

© И.В.Мухин, 2006  
УДК 616.611-002-036.12:612.123]-08

*И.В. Мухин*

## ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЛИПИДНЫЕ И ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ, А ТАКЖЕ ЧАСТОТУ ДОСТИЖЕНИЯ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК У НОРМОТЕНЗИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

*I.V. Mukhin*

## THE INFLUENCE OF LONG-TERM DIFFERENTIATED HYPOLIPIDEMIC THERAPY ON LIPID AND PLEIOTROPIC EFFECTS AND FREQUENCY OF ATTAINMENT OF TERMINAL POINTS FOR NORMOTENSIVE CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS

Кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, Украина

### РЕФЕРАТ

Гиперлипидемия является одним из метаболических потенциально модифицируемых факторов прогрессии хронических гломерулонефритов. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** заключалась в сравнительной оценке частоты достижения целевых уровней липидов у больных хроническим гломерулонефритом с гиперлипидемией на фоне лечения статинами, фибратами и никотиновой кислотой, а также влияния такой терапии на некоторые лабораторные показатели и частоту достижения конечных точек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 36 пациентов первичным хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек, распределенные в зависимости от фенотипа гиперлипидемии в 3 группы. В первую включены 12 больных, которым назначали статины, во вторую – 10 пациентов, которых лечили никотиновой кислотой, а в третью – 14 больных, которых лечили фенофибратом. Общая продолжительность исследования составила 25 месяцев. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Частота достижения целевых уровней липидов крови при 25-месячном лечении составила: для статинов – 66,7%, для фибратов – 57,1%, для никотиновой кислоты – 50%. Статины обладают противовоспалительным эффектом, проявляющимся снижением С-реактивного протеина и суточной протеинурии. Никотиновая кислота способствует формированию гиперурикемии. Фенофибрат обладает гипоурикемическим, противовоспалительным и фибринолитическим качествами. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Лечение статинами и фибратами в большей степени, чем никотиновая кислота позволило снизить частоту развития хронической почечной недостаточности и артериальной гипертензии, а также предотвратить возникновение нефатального инфаркта миокарда.

**Ключевые слова:** дифференцированная гиполлипидемическая терапия, липидный и плеiotропный эффекты, липидснижающие препараты, хронический гломерулонефрит.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the investigation was to comparatively assess the frequency of attaining the desired levels of lipids in chronic glomerulonephritis patients with hyperlipidemia known to be one of metabolic potentially modifying factors of progress of chronic glomerulonephritis, against the background of treatment with statins, fibrates and nicotinic acid as well as the influence of such therapy on certain laboratory indices and frequency of attainment of the terminal points. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 36 primary chronic glomerulonephritis patients with a noncompromised function of the kidneys. The patients were divided into three groups depending on the hyperlipidemia phenotype. The first group consisted of 12 patients treated with statins, the second group (10 patients) treated with nicotinic acid, and the third group (14 patients) treated with phenofibrate. The total duration of the investigation was 25 months. **RESULTS.** The frequency of attaining the desired levels of lipids in the blood during 25 months of treatment was as follows: for statins – 66.7%, for fibrates – 57.1%, for nicotinic acid – 50%. The anti-inflammatory effect of statins manifested itself as a decrease of C reactive protein and diurnal proteinuria. Nicotinic acid facilitates the formation of hyperuricemia. Phenofibrate has hypouricemic, anti-inflammatory and fibrinolytic properties. **CONCLUSION.** The treatment with statins and fibrates, in a greater extent than nicotinic acid, allowed frequency of the development of chronic renal failure and arterial hypertension to be decreased, and the non-fatal myocardial infarction to be prevented.

**Key words:** differentiated hypolipidemic therapy, lipid and pleiotropic effects, lipid-lowering medicines, chronic glomerulonephritis

### ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирование хронических гломерулонефритов (ХГН) сегодня рассматривается с позиции

воздействия комплекса модифицируемых и не модифицируемых факторов иммунной и неиммунной природы, оказывающих негативное влияние на тем-

пы прогрессии заболевания и в совокупности определяющих сроки наступления хронической почечной недостаточности (ХПН) [1].

На состоявшемся в 2003 году в Берлине Всемирном конгрессе нефрологов были определены основные направления лечения и профилактики прогрессирующих заболеваний почек. Согласно современным воззрениям, гиперлипидемия (Г) относят к потенциально модифицируемым факторам прогрессии ХГН и сердечно-сосудистой патологии у почечной категории больных вне зависимости от функционального состояния почек [2]. Скорость прогрессии почечного заболевания при наличии Г зависит от сывороточных уровней общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и апоВ [2].

Цель работы заключалась в оценке частоты достижения целевых уровней липидов у больных ХГН с Г на фоне лечения статинами, фибратами, препаратами никотиновой кислоты, влиянии такой терапии на некоторые лабораторные показатели и частоту достижения конечных точек.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 36 больных ХГН с Г. Распределение в группы наблюдения проводили после предварительного фенотипирования согласно классификации, предложенной экспертами ВОЗ. Критериями включения в исследование считали: наличие Г, не нефротический уровень протеинурии, скорость клубочковой фильтрации  $>90$  мл/минуту, мезангиопролиферативный или мезангиокапиллярный варианты ХГН. Критерии исключения: ИБС, нефротический синдром, артериальная гипертензия, ожирение, синдром печеночного холестаза и цитолиза, нарушения функции кишечника.

При наличии фенотипа 2а назначали статины (симвастатин или аторвастатин 10-40 мг/сутки) (1-я группа, n=12), при 2б подтипе – никотиновую кислоту (2-я группа, n=10), при 4-м типе – фибраты (фенофибрат 200 мг/сутки) (3-я группа, n=14). Других препаратов пациенты не получали.

Ввиду того, что рандомизация проводилась только на основании типа Г, группы больных различались по возрасту: 1-я и 2-я ( $\chi^2=6,2$ ,  $p=0,02$ ), 1-я и 3-я ( $\chi^2=3,6$ ,  $p=0,04$ ) и длительности ХГН – 1-я и 3-я ( $\chi^2=3,2$ ,  $p=0,04$ ). Группы не различались по полу: 1-я и 2-я ( $\chi^2=0,8$ ,  $p=0,3$ ), 2-я и 3-я ( $\chi^2=0,9$ ,  $p=0,2$ ), 1-я и 3-я ( $\chi^2=0,9$ ,  $p=0,2$ ). 1-я группа отличалась от 3-й по преобладанию мезангиопролиферативного варианта ХГН ( $\chi^2=4,1$ ,  $p=0,03$ ).

До лечения и через 25 месяцев от начала терапии по формуле Cockcroft-Gault рассчитывали ско-

рость клубочковой фильтрации (СКФ), определяли суточную протеинурию (СП), уровни мочевого кислоты крови (МК), фибриногена (Ф), С-реактивного протеина (СРП), фибринолитическую активность плазмы (ФАП), концентрацию ОХ, ТГ, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ЛПОНП, ЛПВП.

Нефробиопсию выполняли при помощи иглы Силвермена под контролем ультразвука. Морфологические варианты ХГН устанавливали согласно классификации экспертов ВОЗ (1995 г.).

В течение 3 месяцев с момента начала лечения осуществляли подбор дозы препарата. Целевыми уровнями считали: ОХ  $< 5,2$  ммоль/л, ЛПНП  $< 3,4$  ммоль/л, ТГ  $< 1,7$  ммоль/л, ЛПВП  $> 0,9$  ммоль/л [2, 3]. Индивидуально подобранную дозу пациенты продолжали получать на протяжении 25 месяцев. При необходимости проводили коррекцию.

За конечные точки приняты: ХПН, артериальная гипертензия и нефатальный инфаркт миокарда.

Статистическую обработку проводили при помощи программ «Statistica 5.1» и «Biostatistica 4.03» с подсчетом критериев Стьюдента и хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Статистически значимые различия определяли при уровне  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 представлена частота достижения целевых значений сывороточных липидов в финале исследования. Наибольшая частота оптимальных значений липидограммы получена у больных 1-й группы (66,7%), несколько меньшая частота – в группе больных, получавших фенофибрат (57,1%). Наименьшая частота достижения целевых уровней липидов наблюдалась у лиц, получавших никотиновую кислоту (50%).

На рис. 2 показана способность статинов снижать СП и СРП.

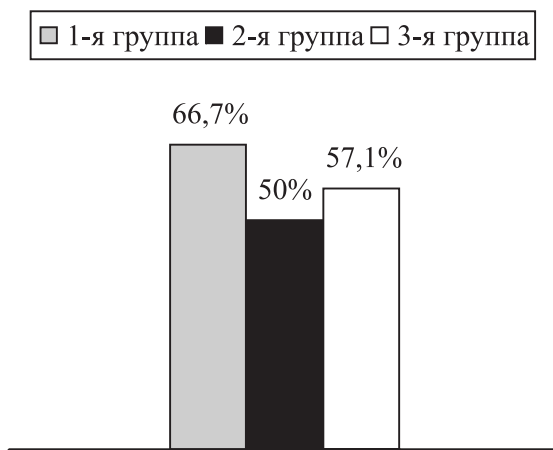
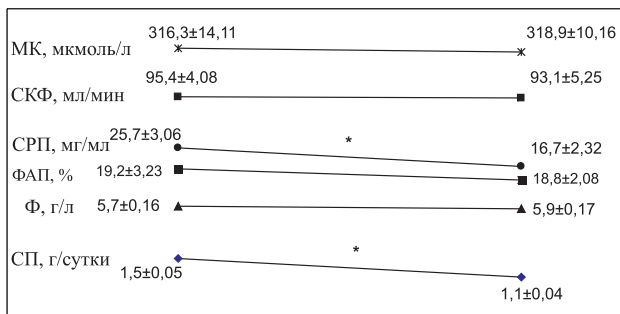
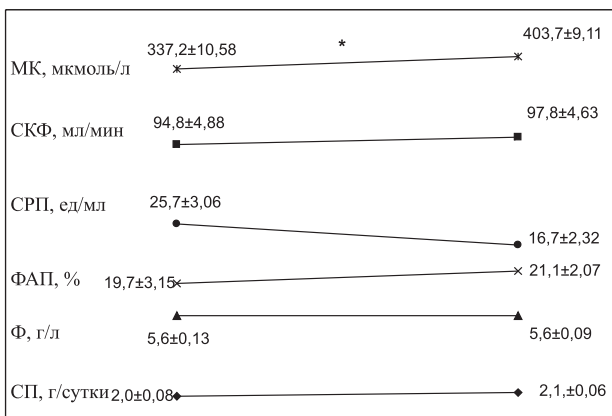


Рис. 1. Частота достижения целевых значений липидов крови к моменту окончания исследования.



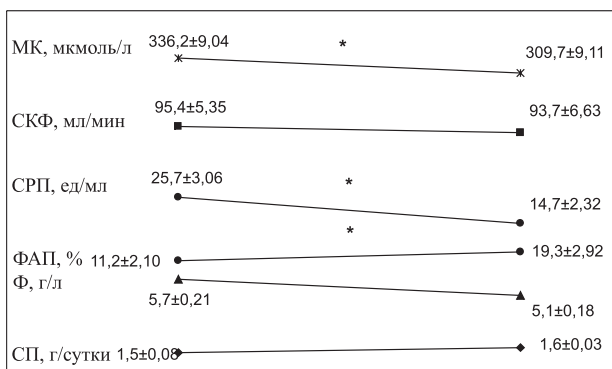
Примечание: \* – статистически достоверные различия показателей до и после лечения (при  $p < 0,05$ ).

Рис. 2. Динамика СП, СКФ, Ф, ФАП, МК и СРП до и после лечения у больных 1-й группы ( $\bar{X} \pm m$ ).



Примечание: \* – статистически достоверные различия показателей до и после лечения (при  $p < 0,05$ ).

Рис. 3. Динамика СП, СКФ, Ф, ФАП, МК и СРП до и после лечения у больных 2-й группы ( $\bar{X} \pm m$ ).



Примечание: \* – статистически достоверные различия показателей до и после лечения (при  $p < 0,05$ ).

Рис. 4. Динамика СП, СКФ, Ф, ФАП, МК и СРП до и после лечения у больных 3-й группы ( $\bar{X} \pm m$ ).

Как следует из рис. 3, никотиновая кислота способствует развитию гиперурикемии. В то же время фенофибрат продемонстрировал гипоурикемический эффект и способность снижать сыровоточную концентрацию СРП и ФАП (рис. 4).

На рис. 5 представлена частота достижения конечных точек. За время наблюдения у пациен-

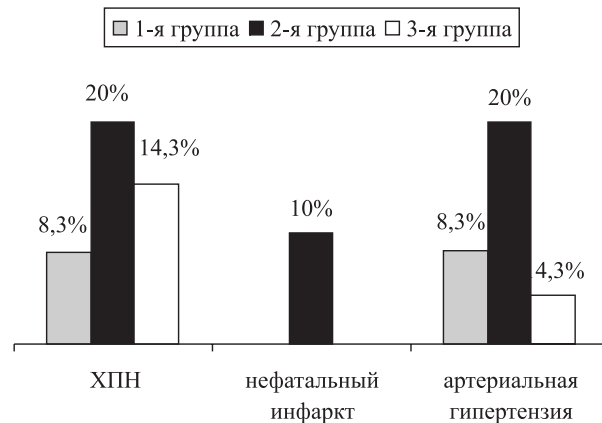


Рис. 5. Частота достижения конечных точек.

тов 1-й и 3-й групп отмечена более низкая частота развития ХПН и артериальной гипертензии по сравнению с группой, получавшей никотиновую кислоту.

За время наблюдения отмечены следующие нежелательные эффекты. В 1-й группе: транзиторное повышение печеночных ферментов у 1 (8,3%) больного. Во 2-й группе в 1 (10,0%) случае наблюдалась диспепсия и у 2 (20,0%) переходящая гиперемия кожных покровов и тахикардия. В 3-й группе у 2 (14,3%) пациентов отмечено появление запора и абдоминального болевого синдрома, в связи с чем у 1 (7,1%) из них препарат был отменен.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенез Г у больных ХГН представляется многофакторным, но одно из центральных мест в нем занимает протеинурия, причем это касается в одинаковой степени и самых благоприятных вариантов течения заболевания [1, 4]. При НС показана эффективность 7–12-месячного приема ловастатина, способствующего снижению не только уровня ОХ на 34%, но и протеинурии на 63% [5].

Фиксация липидов в почечных структурах (подциты, мезангиоциты, эпителий канальцев) приводит к гиперклеточности и увеличению мезангиального матрикса, усилению моноцитарной инфильтрации, окислению ЛПНП с формированием кислородных радикалов и индукции апоптоза мезангиальных клеток [6].

Считается, что мезангиальные клетки связывают и окисляют ЛПНП, что стимулирует пролиферацию мезангия и ускоряет развитие гломерулосклероза. Фильтрующиеся в клубочках липопротеины, осаждающиеся в канальцах, индуцируют тубулоинтерстициальные изменения, финалом которых является склероз интерстиция [7].

Одним из механизмов, лежащих в основе торможения нефросклеротических процессов при использовании гиполипидемических средств,

является угнетение фиксации липидов в ткани почек, пролиферации мезангиальных клеток и накопление мезангиального матрикса [1]. В результате медикаментозного снижения уровней ЛПНП и ЛПОНП уменьшается уровень их окисленных форм, привлекается меньше моноцитов, это приводит к снижению синтеза пенистых клеток и высвобождению факторов роста [3].

Препаратами выбора для лечения Г у нефрологической категории пациентов считаются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины). Их эффективность продемонстрирована в многочисленных исследованиях (4S, LIPID, CARE, ASCOT-LLA), показавших меньшую частоту развития сердечно-сосудистых событий.

В настоящее время интерес исследователей привлекают плейотропные эффекты статинов, играющие весьма важное значение в патогенезе ХГН. За счет способности восстанавливать утраченную барьерную функцию сосудистого эндотелия и увеличения синтеза оксида азота, продемонстрированы вазоактивный, противоишемический и антитромботический эффекты статинов [8].

Увеличение мочевой кислоты в крови является одним из негативных эффектов препаратов никотиновой кислоты, что делает невозможным ее применение при ХГН, протекающих с гиперурикемией. В последние годы гиперурикемию рассматривают с позиции метаболического фактора прогрессии хронической болезни почек [9].

Целесообразность применения фибратов при изолированной гипертриглицеридемии обусловлена тем, что такая Г увеличивает риск сердечно-сосудистой патологии на 14% у мужчин и на 37% у женщин. Гиполипидемическая активность фибратов при 2б и 4-м типах Г более выражена, чем при 2а фенотипе. По некоторым оценкам, фибраты превосходят статины по интенсивности снижения ТГ и увеличения ЛПВП [10]. Фенофибрат по гиполипидемической эффективности превосходит других представителей фибратов – гемфиброзил и безафибрат.

Фибраты понижают уровень фактора VII фосфолипидного комплекса, активность тромбоцитов и выработку ингибитора активатора плазминогена. Фенофибрат снижает плазменные концентрации фибриногена (Ф) на 7–23% у больных с 2б фенотипом. Важность этого феномена заключается в том, что гиперфибриногенемия признана независимым фактором риска ИБС и ее осложнений, а если учесть, что фенофибрат снижает уровень мочевой кислоты крови, то это обстоятельство следует расценивать с позиции дополнительного позитивного механизма, противостоящего возник-

новению и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии [10]. Следует отметить, что до 60% метаболита в виде фиброевой кислоты покидает организм с почками, что делает невозможным применение фенофибрата при ХПН [11]. Имеются сообщения о нецелесообразности его применения при гломерулонефритах, протекающих с нефротическим синдромом [6].

Обсуждаются противовоспалительные эффекты фенофибрата и его способность снижать концентрацию СРП. Это позволяет рассматривать его в качестве средства профилактики развития ИБС у почечной категории больных. Сообщается о преимуществе 200 мг фенофибрата в сравнении с 10 мг аторвастатина по способности снижать плазменную концентрацию СРП и интерлейкина-6 [10].

Фенофибрат влияет на плазменные концентрации протеидов, задействованных в процессах коагуляции, фибринолиза и активности тромбоцитов. Показана способность фенофибрата улучшать вазомоторную функцию сосудистого эндотелия. Показана способность предотвращать появление микроальбуминурии при сахарном диабете [11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота достижения целевых уровней липидов крови при 25-месячном лечении составила: у больных, получавших статины, – 66,7%, у лиц, лечившихся фибратами, – 57,1% и 50% на фоне терапии никотиновой кислотой.

2. Статины обладают противовоспалительным эффектом, проявляющимся снижением СРП и СП.

3. Никотиновая кислота способствует возникновению гиперурикемии.

4. Фенофибрат обладает гипоурикемическим, противовоспалительным и фибринолитическим качеством.

5. Лечение статинами и фибратами в большей степени, чем никотиновая кислота, способствовало снижению частоты развития ХПН и артериальной гипертензии, а также способствовало профилактике возникновения нефатального инфаркта миокарда.

6. Результаты исследования свидетельствуют о ренопротекторной и кардиопротекторной роли гиполипидемической терапии статинами и фибратами у нормотензивных больных ХГН.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; (2): 8-14
2. Батюшин ММ. *Нефрология: основы доказательной терапии*. Феникс, Ростов на Дону, 2005; 348
3. Волков ВИ. Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез

нез, клинические проявления, лечение. *Лікування та діагностика* 2002; (2): 13-22

4. Гвозденко ТА, Антонюк МВ, Новгородцева ТП. К вопросу о липидных нарушениях у больных хроническим пиелонефритом. *Нефрология* 2006; 1: 50-55

5. Fried ZF, Orchard TJ, Kasiske BZ. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269

6. Колина ИБ, Ставровская ЕВ, Шилов ЕМ. Дислипидемия и хронические прогрессирующие заболевания почек. *Тер арх* 2004; (9): 75-78

7. Корякова НН. Патогенетические механизмы ренопротективного действия статинов при хроническом гломерулонефрите. *Нефрология* 2005; (3): 57-59

8. Пиріг ЛА. Патогенетичне лікування імуноопосередкованих гломерулопатій. *Мистецтво лікування* 2004; (2): 10-13

9. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 34-42

10. Bruckert E, Baigts F. Comparison of the efficacy of the simvastatinas standard fibrate therapy in the treatment of primary hypercholestolemia and combined hyperlipidemia. *Clin Cardiol* 1995; 18: 621-629

11. Latoszek L, Szostak WB. Comparative studies on the influence of different fibrates on serum lipoprotein in endogenous hyperlipoproteinemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 33-34

Поступила в редакцию 18.03.2006 г.