

О.М. ДРАПКИНА, д.м.н., профессор, М.В. КОСТЮКЕВИЧ,

кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

# СТАТИНЫ И ПЕЧЕНЬ. ЧТО НОВОГО?

**Для постановки диагноза метаболического синдрома необходимо наличие центрального ожирения и двух из следующих четырех дополнительных критериев: повышенный уровень триглицеридов, пониженное содержание ЛПВП, повышенное артериальное давление или повышенный уровень глюкозы натощак (или диагностированный ранее СД 2 типа). Довольно распространенным проявлением метаболического синдрома со стороны печени является НАЖБП. Лечение гиперлипидемии приводит к улучшению биохимической и гистологической картины печени у пациентов с НАЖБП. В ряде исследований было показано, что статины значительно снижают уровень холестерина, а также содержание жира в печени.**

*Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, статины*

Согласно данным ВОЗ, в настоящее время более 1 блн человек имеют избыточную массу тела. Среди них около 300 млн страдают ожирением [1].

Ожирение играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия, эндокринные нарушения, камни почек, опухоли, сердечно-сосудистые заболевания, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, тромбоз и др. [5]. Совокупность нескольких из перечисленных выше заболеваний, возникающих одновременно, известна как метаболический синдром (МС).

Впервые концепцию МС сформулировал М. Reaven в 1988 г. Обобщив данные многочисленных исследований, М. Reaven сделал вывод о том, что гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня триглицеридов и понижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови, а также артериальная гипертония могут развиваться в результате понижения чувствительности клеток тканей к инсулину. Он высказал предположение, что в основе всех проявлений «синдрома X» лежит инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией.

Н. Карпан дополнил определение, обратив внимание на центральное ожирение, имеющееся у

большинства пациентов с данным синдромом, и в 1989 г. предложил термин «смертельный квартет», в который включил ожирение, артериальную гипертензию, СД и гипертриглицеридемию [2]. Наконец, в 90-х гг. М. Henefeld и W. Leonhardt предложили термин «метаболический синдром», получивший в настоящее время наиболее широкое употребление среди клиницистов.

До настоящего времени существовало два разных определения МС: первое было предложено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) (Alberti and Zimmet 1998), второе было предложено US National Cholesterol Education Program (NCEP) в 2001 г. Оба определения включают в понятие МС непереносимость глюкозы, ожирение, артериальную гипертензию и дислипидемию, *однако несколько различаются по количественным значениям этих критериев*. В апреле 2005 г. Международная диабетическая организация (International Diabetes Federation), основываясь на ранее данных определениях МС, предложила новое, согласно которому основным критерием его является абдоминальное ожирение как наиболее значимое при МС.

Согласно новому определению, для постановки диагноза МС необходимо наличие центрального ожирения и двух из следующих четырех дополнительных критериев: повышенный уровень триглицеридов, пониженное содержание ЛПВП, повышенное артериальное давление или повышенный уровень глюкозы натощак (или диагностированный

ранее СД 2 типа). Впервые для оценки центрального ожирения при МС было предложено рассматривать такие критерии, как пол и расовая принадлежность [2].

В настоящий момент не существует единой теории, объясняющей развитие МС и его осложнений. В качестве первичных причин развития МС предлагается рассматривать инсулинорезистентность, хроническое воспаление, накопление эктопического жира и дальнейшее насыщение жировой ткани. Одной из теорий является первичная инсулинорезистентность и сопутствующая системная гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, т. е. необходимой для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки; с другой – патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном счете к развитию СД 2 типа, ИБС и других проявлений атеросклероза.

Согласно другой теории, первичной причиной МС может служить центральное ожирение. Согласно одной из теорий (портально-висцеральной теории), именно увеличение ожирения, особенно абдоминального (накопление жира в интраперитонеальном пространстве вокруг органов), ведет к повышению содержания свободных жирных кислот (СЖК) в крови портальной вены и печени и ингибированию действия инсулина [11]. В свою очередь, повышение содержания СЖК способствует снижению утилизации глюкозы, стимулирует продукцию ЛПНП и глюкозы в печени, что приводит к гипергликемии и липопротеинемии.

Увеличение содержания СЖК, инсулинорезистентность и дисбаланс цитокинов – три основных механизма, которые ведут к дислипидемии (снижение ЛПВП, увеличение ЛПНП и триглицеридов), увеличению АД, эндотелиальной дисфункции, воспалительной реакции, вызванной дисбалансом цитокинов, непереносимости глюкозы и СД.

Развитие гипергликемии вызывает увеличение синтеза и секреции инсулина В-клетками островкового аппарата поджелудочной железы для компенсации нарушения чувствительности к инсулину и

сохранения нормальной толерантности к глюкозе. Развивается гиперинсулинемия, которая способна длительно, в течение многих лет поддерживать нормогликемию. С истощением β-клеток поджелудочной железы развивается инсулинорезистентность, а затем и СД. Стабильное повышение уровня глюкозы в крови сопровождается гликозилированием белков, что приводит к повреждению их структур и функций. Повреждение белков артериальных сосудов способствует прогрессированию атеросклеротических изменений, а белков мозга – неврологическим нарушениям. В результате формируются симптомы микро- и макроангиопатий, полинейропатий.

**■ Согласно данным ВОЗ, в настоящее время более 1 блн человек имеют избыточную массу тела. Среди них около 300 млн страдают ожирением**

Известно, что инсулин регулирует скорость синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) печенью. При повышении его концентрации происходит увеличение синтеза данных липопротеинов. Элиминация ЛПОНП регулируется ферментом липопротеинлипазой, активность которой также находится под контролем инсулина. При наличии инсулинорезистентности данный фермент, как и другие ткани, оказывается резистентным к влиянию инсулина. Поэтому элиминация ЛПОНП замедляется. Рост синтеза и замедление элиминации приводят к повышению концентрации ЛПОНП (триглицеридов) в плазме крови. Понижение активности липопротеинлипазы сопровождается понижением содержания ЛПВП, т. к. они образуются в организме в процессе гидролиза ЛПОНП. Более того, показано, что гиперинсулинемия непосредственно способствует катаболизму ЛПВП. Таким образом, развитие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии приводит к дислипидемии, характеризующейся повышением концентрации ЛПОНП (триглицеридов) и понижением концентрации ЛПВП в плазме крови. Данная дислипидемия является атерогенной.

Присутствующие в высоких концентрациях СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеинов, а с другой – препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, что приводит к гиперинсулинемии и потенцирует дальнейшую инсулинорезистентность.

Предложенные ранее теории патофизиологии развития МС (ИР, хроническое воспаление, накопление эктопического жира и дальнейшее насыщение жировой ткани) создают некоторые парадоксы, например, отсутствие выраженного снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при интенсивном контроле уровня глюкозы в крови у диабетиков, лечении, приводящем к снижению массы тела. В связи с этим была предложена альтернативная точка зрения [6, 7] Как модель для интерпретации проявлений МС и согласования очевидных парадоксов Martin Laclaustra и соавт. предложили теорию функциональной несостоятельности жировой ткани. Основой этой теории является функциональная неспособность жировой ткани усваивать постпрандиальные липиды. Круговорот жира определяется сложным равновесием, в котором инсулин является главным фактором, но не единственным. При функциональной несостоятельности жировой ткани основным фактором, отрицательно влияющим на всю систему, является нарастающий хронический энергетический дисбаланс. Развивающаяся несостоятельность жировой ткани, в свою очередь, приводит к изменениям в системном энергетическом обеспечении, нарушению потребления глюкозы и активации ауторегуляторных процессов (изменения секреции адипокинов, васкулярные эффекты), которые оказывают влияние на всю систему гомеостаза в организме.

Таким образом, системная инсулинорезистентность является фактором, связывающим висцеральное ожирение и неблагоприятные метаболические последствия. Однако не ясно, каким образом жировая ткань вызывает нарушения чувствительности инсулина к глюкозе. Следует отметить, что инсулинорезистентности часто сопутствует инфекция и воспаление, висцеральное ожирение также связано с хроническим воспалительным статусом, из чего можно сделать вывод, что воспаление может быть

потенциальным механизмом, посредством которого ожирение ведет к инсулинорезистентности [15].

Довольно распространенным проявлением МС со стороны печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [8]. Она может расцениваться как раннее проявление метаболических нарушений, особенно у людей с нормальным весом.

НАЖБП описывается как патологическое состояние, которое характеризуется значительным отложением липидов в гепатоцитах или паренхиме печени у пациентов, в анамнезе которых нет упоминаний о чрезмерном потреблении алкоголя. Спектр этого заболевания довольно широк: от простого стеатоза, некротическо-воспалительных нарушений неалкогольного стеатогепатита до фиброза, цирроза и рака печени [9]. НАЖБП наблюдается у одной трети всего населения и у большинства пациентов с такими метаболическими факторами риска, как ожирение и СД.

Широко известна взаимосвязь НАЖБП с компонентами МС, например с ожирением, гипергликемией, дислипидемией. А.Г. Nagauchi et al. определяют МС как предиктор развития НАЖБП [10]. Авторы наблюдали мужчин и женщин с МС в течение 414 дней и показали, что у 10% пациентов в течение этого времени происходило развитие НАЖБП. Кроме этого, было показано, что у людей с МС в анамнезе НАЖБП хуже подвергалась регрессии.

Полагают, что патогенез НАЖБП является сложным многофакторным процессом. Он наиболее тесно связан с висцеральным ожирением, СД 2 типа, МС. Патогенетическая концепция развития НАЖБП включает переизбыток (overnutrition), недостаток активности, генетический фактор и инсулинорезистентность, которая является одним из главных звеньев в патогенезе НАЖБП [4]. В гепатоцитах инсулинорезистентность связана с гипергликемией и гиперинсулинемией, повышением уровня СЖК и их метаболитов, оксидативным стрессом и измененным профилем адипоцитокинов, которые в дальнейшем могут способствовать прогрессированию повреждения печени и воспалению [12, 13].

Прогноз неосложненного стеатоза печени довольно благоприятный, однако неалкогольный стеатогепатит может в дальнейшем прогрессиро-

вать в цирроз или даже в гепатоклеточную карциному (у 10–15% пациентов). В настоящее время нет единого подхода к лечению НАЖБП, за исключением снижения веса и лечения каждого из компонентов МС по отдельности. Наиболее важным является повышение чувствительности к инсулину, изменение образа жизни, снижение массы тела. Доказано также, что лечение гиперлипидемии приводит к улучшению биохимической и гистологической картины печени у пациентов с НАЖБП. В ряде исследований было показано, что статины значительно снижают уровень холестерина, а также содержание жира в печени [14].

**■ Согласно новому определению, для постановки диагноза МС необходимо наличие центрального ожирения и двух из следующих четырех дополнительных критериев: повышенный уровень триглицеридов, пониженное содержание ЛПВП, повышенное артериальное давление или повышенный уровень глюкозы натощак (или диагностированный ранее СД 2 типа)**

Как МС, так и СД 2 типа обычно сопровождаются аномальным фенотипом липопротеинов, который выражается в повышенном уровне триглицеридов, низком уровне ЛПВП и накоплении ЛПОНП (т. н. атерогенных липопротеинов). В настоящее время признано, что пониженный уровень ЛПВП (меньше 1,04 ммоль/л) и повышенный уровень триглицеридов (выше 1,7 ммоль/л) являются маркерами увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, дислипидемия, связанная с МС, является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, приводит к раннему атеросклерозу артерий и таким заболеваниям сердца, как ишемическая болезнь, инфаркт миокарда и др. Толщина стенки сонных артерий (интимы и медиа), измеренная с помощью ультразвуковой графики, является важным критерием для оценки наличия атеросклероза артерий и степени его выражен-

ности. Установлена связь между толщиной интимы и медиа сонных артерий и МС и диабетом у пожилых мужчин и женщин без проявлений субклинического атеросклероза [16].

Итак, исходя из всего вышесказанного, можно выделить два основных подхода к лечению МС: первый – нивелирование причин, лежащих в его основе, посредством изменения образа жизни, снижения массы тела и увеличения физической активности; второй – применение фармакологической терапии. При этом терапия, направленная на коррекцию атерогенного дислипидемического профиля, играет наиболее важную роль в предотвращении преждевременной манифестации сердечно-сосудистых заболеваний.

#### ■ СТАТИНЫ

В настоящее время известно 4 группы лекарственных средств, корректирующих липидный профиль. К ним относятся секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота, фибраты и ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА-редуктазы – статины. Наиболее широко используются статины.

Статины обратимо ингибируют HMG-CoA-редуктазу – ключевой микросомальный фермент на пути синтеза холестерина в печени, при помощи которого ГМК-КоА превращается в мевалонат, служащий источником синтеза холестерина. В результате снижается концентрация холестерина в гепатоцитах, что в дальнейшем стимулирует экспрессию рецепторов ЛНП на поверхности клеток и приводит к повышению клиренса и катаболизма апо-В содержащих частиц, таких как ЛПНП и ЛПОНП. Статины могут также снижать уровень ЛПП посредством снижения скорости синтеза ЛПОНП печенью. Флувастатин, ловастатин, правастатин и симвастатин обладают похожими фармакодинамическими свойствами – снижение холестерина ЛПНП составляет 20–35%. Такое снижение ЛПНП ведет к снижению неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний на 30–35%. При этом доказано, что при применении симвастатина желаемый эффект достигается в дозах, в два раза меньших, чем дозы других статинов [17].

На протяжении последних 15 лет были проведены масштабные клинические исследования с целью определения антигиперлипидемической активности ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА редуктазы – статинов: *Скандинавское исследование симвастатина* (Scandinavian Simvastatin Survival Study – 4S), исследование западной Шотландии по предупреждению коронарных заболеваний (West of Scotland Coronary Prevention Study – WOSCOPS), расширенная клиническая оценка ловастатина (Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin – EXCEL) и др. Было доказано, что применение липид-снижающей фармакотерапии показано пациентам с гиперхолестеринемией, которые находятся в группе повышенного риска заболеваний коронарных артерий.

Результаты клинических исследований показали, что статины снижают смертность от коронарной болезни сердца, риск развития инфаркта миокарда, инсультов и заболеваний периферических сосудов, а также необходимость в реваскуляризации. Было установлено, что они отличаются довольно безопасным профилем, хотя, как и все лекарственные средства, не лишены побочных эффектов, среди них – рабдомиолиз, гепатотоксичность, нефротоксичность, периферическая нейропатия, аллергические реакции.

Вопрос о безопасности применения статинов особенно остро встал в 2001 г., когда Церивастатин был изъят из производства в связи с высоким риском развития у пациентов рабдомиолиза. В последующих исследованиях, однако, была продемонстрирована безопасность применения статинов у большинства пациентов, принимающих их.

Симвастатин в настоящее время является одним из наиболее часто применяемых статинов. В результате одного из крупнейших мировых исследований – исследования по защите сердца HPS (Heart protection Study) – было показано, что ежедневное применение симвастатина в дозе 40 мг/день у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний снижает риск развития инфаркта миокарда и инсульта, а также необходимость в реваскуляризации на 1/3, даже у пациентов с нормальным уровнем холестерина. Симвастатин обеспечивает значи-

тельное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости, в первую очередь за счет сокращения заболеваний сосудов примерно на 25% по сравнению с контрольной группой, принимавшей плацебо.

Следует отметить масштабность проведенного исследования (было включено 20 536 человек), а также тот факт, что в HPS, в отличие от других аналогичных исследований, были включены пациенты не только с уже диагностированной коронарной болезнью, но также люди без коронарной болезни, страдающие цереброваскулярными нарушениями, заболеванием периферических артерий, СД (таким образом, в исследование были включены женщины и люди пожилого возраста) [18]. Положительные результаты наблюдались во всех выделенных подгруппах, включая мужчин и женщин, независимо от возраста, а также, что особенно важно, независимо от исходного уровня общего холестерина и ХС ЛПНП. Важнейшим результатом исследования HPS явилось снижение под влиянием терапии симвастатином количества сердечно-сосудистых осложнений (включая инфаркты, инсульты) у больных с наличием ИБС и других проявлений атеросклероза при наличии нормальных показателей общего ХС и холестерина ЛПНП.

К одним из наиболее значимых исследований на настоящий момент относится также и скандинавское исследование – 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Целью его было подтвердить гипотезу о том, что снижение уровня сывороточного холестерина сокращает смертность в результате сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании принимали участие 4 444 больных ИБС с повышенным уровнем холестерина (от 213 до 310 мг/дл) и триглицеридов (220 мг/дл). Пациенты были рандомизированы в группы, принимавшие плацебо или симвастатин. Начальная доза препарата составляла 20 мг/сут, под контролем показателей липидного обмена у части больных ее увеличивали до 40 мг. Наблюдение за больными продолжалось в среднем около 5,4 лет. Основным результатом исследования явилось снижение под влиянием терапии симвастатином показателей общей смертности на 30%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 42%, инфаркта миокарда на 34%.

Статины способствуют не только снижению уровня ЛПНП, но и повышению уровня ЛПВП. Было проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности (Comparative HDL Efficacy and Safety Study – CHES) аторвастатина и симвастатина у 917 пациентов с гиперхолестеринемией, принимавших один из препаратов по 80 мг/сут. Так как в таких дозах у большинства пациентов оба препарата снижают уровень ЛПНП ниже 100 мг/дл, главной задачей CHES было установить, какой из препаратов наиболее эффективен в отношении повышения уровня ЛПВП, что, согласно NCEP (национальная образовательная программа по холестеролу), является второй по значимости задачей при лечении дислипидемии. После 24 недель лечения у группы больных, принимавших симвастатин, ЛПВП увеличились на 8,3% от изначального уровня, а у больных, принимавших аторвастатин – на 4,2%. В то же время в обеих группах наблюдалось снижение ЛПНП ниже 40 мг/дл. В рамках исследования безопасности применения этих статинов было установлено, что увеличение уровня ферментов печени более чем в 3 раза наблюдалось у 2,8% пациентов, принимавших аторвастатин, и лишь у 0,4% исследуемых, принимавших симвастатин.

**■ В настоящее время нет единого подхода к лечению НАЖБП, за исключением снижения веса и лечения каждого из компонентов МС по отдельности**

Итак, исходя из всего вышесказанного, можно утверждать, что статины, в частности симвастатин, являются высокоэффективными антигиперлипидемическими препаратами, способными значительно снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний.

С другой стороны, статины обладают рядом серьезных побочных эффектов, которые нельзя не учитывать при назначении терапии. Основным среди них является гепатотоксичность, которую особенно следует учитывать при назначении статинов пациентам с предрасполагающей НАЖБП. Однако гепатотоксичность не должна расцениваться как противопоказание к применению статинов,

которые в этом случае следует назначать под постоянным мониторингом печеночных трансфераз.

Хотя клинически значимое повреждение печени при применении статинов встречается крайне редко, асимптоматическое повышение уровня ферментов печени встречается довольно часто (у 1–3% пациентов). Таким образом, в связи с потенциальной гепатотоксичностью статинов в инструкции по применению препарата заболевания печени отмечаются как противопоказания.

Механизмы повреждения печени при применении антигиперлипидемических препаратов сложные. Обычно преобладает гепатоклеточный компонент повреждения; картина изолированного холестаза наблюдается крайне редко, иногда встречается смешанный тип. Механизмы гепатотоксичности различаются в зависимости от препарата и его группы, среди них: влияние на систему цитохрома P-450, ухудшение транспорта желчных кислот, иммунный воспалительный процесс на введение препарата или на его метаболиты, иммуноопосредованный апоптоз клеток под действием ФНО- $\alpha$ , оксидативный стресс и внутриклеточное повреждение.

Полагают, что гепатотоксичность при приеме симвастатина возникает в результате лекарственных взаимодействий. Было отмечено несколько случаев развития гепатотоксичности при совместном применении симвастатина и амиодарона. Эта информация является потенциально очень значимой, т. к. данные лекарственные препараты обычно используются совместно друг с другом при терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Также имеются сообщения о гепатотоксичности при применении симвастатина совместно с флутиридом, троглитазоном и дилтиаземом. Одновременное применение симвастатина с дилтиаземом с большой вероятностью вызывает значительное повышение уровня сывороточного симвастатина в связи с ингибированием под влиянием дилтиазема изофермента CYP3A4 (составная часть цитохрома P450), при участии которого осуществляется метаболизм статинов. Восстановление, как правило, происходит в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата [19].

Другие авторы считают, что механизм асимптоматического повышения уровня аминотрансфераз скорее связан с фармакодинамическим эффектом липид-снижающих препаратов в целом, а не с самими статинами. Действительно, бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз характерно для всех антигиперлипидемических препаратов, включая эзетимиб, который не оказывает влияния на печеночный синтез холестерина и выделение желчи.

**■ Как МС, так и СД 2 типа  
 обычно сопровождаются  
 аномальным фенотипом  
 липопротеинов,  
 который выражается в повышенном  
 уровне триглицеридов, низком  
 уровне ЛПВП и накоплении ЛПОНП  
 (т. н. атерогенных липопротеинов)**

Первоначальные токсикологические исследования показали, что статины могут вызывать серьезные нарушения печени. В больших дозах статины вызывают гепатоцеллюлярный некроз печени у кроликов. Аналогично высокие дозы симвастатина вызывают гепатоцеллюлярный некроз печени у морских свинок. Однако повреждение печени у этих животных может быть предотвращено при введении мевалоната. Из этого можно сделать вывод, что именно истощение мевалоната или его потенциальных метаболитов может приводить к повреждению печени этих животных [20]. У людей, однако, не выявлено случаев гепатоцеллюлярного некроза в результате применения статинов.

Наиболее часто встречающимся в лечебной практике проявлением со стороны печени при применении статинов является асимптоматическое повышение уровня печеночных аминотрансфераз, которое является типичным эффектом при применении статинов. В клинических исследованиях по оценке эффективности статинов в качестве критерия безопасности использовали повышение уровня аланинаминотрансферазы в 3 раза выше нормы. Было показано, что такое повышение наблюдалось только в очень редких случаях.

Данные клинических исследований показали, что повышение уровня трансаминаз до клинически значимых величин (в 3 раза выше верхней границы нормы) наблюдается примерно у 0,5–2% пациентов, получающих статины. Такое повышение является дозозависимым и, как правило, проявляется в течение 3 месяцев с начала курса лечения. Недавно проведенный метаанализ, включавший 49 275 пациентов, которые принимали участие в 13 больших плацебо-контролируемых исследованиях статинов, показал, что терапия статинами в низких дозах не ассоциирована со значительным увеличением ферментов печени по сравнению с таковым в группе плацебо: в обеих группах повышение уровней аминотрансфераз происходит с одинаковой частотой. Таким образом, сопоставление случаев повышения ферментов печени в группе больных, принимавшей статины, и в группе плацебо поднимает вопрос о возможности спонтанных колебаний уровня трансаминаз вне зависимости от приема статинов [21].

Общепринятое мнение, что статины не должны использоваться у пациентов с активными заболеваниями печени или устойчивым повышением аминотрансфераз неясного генеза, является сомнительным, т. к. остается неясным, у каких пациентов заболевания печени должны расцениваться как активные и какое повышение аминотрансфераз неясного генеза является устойчивым.

Впервые вопрос о способности статинов при длительном применении вызывать ухудшение гистологии печени у пациентов с НАЖБП поднял Caldwell et al. Этот вопрос важен не только потому, что НАЖБП часто встречается у пациентов с гиперлипидемией и СД 2 типа, но и потому, что наличие ожирения печени само по себе повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время проведено лишь ограниченное число исследований, направленных на изучение безопасности статинов у пациентов с предсуществующей НАЖБП, у которых применение статинов необходимо для первичного или вторичного предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование, проведенное Chalasan et al. [22, 25], ставило целью изучить случаи повреждения печени у пациентов с предсуществующими наруше-

ниями биохимических показателей печени, используя обширную медицинскую базу данных 3 госпиталей и 30 клиник. В исследование были включены аторвастатин, симвастатин, правастатин и флувастатин. Было проведено сопоставление случаев гепатотоксичности, вызванной статинами, у 342 пациентов с гиперлипидемией и повышением уровня ферментов печени, получавших статины, 1 437 пациентов с гиперлипидемией, нормальным уровнем аминотрансфераз, получавших статины (контроль статинов), и 2 245 пациентов с повышенным уровнем ферментов печени, не получавших статины. Повышения биохимических показателей за 6 месяцев наблюдения были классифицированы как умеренные и значительные. Критерием наличия серьезного повреждения печени считали повышение уровня аминотрансфераз в 10 раз выше верхней границы нормы (и более) у пациентов без упоминания о повышении печеночных тестов в анамнезе и более 10 раз от начального уровня у пациентов с повышенным уровнем печеночных тестов. По сравнению с группой контроля статинов у пациентов с увеличенным уровнем ферментов печени имелся повышенный риск умеренного повышения аминотрансфераз (4,7% vs 1,9%), но не серьезных повышений (0,6% vs 0,2%). Однако у пациентов с повышенным уровнем ферментов печени, получавших статины, не было отмечено более частых повышений ферментов печени умеренной степени (4,7% vs 6,4%) или серьезных повышений (0,6% vs 0,4%) по сравнению с пациентами с повышенным уровнем ферментов печени, но не получавших статины. Таким образом, было показано, что у некоторых пациентов с повышенным начальным уровнем ферментов печени изменение биохимических показателей может происходить вне зависимости от того, получают они статины или нет.

Несмотря на часто обсуждаемый вопрос о гепатотоксичности статинов, установлено, что острая печеночная недостаточность при применении статинов развивается крайне редко. Среди 51 741 пациента, которым была произведена пересадка печени в США на протяжении 1990–2002 гг., зафиксировано лишь 3 случая, в которых острая печеночная недостаточность была вызвана действием ста-

тинов. В двух из этих трех случаях печеночная недостаточность была вызвана применением Церивастатина, который в настоящее время больше не используется.

Нет также доказательств того, что более высокие дозы статинов повышают риск развития клинически значимых повреждений печени по сравнению с более низкими дозами.

**■ Данные клинических исследований показали, что повышение уровня трансаминаз до клинически значимых величин (в 3 раза выше верхней границы нормы) наблюдается примерно у 0,5–2% пациентов, получающих статины**

Итак, гепатотоксичность, вызванная применением статинов, проявляется у 1–3% пациентов, характеризуется повышением уровня аминотрансфераз, асимптоматическим течением, является дозозависимой и, как правило, обратима после снижения дозы статина или при его отмене. После нормализации показателей повторное назначение статинов может не приводить к повышению аминотрансфераз.

В то же время необходимо соблюдать осторожность при назначении статинов пациентам с заболеваниями печени, а возможное токсическое воздействие на печень во время лечения должно находиться под постоянным контролем. Для симвастатина рекомендуется проводить функциональные тесты печени перед началом лечения и затем при появлении каких-либо клинических симптомов. При увеличении дозы до 80 мг/сут пациенты должны проходить дополнительные тесты непосредственно перед увеличением дозы, 3 месяца спустя и периодически в течение последующего периода на протяжении первого года лечения.

Безопасность применения статинов у пациентов с предсуществующей НАЖБП является довольно важным аспектом. При этом следует отметить, что НАЖБП заслуживает внимания не только как компонент МС, но и как независимый фактор и маркер повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

НАЖБП связана с повышенным риском летальных исходов в результате различных причин и является прогностическим признаком будущих заболеваний сердечно-сосудистой системы вне зависимости от возраста, пола, уровня холестерина ЛПНП и проявлений МС.

Поскольку терапия МС в целом направлена на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, а у пациентов с НАЖБП этот риск является особенно высоким, целесообразно проводить терапию, направленную также и на улучшение состояния печени.

В последние годы опубликована серия работ о целесообразности применения статинов при НАЖБП. Поскольку НАЖБП является одним из осложнений МС и тесно связана с его патогенезом, в этих исследованиях рассматривается возможность использования статинов в комплексной терапии НАЖБП.

Хотя существуют сомнения относительно токсичности лекарственных препаратов у пациентов с НАЖБП, все больше данных указывает на то, что такие часто применяемые препараты, как метморфин и статины, не наносят вреда печени [23].

Воздействие статинов на гистологию печени у пациентов с НАЖБП изучено недостаточно. Mattias и соавт. [24] было проведено исследование гистологии ткани печени у пациентов с предсуществующей НАЖБП до и после начала лечения статинами. Полученные данные сравнивали с группой пациентов, не получавших статины. В начале исследования у пациентов, которым позже были назначены ста-

тины, наблюдались значительно более высокие значения ИМТ и более выраженный стеатоз печени, чем у пациентов, не получавших статины. В ходе дальнейшего наблюдения у пациентов, принимавших статины, сохранялись более высокие значения ИМТ, а также с большей частотой встречался СД и выраженная инсулинорезистентность. Однако у данной группы пациентов отмечалось значительное снижение степени стеатоза печени по сравнению с пациентами, не принимавшими статины. И хотя эти пациенты были в большей степени подвержены риску прогрессии фиброза печени, только у 4 больных, принимавших статины, стеатоз прогрессировал в фиброзную стадию. Исходя из полученных данных, авторы утверждают, что статины могут быть назначены пациентам с повышенным уровнем ферментов печени в результате НАЖБП.

Аналогичное исследование правастатина показало, что прием его в малых дозах (20 мг/сут) на протяжении 6 месяцев приводил к нормализации уровня ферментов печени и ослаблял воспалительные процессы в печени у пациентов с НАЖБП. Предварительное исследование аторвастатина также показало улучшение уровня аминотрансфераз и уровня липидов у пациентов с НАЖБП, что свидетельствует о его эффективности и безопасности.

Таким образом, в ответ на вопрос о гепатотоксичности статинов приводится все больше доказательств того, что их назначение в стандартных терапевтических дозах у пациентов с повышенным уровнем аминотрансфераз печени не связано со значительным риском ее развития.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. World Health Organization. Obesity and Overweight. 2003.
2. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition // Lancet. 2005. №366. P. 1059–62.
3. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // Arch.Intern. Med. 1989. V. 149. P. 1514–1520.
4. Loria P., Lonardo A., Carulli L., Verrone A.M., Ricchi M., Lombardini S., Rudilosso A., Ballestri S., Carulli N. Review article: the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Nov;22 Suppl. 2. P. 31–6.
5. Tim CMA Schreuder, Bart J. Verwer, Carin M.J. van Nieuwkerk, Chris J.J. Mulder. Nonalcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment // World J Gastroenterol 2008 April 28. 14(16). P. 2474–2486.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.