

Информация об авторе: Смолин Александр Иванович – аспирант, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней, e-mail: smolines@mail.ru

© ОНУЧИНА Е.В. – 2013
УДК: 616.36-002:615.065(048.8)

СТАТИНЫ: БАЛАНС МЕЖДУ ПОЛЬЗОЙ И РИСКОМ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

Елена Владимировна Онучина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н. Н.М. Козлова)

Резюме. Гепатотоксичность статинов – серьезная медико-социальная проблема, способная снизить частоту их назначения врачами, приверженности пациентов к лечению и, как следствие – эффективности кардиопревенции. В обзоре представлены современные данные о возможности применения статинов у больных с дислипидемиями, исходно имеющими заболевание печени. Рассмотрены ключевые препараты, используемые в лечении поражений печени ассоциированных с приемом статинов.

Ключевые слова: дислипидемия, статины, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический вирусный гепатит С, адеметионин, УДХК, фосфоглив.

STATINS. BALANCE BETWEEN BENEFIT AND RISK FROM THE POINT OF VIEW OF GASTROENTEROLOGIST

E. V. Onuchina

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Hepatotoxicity of statins – a serious medical and social problem that can reduce the frequency of their use by doctors, patients' adherence to treatment and, as a consequence – the efficiency of cardiovascular prevention. This review presents the recent data on the possible use of statins in patients with dyslipidemia, initially associated with liver disease. The key drugs, used in the treatment of liver disease, associated with taking statins have been considered.

Key words: dyslipidemia, statins, non-alcoholic fatty liver disease, chronic viral hepatitis C, ademetionin, UDCA, Phosphogliv.

Статины, ингибиторы 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, высоко эффективны для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [16,27,28]. Однако возможные побочные эффекты, прежде всего – гепатотоксичность, вызывают озабоченность у врачей и пациентов, что может привести к снижению частоты назначения препаратов врачами, приверженности пациентов к лечению и, как следствие – эффективности кардиопревенции. С другой стороны, устойчивая глобальная тенденция к эпидемическому росту распространенности заболеваний печени, поднимает еще один вопрос: возможно ли применение статинов у пациентов с дислипидемиями (ДЛ), исходно их имеющими? Каков в этих случаях риск гепатотоксичности?

В соответствии с классификацией лекарственно-индуцированных повреждений печени, статины относят к медикаментам, оказывающим преимущественно гепатоцеллюлярное, реже холестатическое воздействие на гепатоциты, с патогенетических позиций развивающееся по типу реакций идиосинкразии – метаболических и иммуноаллергических [2,20]. Механизм гепатотоксического действия статинов до конца не изучен. Известно, что статины ингибируют 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, ограничивая конвертацию ГМГ-КоА в мевалонат, вызывая снижение содержания внутриклеточного холестерина и дисрегуляцию экспрессии рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), понижают концентрацию последних в сыворотке крови. Между тем, помимо холестерина, мевалонат также является субстратом для синтеза farnesylpyrophosphate, geranylgeranylpyrophosphate, coenzyme Q, dolichol, isopentenyladenosine и других изопреноидов. Их истощение приводит к нарушению, прежде всего, гликозилирования белков и митохондриального транспорта электронов, детерминируя повреждение биологических мембран и нарушение функции ферментных систем гепатоцитов [14].

Основными фенотипами гепатотоксичности статинов считают: асимптомное повышение уровня транс-

аминаз (ТА), острый гепатит, фульминантную печеночную недостаточность и индукцию аутоиммунного гепатита [15]. Насколько часто встречаются указанные формы побочных эффектов?

В одном из ранних мета-анализов (13 трайлов, 49 275 пациентов), посвященных гепатотоксичности статинов, была установлена низкая доля пациентов с гипертрансаминаземией как в группе лиц, получавших статины (1,14%), так и плацебо (1,05%, OR 1,26; CI: 0,99-1,62, p=0,07) [21]. Только применение флувастатина было связано со значительным увеличением вероятности патологии: флувастатин 1,13% по сравнению с плацебо 0,29% (OR 3,54; CI: 1,1-11,6).

В другом более крупном мета-анализе, включившем 18 исследований, 71 108 пациентов и 301 374 человеко-лет наблюдений, был сделан вывод о том, что лечение 1000 больных статинами предотвращало 37 сердечно-сосудистых событий, но сопровождалось 5 побочными эффектами [35]. Терапия статинами увеличивала риск любого побочного эффекта на 39% (OR = 1,4; CI: 1,09-1,80, p = 0,008) по сравнению с плацебо. Миалгии и повышение уровня ТА были ответственны за две трети побочных эффектов. Аторвастатин ассоциировался с большим риском побочных эффектов, флувастатин – с наименьшим. У симвастатина, правастатина и ловастатина шансы побочных эффектов были сопоставимыми.

Согласно данным европейского исследования случай-контроль общая частота статинассоциированных повреждений печени составила 10,9% от всех – 1254 побочных лекарственных эффектов, зарегистрированных с января 1990 по май 2005 в Италии [26].

В другом исследовании, проведенном Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee, в период 1988-2010 г.г. выявили 124 случая лекарственно-индуцированного поражения печени, обусловленного статинами, что составило 1,2 эпизода на 100 тыс. пользователей. При этом прием аторвастатина имел место в 41% случаев, симвастатина – в 38%, флувастатина – 15%. Средняя продолжительность лечения до появления признаков гепатотоксичности составила 90 дней (30-120), из них 120 (39-

248) для аторвастатина и 75 (30-150) для симвастатина. Аторвастатин в основном был ассоциирован с холестатическим поражением печени, тогда как повреждение гепатоцитов чаще наблюдали на фоне приема симвастатина. Двое больных умерли от острой печеночной недостаточности, один подвергся трансплантации печени и у 25 (34%) имела место желтуха [17].

Согласно данным Agency The Food and Drug Administration, на период до 2004 года в США общее число «печеночных событий» у больных, принимающих статины, колебалось от 6,1 до 12,8 на 10 тыс. человеко-лет. Частота гепатитов/печеночной недостаточности составила 0,69 случаев на 1 млн рецептов статинов, что было сопоставимо с аналогичными показателями во взрослой популяции в целом [10].

Из известных на данный момент факторов, определяющих развитие побочных лекарственных реакций [3], ключевыми предикторами гепатотоксичности статинов являются: доза и степень липофильности статина, лекарственные взаимодействия, пожилой возраст пациента и наличие исходного заболевания печени.

В мета-анализе M. Silva и соавт. (2007), включившим 108 049 человеко-лет наблюдений установлено, что интенсивная терапия аторвастатином или симвастатином в дозе 80 мг/сутки связана с повышенным риском развития нарушений функции печени (OR 4,48; CI: 3,27-6,16) [34]. По данным американских авторов, частота гипертрансаминаземии (более 3 норм) составляет 0,2% при дозах аторвастатина 10 или 20 мг/сутки, 0,6% – 40 мг/сутки и 2,3% – 80 мг/сутки [18]. Аналогичная тенденция наблюдается при назначении других статинов [19].

По степени липофильности статины подразделяют на высоко (церавастатин, ловастатин, симвастатин) и умеренно липофильные (правастатин, розувастатин, аторвастатин, флувастатин). У первых шанс повышения уровня ТА составляет 1,56; CI: 0,81-3,05, вторых – 3,54; CI: 1,83-6,85. Предполагается, что более длительное время прохождения цитоскелета гепатоцитов умеренно липофильными статинами сопровождается замедлением их биотрансформации, повышая вероятность образования реактивных метаболитов и их токсических эффектов [12].

Важную роль в метаболизме большинства статинов играет система цитохрома P450 печени. Каждая изоформа цитохрома отвечает за биотрансформацию нескольких медикаментов. Частота лекарственного поражения печени возрастает при совместном приеме статинов с другими препаратами, метаболизирующимися данным ферментом. Так, концентрация аторвастатина в плазме увеличивается при одновременном введении с ингибиторами изофермента CYP3A4: противогрибковыми препаратами, макролидами, антагонистами кальциевых каналов, амиодароном и другими. Уменьшается – на фоне приема индукторов CYP3A4: карбамазепина, фенотербитала, кортикостероидов и других. Частой клинической ситуацией является совместное применение статинов и антиагрегационных средств. Клопидогрель также CYP3A4-зависимый. В результате конкурентной активации и чрезмерного потребления CYP3A4 замедляются тормозящее действие клопидогреля на агрегацию тромбоцитов и печеночный клиренс статина, индугируя гепатотоксичность последнего [23,38].

Пожилой возраст характеризуется инволютивным уменьшением иннактивации в печени и замедлением клиренса лекарственных средств, способствуя росту концентрации и продолжительности действия препарата. Кроме того, присущая старшим возрастным группам полиморбидность зачастую сопровождается полифармацией, что также повышает вероятность межлекарственных взаимодействий и токсического воздействия медикамента [7]. В Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2012) отмечено, что пожилые больные подвержены большему риску развития побочных реакций при приеме гиполи-

пидемических средств, поэтому начинать нормализацию нарушений липидного обмена в этой возрастной группе следует с немедикаментозных мер. Только при безуспешности проведения последних в течение 3 месяцев рекомендуется переходить к медикаментозной терапии с минимальной дозой препарата, постепенно повышая ее для достижения необходимого гиполипидемического эффекта, контролируя при этом уровни печеночных ферментов не реже 1 раза в месяц.

Анализу применения статинов у больных с фоновой патологией печени посвящен ряд недавних исследований. В одном из них, 326 больных с ДЛ и хроническими заболеваниями печени (64% – неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), 23% – с хроническим вирусным гепатитом С) были рандомизированы на прием 80 мг/сутки правастатина и плацебо [22]. Правастатин значительно снизил уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов в сравнении с плацебо. При этом частота гипертрансаминаземий была сопоставимой в группе приема статина и плацебо.

По данным M. Segarra-Newnham и соавт. (2007), у мужчин с положительными маркерами вирусного гепатита С, имеющих риск развития ИБС, прием статинов в среднем в течение 22 месяцев привел к снижению на 22% содержания ЛПНП в плазме крови в отсутствие существенных изменений концентрации ТА [32].

В исследовании Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) 1600 больных ИБС (из них – 437 с исходно минимально или умеренно повышенным уровнем ТА и 1163 с нормальным уровнем ТА) в течение трех лет получали или не получали аторвастатин в дозе 24 мг/сутки [13]. В группе с исходно нормальным уровнем ТА и получавших статин число сердечно-сосудистых событий составило 4,6 на 100 пациенто-лет, не получавших – 7,6. В группах больных с исходно повышенным уровнем ТА этот показатель при отсутствии приема статина достиг 10,0, при этом концентрация ТА выросла еще в большей степени, тогда как на фоне приема статинов число сердечно-сосудистых событий было минимальным – 3,2 и сопровождалось снижением выраженности гиперферментемии. Из 880 больных, получавших статины, только 7 больных (менее 1%) прекратили прием препарата по причине гиперферментемии.

Согласно выводам недавнего систематического обзора M. Tzefos, J.L. Olin (2011) у пациентов с НАЖБП и хроническим вирусным гепатитом С нет свидетельств об увеличении риска гиперферментемии и гепатотоксичности на фоне приема статинов [37]. Более того, статины активно рекомендуется использовать для лечения самой НАЖБП [29,36].

В целом в отношении возможности приема статинов при патологии печени согласно международным и Российским стандартам можно сформулировать следующие рекомендации [4,8,25,30]:

- Перед началом лечения статинами больные должны быть обследованы на предмет наличия заболеваний печени с обязательной исходной оценкой АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубина.

- Холестатические поражения печени со средним уровнем ДЛ не требуют лечения статинами, даже если соответствующие изменения липидного обмена обнаруживаются.

- Назначение статинов противопоказано у пациентов с выраженной или терминальной стадией поражения печени в связи с соответствующими нарушениями их метаболизма.

- Больные с острыми заболеваниями печени вирусной или алкогольной этиологии не должны получать статины до нормализации ферментов цитолиза.

- Пациенты с хроническим гепатитом могут принимать статины, если их сердечно-сосудистый риск повышен и при условии тщательного наблюдения для быстрого распознавания усугубления повреждения печени.

– Преимущества статинов должны преодолеть риски у большинства пациентов с ДЛ, страдающих НАЖБП.

– Статины при наличии показаний могут быть назначены при компенсированном циррозе печени.

– ДЛ, индуцированную иммуносупрессивной терапией после трансплантации печени, можно лечить статинами под тщательным клиническим контролем.

– При принятии решения о назначении статинов АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубин должны быть проконтролированы в течение 3 месяцев от начала лечения, затем с 6 месячными промежутками в течение не менее 1 года.

– При повышении уровня АЛТ, АСТ до трех верхних пределов нормы на фоне терапии статинами, необходимости в их отмене нет.

– При повышении активности трансаминаз печени более 3-х норм необходимо повторить анализ крови еще раз. Кроме того, необходимо исключить другие причины гиперферментемии: прием алкоголя накануне, холелитиаз, обострение хронического гепатита или другое.

– Если появились признаки активного заболевания печени – статины нужно отменить.

– При титровании дозы в первую очередь следует ориентироваться на переносимость и безопасность лечения, во вторую – на достижение целевых уровней липидов.

В случаях развития лекарственных поражений печени проводить патогенетическое лечение, используя прежде всего такие препараты, как адеметионин и урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) [3,6]. Адеметионин участвует в ряде биологически важных реакций, таких как трансметилирование (важный этап в синтезе фосфолипидов, биотрансформации ксенобиотиков и некоторых других веществ), реакции транссульфурирования (играет ключевую роль в синтезе основного внутриклеточного антиоксиданта – глутатиона) и реакции трансаминирования (принимает участие в синтезе полиаминов, что имеет прямое отношение к регенерации печени), уменьшая выработку индуцибельной NO-синтазы и цитокиновый баланс, сдвигает последний в сторону

противовоспалительных цитокинов [1,9]. Применение УДХК при статининдуцированном поражении печени статинами считается обоснованным, благодаря её цитопротективному, иммуномодулирующему и антиапоптотическому действию [31,33]. Кроме того, применение УДХК в период отмены статина, за счет гиполипидемического эффекта препарата, может способствовать дальнейшему снижению уровня ЛПНП [24]. В числе потенциальных медикаментов для лечения статинассоциированного поражения печени следует рассматривать комбинированный препарат фосфатидилхолина и тринатриевой соли глицирризиновой кислоты. Суммарный механизм действия компонентов препарата следующий: восстановление структуры и функции поврежденных мембран гепатоцитов; нормализация активности клеточных ферментных систем; противовоспалительное, антифибротическое и антиканцерогенное действие [11]. В клиническом наблюдении Е.В. Онучина с соавт. (2013) продемонстрировали быструю положительную клинико-лабораторную динамику у пожилой больной статининдуцированным поражением печени на фоне сочетания комбинированного препарата фосфатидилхолина и тринатриевой соли глицирризиновой кислоты с УДХК [5].

Итак, отвечая на вопросы, сформулированные в начале обзора, можно заключить, что доминирующей формой гепатотоксичности статинов является асимптомная гиперферментемия, однако ее частота не превышает 0,1-3%. Тяжелые повреждения печени казуистически редки. Все больные, получающие статины, и в особенности те из них, которые страдают фоновыми заболеваниями печени, нуждаются в тщательной исходной индивидуальной оценке пользы кардиопревенции и риска гепатотоксичности. Преимущества статинов при ДЛ с фоновыми заболеваниями печени, у большинства больных значительно перевешивают риск гепатотоксичности. Необходимо продолжить изучение возможности применения адеметионина, УДХК и фосфоглива для терапии и профилактики статинассоциированных поражений печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугаев А.О. Возможности патогенетической терапии внутрипеченочного холестаза при лекарственных поражениях печени // Российские медицинские вести. – 2010. – №4. – С.64-68.
2. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова Е.А., Ефремов Л.И. Статиновый гепатит // Трудный пациент. – 2009. – №4-5. – С.44-49.
3. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственные поражения печени // Consilium medicum. – 2011. – №2. – С.54-60.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации. V пересмотр. – М., 2012. – 48 с.
5. Онучина Е.В., Рожанский А.А., Пошкайте И.А. Статининдуцированное поражение печени у пожилых // Практическая гериатрия: материалы IV конференции. – Иркутск, 2013. – С.19-21.
6. Онучина Е.В., Рожанский А.А., Казакова Р.В., Пошкайте И.А. Лекарственные поражения печени // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – №3. – С.88-90.
7. Руководство по геронтологии и гериатрии. / Под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. – Т. 2. Введение в клиническую гериатрию. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.
8. Anfossi G., Massucco P., Bonomo K., Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2004. – Vol.14 – P.215-224.
9. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57. – P.1097-1109.
10. Arca M., Pigna G. Treating statin-intolerant patients // Diabetes Metab. Syndr. Obes. – 2011. – Vol. 4. – P.155-166.
11. Archakov A.I., Sel'tsovskii A.P., Lisov V.I., et al. Phosphogliv: mechanism of therapeutic action and clinical efficacy // Vopr. Med. Khim. – 2002. – Vol. 48. – P.150-153.

12. Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? // Hepatology. – 2008. – Vol. 48. – P.662-669.
13. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D., et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P.1916-1922.
14. Beltowski J., Wójcicka G., Jamroz-Wisniewska A. Adverse effects of statins – mechanisms and consequences // Curr. Drug Saf. – 2009. – Vol. 4. – P.209-228.
15. Bhardwaj S.S., Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity // Clin. Liver Dis. – 2007. – Vol. 11. – P.597-613.
16. Biasucci L.M., Stefanelli A., Biasillo G. Statins and coronary artery disease: clinical evidence and future perspective // Minerva Cardioangiol. – 2012. – Vol. 60. – P.147-156.
17. Björnsson E., Jacobsen E.I., Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56. – P.374-380.
18. Black D.M., Bakker-Arkema R.G., Nawrocki J.W. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158. – P.577-584.
19. Calderon R.M., Cubeddu L.X., Goldberg R.B., Schiff E.R. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma // Mayo Clin. Proc. – 2010. – Vol. 85. – P.349-356.
20. Chang C.Y., Schiano T.D. Review article: drug hepatotoxicity // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 25. – P.1135-1151.
21. de Denus S., Spinler S.A., Miller K., Peterson A.M. Statins and liver toxicity: a meta-analysis // Pharmacotherapy. – 2004. – Vol. 24. – P.584-591.
22. Lewis J.H., Mortensen M.E., Zweig S., et al. Pravastatin

in Chronic Liver Disease Study Investigators. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P.1453-1463.

23. Liu Y., Cheng Z., Ding L., et al. Atorvastatin-induced acute elevation of hepatic enzymes and the absence of cross-toxicity of pravastatin // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 48. – P.798-802.

24. Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of fatty liver disease and dyslipidemia in morbidly obese patients // *Dig. Dis.* – 2011. – Vol. 29. – P.117-118.

25. McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A., Guyton J.R. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P.89-94.

26. Motola D., Vargiu A., Leone R., et al. Hepatic adverse drug reactions: a case/non-case study in Italy // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63. – P.73-79.

27. Nakagomi A., Seino Y., Kohashi K., et al. Effects of Statin Therapy on the Production of Monocyte Pro-Inflammatory Cytokines, Cardiac Function, and Long-Term Prognosis in Chronic Heart Failure Patients With Dyslipidemia // *Circ. J.* – 2012. – Vol. 76. – P.2130-2138.

28. Nozue T., Yamamoto S., Tohyama S., et al. Comparison of Change in Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Versus Unstable Angina Pectoris Receiving Statin Therapy (from the Treatment With Statin on Atheroma Regression Evaluated by Intravascular Ultrasound With Virtual Histology [TRUTH] Study) // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Jan 18. [Epub ahead of print].

29. Oh M.K., Winn J., Poordad F. Review article: diagnosis

and treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28. – P.503-522.

30. Riley P., Al Bakir M., O'Donohue J., Crook M. Prescribing statins to patients with nonalcoholic fatty liver disease: real cardiovascular benefits outweigh theoretical hepatotoxic risk // *Cardiovasc. Ther.* – 2009. – Vol. 27. – P.216-220.

31. Roma M.G., Toledo F.D., Boaglio A.C., et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications // *Clin. Sci. (Lond.)*. – Vol. 201. – P.523-544.

32. Segarra-Newnham M., Parra D., Martin-Cooper E.M. Effectiveness and hepatotoxicity of statins in men seropositive for hepatitis C virus // *Pharmacotherapy*. – 2007. – Vol. 27. – P.845-851.

33. Serfaty L., Poupon R. Therapeutic approaches for hepatobiliary disorders with ursodeoxycholic acid and bile-acid derivatives // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 36, Suppl 1. – S.1.

34. Silva M., Matthews M.L., Jarvis C., et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy // *Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29. – P.253-260.

35. Silva M.A., Swanson A.C., Gandhi P.J., Tataronis G.R. Statin-related adverse events: a meta-analysis // *Clin. Ther.* – 2006. – Vol. 28. – P.26-35.

36. Tolman K.G., Dalpiaz A.S. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Ther. Clin. Risk. Manag.* – 2007. – Vol. 3. – P.1153-1163.

37. Tzefos M., Olin J.L. 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor use in chronic liver disease: a therapeutic controversy // *J. Clin. Lipidol.* – 2011. – Vol. 5. – P.450-459.

38. Zahno A., Brecht K., Bodmer M., et al. Effects of drug interactions on biotransformation and antiplatelet effect of clopidogrel in vitro // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 161. – P.393-404.

Информация об авторе: Онучина Елена Владимировна – ассистент, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, e-mail: alek-a@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© МИКИТЕНКО Д.А. – 2013

УДК: 575.176

УКРАИНА: РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ГРУЗА ВРОЖДЕННОЙ И НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Дмитрий Александрович Микитенко

(Клиника репродуктивной медицины «НАДИЯ», Киев, директор – В.Д. Зукин)

Резюме. В статье на основании официальных данных проведена оценка величины генетического груза украинской популяции, обусловленного врожденной и наследственной патологией. Доказана несостоятельность существующего медико-генетического скрининга по выявлению носителей генетической патологии, проблема недостаточного качества и полноты диагностики, точности учета патологии. Обоснована медико-социальная и экономическая необходимость внедрения медико-генетического мониторинга.

Ключевые слова: генетический груз, врожденная и наследственная патология, медико-генетический мониторинг.

UKRAINE: REGIONAL ASPECTS OF THE GENETIC LOAD OF CONGENITAL AND HEREDITARY PATHOLOGY

D.O. Mykytenko

(Clinic of Reproductive Medicine 'NADIYA', Kiev)

Summary. In the present paper on a basis of official statistical data there was carried out an estimation of the Ukrainian population's genetic load value, caused by congenital and hereditary disorders. It has been proved the inefficiency of the present medical-genetic screening, the problem of the inadequate quality and diagnostics depth, the accuracy of the pathology registration. The medical-social and economical necessity of the implementation of the medical-genetic monitoring has been validated.

Key words: genetic load, congenital and hereditary disorders, medical-genetic monitoring.