияют многие факторы (в частности, такие, как развитие атеросклероза, артериальная гипертензия, анемия, гиперволемия вследствие артериовенозной фистулы, поражение микроциркуляторного русла, развитие интерстициального фиброза, ацидоз, нарушение электролитного обмена, уремические токсины, гипергомоцистеинемия, катехоламины, дефицит витамина D, уремический перикардит) [3]. Таким образом, поражение сердца при ХПН является сложным и многофакторным процессом.

Прогрессирование ХПН приводит к специфическому изменению структуры и функции левого желудочка (ЛЖ), так называемому структурно-функциональному ремоделированию миокарда. Ремоделирование, по определению профессора М. Пфедфера, - это структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии и дилатации, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции. В частности, последние исследования показали, что гипертрофия миокарда у больных ХПН проявляется более выраженным поражением микроциркуляторного русла и развитием интерстициального фиброза, чем у пациентов с тем же уровнем артериального давления при сохранной функции почек [4]. Было установлено также, что ремоделирование ЛЖ при ХПН начинается уже на ранних стадиях ХПН, даже при отсутствии артериальной гипертензии, и претерпевает определенные этапы [5]. Но интересным оказался тот факт, что этот процесс, в какой-то мере, можно считать процессом обратимым. И существенную роль в этом играет лекарственная терапия.

Ведущую роль в диагностике поражений ЛЖ при ХПН играет эхокардиография, поскольку данный метод является неинвазивным, информативным и доступным. Изменения в сердце, выявляемые при эхокардиографии, рассматриваются как важные факторы риска смертности у больных с ХПН [6].

На ранних стадиях хронической почечной недостаточности именно превентивные меры диагностики наиболее эффективны как с медицинской, так и с экономической и социальной точек зрения.

В основе первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости лежат мероприятия, направленные на коррекцию основных факторов риска: низкой физической активности, ожирения, липидных нарушений, повышенного артериального давления (АД), курения. Повышенные уровни атерогенных липидов и липопротеинов (липопротеины низкой плотности, триглицериды) и низкий уровень липопротеинов высокой плотности в плазме крови являются одними из важнейших факторов риска развития атеросклероза и связанных с ним осложнений. Разработка и вне-

дрение в клиническую практику в конце 80-х годов прошлого века ингибиторов синтеза холестерина - статинов, позволили существенно повлиять на негативные показатели, связанные с высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Результаты клинических исследований с «твердыми» конечными точками со статинами послужили весомым обоснованием для расширения показаний к назначению статинов у больных с острым коронарным синдромом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, у лиц, перенесших тромбэмболию легочной артерии или инсульт, у пожилых больных, у лиц, страдающих ХПН. Последние годы ознаменовались значительным пересмотром существующих целевых уровней липопротеинов низкой плотности в сторону их снижения у больных с высоким и очень высоким риском смерти от ССЗ. По данным европейского исследования EUROASPIRE, в котором ведется наблюдение за динамикой факторов риска и сердечно-сосудистой заболеваемостью, в Европе назначение статинов за последнее десятилетие возросло с 32,2% до 88,8%. Однако достижение целевых уровней холестерина, липопротеинов низкой плотности остается пока на уровне 40%. Одна из основных проблем по улучшению терапии статинами как в Западной, так и в Восточной Европе заключается в низкой приверженности больных к терапии статинами. В Российской Федерации ситуация с применением статинов остается далекой от оптимальной [7].

У пациентов с ХПН гиперлипидемия наблюдается часто. Она обнаруживается даже у пациентов, подвергающихся гемодиализу. При ХПН чаще встречается гипертриглицеридемия, чем гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия развивается в результате нарушения липолиза триглицеридов, вследствие подавления ее активности неизвестными факторами, присутствующими в уремической плазме. У пациентов, находящихся на гемодиализе, при применении гиполипидемических препаратов удается восстановить активность ферментов, отвечающих за липолиз, до нормального уровня. Вторичная гиперлипидемия нередко сохраняется у пациентов после успешной пересадки почки. Чаще встречается повышение уровня липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности. Важную роль в происхождении посттрансплантационной атерогенной гиперлипидемии играют назначаемые иммуносупрессоры и стероиды. При всех заболеваниях почек повышается уровень атерогенного липопротеида(а), что создает дополнительные трудности в коррекции дислипидемии у этих больных.

Ряд лекарственных препаратов способен вызывать появление или обострение уже имеющихся гиперлипидемических расстройств.

Тиазидные диуретики (хлорталидон или гидрохлортиазид, гипотиазид) при длительном применении могут умеренно повысить уровни триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности. Они не влияют на уровень липопротеинов высокой плотности. Однако у больных сахарным диабетом атерогенный эффект тиазидных диуретиков может быть более выраженным и включать в себя снижение уровня липопротеинов высокой плотности. Спиринолактон и индапамид не влияют на метаболизм липидов и углеводов, даже у больных сахарным диабетом.

Длительное применение бета-адреноблокаторов (БАБ) без внутренней симпатомиметической активности (ВСА) может повысить уровень триглицеридов на 15-30% за счет усиленного образования липопротеинов очень низкой плотности и снизить концентрацию липопротеинов высокой плотности на 6-8%. БАБ более заметно влияют на уровень триглицеридов у пациентов с уже имеющейся гипертриглицеридемией. Достоверных данных о действии БАБ без ВСА на уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности нет. БАБ с ВСА не оказывают существенного влияния на уровни триглицеридов и липопротеинов высокой плотности. Длительная терапия неселективными «классическими» БАБ (пропронолол), как и некоторыми селективными БАБ (атенолол) может повысить уровни атерогенных фракций липидов крови и снизить уровень липопротеинов высокой плотности.

Антагонисты кальция не оказывают влияния на липидный профиль плазмы крови. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) нейтральны в отношении липидов плазмы, или в незначительной степени могут снижать уровни общего холестерина и триглицеридов у больных сахарным диабетом.



Блокаторы ангиотензиновых рецепторов II типа (БРА) метаболически нейтральны по влиянию на липидный спектр крови [8].

Статины являются структурными ингибиторами фермента гидроксиметилглутарилкоэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА), основного фермента, регулирующего биосинтез холестерина в гепатоцитах. В результате снижения внутриклеточного содержания холестерина, печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к липопротеинам низкой плотности на своей поверхности. Рецепторы «распознают», связывают и выводят из кровотока их атерогенные частицы и, таким образом, снижают концентрацию холестерина в крови. Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными эффектами. В частности, они улучшают функцию эндотелия, снижают уровень С-реактивного белка - маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке, подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. По мнению многих исследователей, плеiotропные эффекты статинов не связаны с их гиполипидемическим действием. Мевалонат является основным метаболитом не только для синтеза холестерина, но и для синтеза изопреноидных промежуточных соединений, таких как фарнезилфосфат (FPP) или геранилгеранилпирофосфат (GGPP). Эти молекулы участвуют в активации и внутриклеточном транспорте белков Rho и Ras, которые, в свою очередь, являются ключевыми для пролиферации, дифференциации клеток, в т.ч. гладкомышечных клеток и клеток иммунной системы. Статины различают по способу их получения: так ловастатин, симвастатин и правастатин являются природно синтезированными соединениями, получаемыми из продуктов жизнедеятельности некоторых видов грибов, в то время как флувастатин, аторвастатин и розувастатин являются синтезированными препаратами. В России зарегистрированы оригинальные статины: ловастатин (Мевакор), правастатин (Липостат), флувастатин (Лескол Форте) симвастатин (Зокор), аторвастатин (Липримар) и розувастатин (Крестор), а также большое количество генерических статинов. Статины наиболее эффективно снижают уровень липопротеинов низкой плотности. В зависимости от дозы при гиперлипидемии IIa-IIb типа, статины снижают уровень этого липопротеина до 65%. Действие статинов на уровень липопротеинов низкой плотности является дозозависимым. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС-ЛНП на 6% («правило шести процентов»). Статины в незначительной степени влияют на уровни триглицеридов и липопротеинов высокой плотности. Как правило, они снижают уровень триглицеридов на 10-15% и повышают уровень липопротеинов высокой плотности на 8-10% [9].

Не смотря на очевидную положительную роль статинов, их назначение требует определённой осторожности. Не следует назначать статины лицам с активными заболеваниями печени в анамнезе, жировым гепатозом с небольшой гиперферментемией (хотя имеются противоречивые данные), при выраженных метаболических заболеваниях (неконтролируемый сахарный диабет и клинически выраженный гипотиреоз) [10]. Статины противопоказаны при заболеваниях печени в активной фазе, гиперферментемии любой этиологии, когда активность АСТ и АЛТ в 3 раза выше верхней границы нормы. Также они противопоказаны детям, беременным и кормящим женщинам, а также лицам с повышенной чувствительностью к ингибиторам редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А. Статины предпочтительно не назначать женщинам репродуктивного возраста, которые не используют адекватные методы контрацепции.

Как способ контроля необходимо перед началом приёма статинов оценить липидный профиль пациента, АСТ, АЛТ, КФК. Через 4-6 недель на фоне гиполипидемической терапии следует повторить указанные исследования.

Кроме того, необходимо помнить о лекарственном взаимодействии. Статины взаимодействуют с антацидами, фенозоном, колестиполом, дигоксином, эритромицином, кларитромицином, азитромицином, гормональными контрацептивами, амлодипином. Особенно осторожными следует быть при одновременном применении статинов и фибратов из-за повышенного риска развития рабдомиолиза [11].

Из всего выше изложенного понятно, что именно предотвращение ремоделирования сердца может быть ключом к прерыванию порочного круга в формировании хронической сердечной недостаточности. И несомненно важную роль в этом играет

комбинированная терапия с включением статинов. Всё больше укрепляется представление о том, что фармакологические эффекты этой группы лекарственных средств заключаются не просто в снижении холестерина.

Литература

1. Мухин, Н. А. Диагностика и лечение болезней почек / Н.А. Мухин, И.Е. Тарева, В.М. Шилов. – М., 2002. – С.384
2. Томилина, Н. А. Хроническая почечная недостаточность / Н.А. Томилина // Медицинская газета. – 2005. – №52. – С.2-8.
3. Владимирова, Ю. Ф. Течение и исходы ИБС у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом / Ю.В. Владимирова. – СПб., 2010. – С.23-27.
4. Бадаева, С. В. Факторы риска гипертрофии миокарда левого желудочка при хронической болезни почек / С.В. Бадаева. – М., 2009. – С.36-38.
5. Бадаева, С. В. Факторы риска гипертрофии миокарда левого желудочка при хронической болезни почек / С.В. Бадаева. – М., 2009. – С.44-47.
6. Караулова, Ю. Л. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и гипертрофической кардиомиопатии: детерминанты эволюции, оптимизации методов диагностики и лечения, динамика на фоне длительной медикаментозной терапии / Ю.Л. Караулова. – М., 2009. – С.112-115.
7. Ильичева, О. Е. Хроническая сердечная недостаточность у больных хронической почечной недостаточностью / О.Е. Ильичева. – Челябинск, 2007. – С.23-29.
8. Небиеридзе, Д. В. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Д.В. Небиеридзе // Рациональная фармакокинетика в кардиологии. – 2007. – С.23-28.
9. Сусеков, А. В. Обоснование увеличения доз статинов в клинической практике / А.В. Сусеков // Терапевтический архив. – 2001. – №4. – С.76-80.
10. Мухин, Н. А. Рациональная фармакотерапия в нефрологии / Н.А. Мухин, Л.В. Козловский, Е.М. Шилов. – М., 2006. – С.156-162.
11. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности / Н.А. Томилина [и др.] // Нефрология и диализ. – 2003. – Т.5, №1. – С.53-59.

INFLUENCE COMBINATION OF THERAPIES WITH INCLUSION ANTILIPIDS MEDICINE ON HAEMODINAMICALLY AND STRUCTURALLY FUNCTIONAL PARAMETERS OF A MYOCARDIUM LEFT VENTRICULAR AT PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

M.S. KRUTOVA
O.A. EFREMOVA
Y.D. GUBAREV

*Belgorod National
 Research University*

e-mail: KMS200806@yandex.ru

The subject of the article is modern representations of the combined therapy with inclusion antilipids medicine in chronic renal insufficiency with accent on influence on haemodynamically and structurally functional parameters of a myocardium left ventricular.

Key words: chronic renal insufficiency, chronic illness of kidneys.