СТАТИНИ И ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА БОЛЕСТ– ЕФЕКТИ ИЗВЪН КОРЕКЦИЯ НА ХИПЕРЛИПИДЕМИЯТА

М. Любомирова

Клиника по нефрология, УМБАЛ "Александровска" – София

***Резюме**. Доказано е, че лечението със статини води до намаляване на ССР при болни с нормална и влошена бъбречна функция. Обект на проучване са ефектите на статините извън познатия им механизъм за корекция на хиперлипидемията. Въздействията на статините върху бъбречните клетки са: 1. Ефект върху мезангиалните клетки – антипролиферативен ефект върху мезангиланите клетки. 2. Протективен ефект върху подоцитите при блок на апоптозата, укрепване на цитоскелета и запазване на бариерната функция. 3. Активация на стволови клетки. 4. Антифибротичен ефект чрез потискане на продукцията на TGF-beta, екстрацелуларна матриксна субстанция и на активността на фибробластите.*

***Ключови думи:** статини, хронична бъбречна болест, хронична бъбречна недостатъчност, антипролиферативен и антифибротичен ефект*

***M. Lubomirova.** STATINS AND CHRONIC RENAL DISEASE – EFFECTS BEYOND THE CORRECTION OF HYPERLIPIDEMIA*

***Summary**. It was well-known that statins reduce cardiovascular risk in patients with normal and impaired renal function. We studied the effects of statins beyond the correction of hyperlipidemia. The mechanism of statins' action on renal cells can be resumed, as follows: 1) Antiproliferative effect on mesangial cells; 2) Protective effect on podocytes by blocking apoptosis, strengthening the cytoskeleton and preserving barrier function; 3) Activation of the stem-cells. 4) Antifibrotic effect through inhibiting the production of TGF-beta, extracellular matrix and fibroblast activation.*

***Key words:** statins, chronic kidney disease, chronic renal failure, antiproliferative effect, antifibrotic effect*

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са основна причина за смъртност по света [1]. Наличието на хронична бъбречна болест (ХББ) значимо увеличава риска от ССЗ при болни с диабет и/или хипертония. Сега вече е ясно, че самостоятелното наличие на ХББ, дори и без да има диабет или хипертония, е мощен самостоятелен сърдечно-съдов рисков фактор (ССРФ). Рискът за сърдечна смърт се увеличава с 42% при болни с гломерулна филтрация между 30-60 ml/min, като предварително са отчетени традиционните ССРФ – холестерол, диабет, обезитет, хипертония и т.н. [2, 3]. Това е особено подчертано, когато е налице и постоянна протеинурия [4, 5]. PREVENT study доказва линеарна връзка между албуминурията и риск от ССЗ и смърт, дори и при нива на микроалбуминурията, смятани за *нормални* (15-29 mg дневно) [6]. Възможността и времето за поява на ССЗ се увеличават значимо при наличието на протеинурия, независимо от нивото на влошената вече гломерулна филтрация [7]. Следователно ренопротекцията, особено делът за редукция на протеинурията, като се използват медикаменти, блокиращи ренин-ангиотенин-алдостероновата ос, забавя не само загубата на бъбречна функция, но и намалява риска от ССЗ и смърт.

В хода на ХББ могат да се регистрират различни нарушения на мастната обмяна: високи триглицериди и окислени LDL нива, нисък HDL.

При наличието на нефрозен синдром има и много високи нива на общия холестерол. Тези типове дислипидемия са категорично асоциирани с широк атерогенен риск и изискват медикаментозно лечение. Тъй като болните с ХББ имат и намалена гломерулна филтрация и най-често постоянна белтъчна загуба, техният ССР акселерира. Логично е да се включи статинова терапия. Само ефектът на корекция на дислипидемията ли се търси с тази терапия? Възможно ли е успоредно с кардио- да има и ренопротекция, която да бъде независима от корекцията на нарушенията в мастната обмяна. За да се отговори на този въпрос, трябва да се изяснят структурите и механизмът на увреждане на бъбрека от липидите.

Корекция на хиперлипидемията – да понижаваме риска или да намаляваме рисковия фактор

Контролираните клинични проучвания през последните 10-15 години доказаха положителния ефект от корекцията на дислипидемията със статини върху сърдечно-съдовия риск. Изненадващо е, че ССР намалява на фона на понижението на статин дори при пациенти, които имат нормални нива на LDL холестерола. Едно от най-големите клинични проучвания е MRC/BHF Heart Protection Study HPS. Изследвана е редукцията на ССР при болни с нормален и висок холестерол, които са лекувани със статин, като при всички групи се отчита сигнификантно намаляване на риска [8].

Данните и от други проучвания доказват, че приложението на Fluvastatin при пациенти с ангиопластика намалява ефикасно и безопасно средно с 22% честотата на големите сърдечно-съдови инциденти [9, 10].

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) дава данни за 24% намаляване на сърдечно-съдовата смъртност в лекуваната група в сравнение с тези, които са на плацебо [11].

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trail) потвърждава редукцията на ССР и честотата на исхемичната болест при хипертоници с дислипидемия [12].

Третият доклад на National Cholesterol Educational Program (NCEP) препоръчва нива на общия холестерол < 200 mg/dl, на LDL < 160-100 mg/dl, на триглицеридите < 200 mg/dl за популацията без ХБН. За болните с ХББ таргетните стойности са подобни [13, 14]. При редукция на холестерола от релативно нормални нива до ниски нормални нива е допълнителна редукция на ССР с още 20%, което е един много полезен ефект.

Въз основа на анализа на големите мултицентрови проучвания за общата популация има изработени национални програми за оценка на риска от ССЗ и превенция и лечение на дислипидемията. В тези указания болните с ХБН се определят като много високорискови (подобно на пациентите с диабет и вече преживяна сърдечно-съдова болест)**.**

Кардиопротективният ефект на инхибиторите на 3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase при пациенти без бъбречна недостатъчност, но с дислипидемия, е доказан. Този клас медикаменти се проучва и при популацията с ХБН и хиперлипидемия, както и при пациенти на диализа. При изследване на малък брой болни с ХБН (17 пациенти) и дислипидемия след приложение на 10 или 20 mg Atorvastatin за три месеца има сигнификантна редукция, P < 0.01 на LDL и общия холестерол и значимо покачване на HDL (p < 0,05), като се намаляват в по-малка степен и нивата на повишените триглицериди (p < 0.05), при липса на прогресивно влошаване на бъбречната функция за изследвания период. Не са отчетени странични реакции при приема на статина [15, 16]. Фармакокинетиката на Atorvastatin и Fluvastatin не се влияе от бъбречната функция. Пътят на елиминация на тези медикаменти е основно жлъчно-чернодробен, така че при болни с ХБН те могат да се назначават в пълна доза [17]. От страничните ефекти внимание налага рабдомиолизата, тъй като при натрупване на уремийни токсини и на фона на полимедикаментозната терапия при болните с ХБН рискът от мускулна некроза нараства [18, 19]. В GREACE study – проучване за вторична профилактика на ССЗ, се прилага Atorvastatin за редукция на LDL холестерол при болни с доказана коронарна болест. 800 от болните са на Atorvastatin в доза 20 mg, като от тях 95% имат редукция на LDL холестерол с 50%, както и покачване на HDL със 7%. Приложението на Atorvastatin намалява общата смъртност (RR 0.57, CI от 0.39 до 0.78, p = 0.0021), коронарната смъртност (RR 0.53, CI от 0.29 до 0.74, p = 0.0017), заболяемостта от ИБС и мозъчните съдови инциденти. Средният креатининов клирънс на болните е бил 77 ml/min. При пациентите, лекувани с Atorvastatin, се ус-

тановява 12% нарастване на клирънса, при приемалите други статини – 4,9%, а при тези без статини има 5,2% редукция на клирънса при наблюдение в проучването за 36 месеца. Ефектът върху бъбречната функция се доказва още на 6-ата седмица и е категорично дозозависим [20].

Нормализирането на атерогенните липиди води до намаляване на дебелината на интима-медията [21, 22]. CARE study показва, че в популацията на болни с умерена бъбречна недостатъчност лечението със статин намалява сърдечно-съдовата заболяемост. Системният метаанализ установява малка полза от статините за редукция на протеиунрията и бъбречната недостатъчност, като редукцията е по-значима при болни с по-голяма белтъчна загуба [23]. Досега са проучвани освен коригиращия хиперлипидемията ефект и противовъзпалителния, и антиоксидантния ефект на статините. Но и в двете големи проучвания – AURORA и 4D, които са фокусирани върху ефекта на статините върху ССЗ при пациенти с ХББ, не се доказват категорично специфични ползи от статините при този контингент пациенти. Някои от неуспехите на тези проучвания се дължат на късия период на наблюдение. Оказва се, че ползите се повяват едва след третата година от лечението, което най-вероятно се свързва с факта, че статините не повлияват образуваните лезии, но могат да възпрепятстват появата на нови. Освен това статините показват най-висока полза в редукцията на ССЗ при болни с ХББ и много висок LDL [24].

Засега ефектът на статините върху бъбрека извън редукцията на липидите се проучва, като се експериментира върху опитни животни с индуцирана бъбречна увреда на различни структурни нива и в in vitro проучвания. Получените резултати имат известни ограничения, но категорично подпомагат разбирането на бъбречната увреда при хиперлипидемията, както и осветляват някои механизми и нива на действие на статините, които биха ги определили като медикаменти с ренопротективен ефект, извън тяхната способност да коригират мастната обмяна [25, 26].

Въздействието на статините върху бъбречните клетки включва:

1. Ефект върху мезангиалните клетки – антипролиферативен ефект върху мезангиалните клетки.

2. Протективен ефект върху подоцитите при блок на апоптозата, укрепване на цитоскелета и запазване на бариерната функция.

3. Активация на stem-cell.

4. Антифибротичен ефект чрез потискане на продукцията на TGF-beta, екстрацелуларната матриксна субстанция и на активността на фибробластите.

Статините оказват ефект и върху регулаторните системи, въвлечени при ХББ.

Наблюдава се противовъзпалителен ефект чрез потискане на MCP-1 генната експресия и намаляване броя на макрофагите и редукция на инфилтрацията от Т-клетките. Освен това имат:

1. Вътребъбречни имуномодулаторни системи;

2. Благоприятни хемодинамични ефекти;

3. Антиоксидантни ефекти чрез увеличаване на активността на NOS.

Споменатите ефекти на статините върху бъбрека се проучват и представляват голям научен интерес, защото, ако се докаже, че имат благоприятен ефект върху бъбрека не само в in vitro проучвания и при опитни модели, то могат да бъдат използвани в комбинираната ренопротекивна терапия при болни с ХБН, като основно се търси ефект на корекция на дислипидемията, ренопротекция и редукция на ССЗ. Но засега *ренопротективният ефект на статините* е несигурен.

Библиография

1. Narayan, K. M. et al. Global noncommunicable diseases- where worlds meet. – N. Engl. J. Med., **363**, 2010, 1196-1198.
2. Любомирова, М. Оценка на сърдечно-съдовия риск в преддиализния стадий на хроничната бъбречна недостатъчност, С., 2009.
3. Tonelli, M. et al. Chronic kidney disease and mortality risk – a systemic review. – J. Am. Soc. Nephrol., **17**, 2006, 2034-2047.
4. McCullough, P. A. For the KEEP Investigators. Indepepndent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). – Arch. Intern. Med., **167**, 2007, 1122-1129.
5. Tonelli, M. et al. Cholesterol and Recurrent events (CARE) Trail Investigators. Proteinuria, impaired kidney function and adverse outcomes in people with coronary disease; analysis of a previously conducted randomized trail. – BMJ, **332**, 2006, 1426.
6. Hillige, Hl. et al. For the PREVENT study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascualr mortality in general population. – Circulation, **106**, 2002, 1777-1782.
7. Hemelgarn, B. R. et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. – JAMA, **375**, 2010, 423-429.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. – Lancet, **360**, 2002, № 9326, 7-22.

9. S c h w e n k e , D. C. et T. E. Carew. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits, II: selective retention of LDL vs selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. – Arteriosclerosis, **9**, 1989, 908-918.
10. S e l i g e r , S. et al. HMG reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. – Kidney Int., **61**, 2002, 297-304.
11. S h e p h e r d , J. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. – Lancet, **360**, 2002, № 9346, 1628-1630.
12. S e v e r , P. S. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. – Lancet, **361**, 2003, № 9364, 1149-1158.
13. R a b e l i n k , T. J. Cardiovascular risk in patients with renal disease: treating the risk or treating the risk factor? – Nephrol. Dial. Transplant., **19**, 2004, № 1, 23-26.
14. T h i r d Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) Expert Panel on detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults., National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, NIH Publication № 01-3670, 2002, 284.
15. Л ю б о м и р о в а , М. Хронична бъбречна недостатъчност в преддиализен стадий и сърдечно-съдови рискови фактори. Дис., С., 2007.
16. Л ю б о м и р о в а , М., Е. Андреев, М. Стоянова, Р. Джераси и Б. Киперова. Бъбречни заболявания и типове нарушения в липидната обмяна. – Нефрол. диал. транспл., **10**, 2004, № 1-4, 43-48.
17. D i r k s , J. et al. Prevention of chronic kidney and vascular disease: Toward global health equity- The Bellagio 2004 Declaration. – Kidney Int., **68**, 2005, Suppl. 98, S1-S6.
18. S h o j i , T. et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. – Kidney Int., **61**, 2002, № 6, 2187-2192.
19. S i c a , D. A. et T.W. Gehr. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and rhabdomyolysis: considerations in the renal failure patient. – Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., **11**, 2002, № 2, 123-133.
20. A t h y r o s , V. G. et al. The Greek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation study. – Curr. Med. Res. Opin., **24**, 2004, 244-251.
21. Z a n c h e t t i , A. et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. – J. Hypertens., **16**, 1998, № 11, 1667-1676.
22. Z a n c h e t t i , A. et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. – J. Hypertens., **16**, 1998, № 7, 949-961.
23. S a n d h u , S et al. Statins for improving renal outcomes: a meat – analysis. – J. Am. Soc. Nephrol., **17**, 2006, 2006-2016.
24. F e l l s t r o m L , B. C. et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. – N. Engl. J. Med., **360**, 2009, 1395-1407.
25. K h w a j , A et al. The role of geranylgeranylated proteins in human mesangial cells proliferation. – Kidney Int., **70**, 2006, 1296-1304.
26. S h i b a t a , S. et al. Fluvastatin ameliorates podocyte injury in proteinuric rates via modulation of excessive Rho signaling. – J. Am. Soc. Nephrol., **42**, 2006, 754-764.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Мила Любомирова, д.м.
Клиника по нефрология
УМБАЛ "Александровска"
ул. „Св. Г. Софийски" № 1
1431 София
02 9230 229
e-mail: Mljubomirova@yahoo.com

Постъпила – 03.09.2011 г.