

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ СТАТИНОВ. ОБЗОР ДАННЫХ

О.М. Драпкина*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Рассматриваются вопросы применения статинов при заболеваниях печени. Приводятся данные клинических исследований по безопасности применения статинов у кардиологических пациентов при сопутствующих заболеваниях печени. Отдельно рассматриваются особенности применения статинов при неалкогольной жировой болезни печени, вирусном гепатите С.

Ключевые слова: статины, сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, вирусный гепатит С.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(2):143–148

Statin safety revisited data

O.M. Drapkina*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Questions of statins use in liver diseases are discussed. Data from clinical studies on statins safety in cardiac patients with liver diseases are presented. Features of statins use in non-alcoholic fatty liver disease, viral hepatitis C are considered separately.

Key words: statins, cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, viral hepatitis C.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(2):143–148

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

Сердечно-сосудистая смертность: печальные российские реалии

Результаты крупных клинических исследований убедительно продемонстрировали, что коррекция гиперлипидемии при помощи ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) существенно снижает частоту осложнений и смерти [1,2].

Несмотря на наличие четких международных и национальных рекомендаций по назначению липидснижающей терапии при ССЗ, Российская Федерация продолжает лидировать по смертности от ССЗ. В России смертность от ишемической болезни сердца составляет 130 на 100000 мужчин и 24 на 100000 женщин, что в 10–15 раз (!) больше, чем в европейских странах [3].

Проблема назначения статинов и достижения целевых значений уровня липидов крайне актуальна среди российской популяции. Если в Европе почти 90% нуждающихся пациентов получают статины, и из них 57% достигают целевого уровня, то в России лишь 30% пациентов назначается статинотерапия, из них 8% достигают целевых значений липидов [4,5].

Учитывая корреляцию между уровнем холестерина в плазме и риском развития атеросклеротического поражения коронарных сосудов, с высокой долей вероятности было предположено, что благотворное действие статинов обеспечивается именно способностью снижать уровень холестерина.

Однако данные, полученные из ряда клинических и теоретических исследований, позволяют говорить о том, что статины могут оказывать положительное влияние и посредством других механизмов, не зависящих от липидснижающего действия.

Плейотропное действие статины оказывают не только при ССЗ, но и при других патологических состояниях, что расширяет их терапевтический потенциал.

Статины и заболевания печени

Практикующим врачам часто приходится балансировать между эффективностью и безопасностью лекарственного препарата, выбирая препарат с минимальными побочными эффектами. Говоря о статинах и их безопасности, врачи крайне осторожны, и даже на сегодняшний день имеют определенные мифические страхи в отношении негативного влияния статинов на функцию печени. По-прежнему существует боязнь нежелательных эффектов, несмотря на то, что хорошая переносимость статинов показана во всех клинических исследованиях.

Пациентами также высказываются опасения по поводу гепатотоксичности статинов, считая, что у них «разрушится» печень. В этой связи статины принимаются кратковременно, курсами, прерывисто в неадекватно малой дозе, и о каких-либо целевых уровнях липидов говорить не приходится.

Аспекты соотношения эффективности и безопасности того или иного метода лечения всегда представляются одними из самых сложных в медицине в целом. Принимая во внимание тот факт, что по статинам в последнее время накопилось большое количество данных, назрела необходимость критического обзора исследований, в которых изучалось воздействие статинов на печень.

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

В связи с этим стоит привести некоторые общие законы фармакотерапии, которые, безусловно, применимы и к терапии статинами:

1. Все известные лекарственные средства обла- дают теми или иными побочными эффектами;

2. Фармакопрепараты, облегчающие состояние больного, не всегда улучшают прогноз (например, антиаритмики класса Ic у пациентов с сердечной недо- статочностью), а медикаменты, улучшающие прогноз, иногда параллельно вызывают нежелательные реакции (например, химиотерапевтические средства, бета-ад- реноблокаторы при сердечной недостаточности);

3. При назначении терапии в каждом конкретном случае следует руководствоваться соотношением риск/польза.

Нередки и некоторые фармакодинамические мифы:

1. Лекарства, не метаболизирующиеся в печени, не могут быть гепатотоксичными;

2. Среди лекарств одной группы пролекарства, пре- вращающиеся в активные метаболиты в печени, обла- дают большей гепатотоксичностью;

3. Наиболее гепатотоксичными представляются препараты, точкой приложения действия которых яв- ляется печень.

Наиболее гепатотоксичными являются отнюдь не кардиологические препараты, а распространенный и все- ми любимый цетаминофен (парацетамол), который только в США приводит к развитию 1600 эпизодов ост- рой печеночной недостаточности в год, что составляет 41% всех случаев гепатотоксичности. Следует отметить, что аце- таминофен наиболее опасен при применении у лиц с ал- коголизмом ввиду высокой активности системы цито- хрома P450 и нуклеофильных протеинов гепатоцитов, которые и приводят к образованию токсичных метабо- литов, в то же время при применении у детей препарат практически безопасен, ввиду преимущественного ме- таболизма путем глюкуронирования, не приводящего к образованию токсических метаболитов. Второе место за- нимают антимикробные препараты. Кажется парадок- сальным факт, что в Азии самая частая причина гепато- токсических реакций — применение фитопрепаратов [6], которые ошибочно считаются абсолютно безопас- ными, «созданными самой природой» агентами.

Механизм выбора лекарственного препарата нашими соотечественниками в аптеке заслуживает отдельного психологического исследования: люди спрашивают при выборе лекарств мнение фармацевта, а не врача, чаще выбирают БАДы и поливитамины, считая их без- опасными, несмотря на то, что крупные исследования показали обратное [7].

Сегодня часто приходится слышать о возможном ге- патотоксическом действии статинов. На мой взгляд, на- зрела необходимость замены термина «гепатотоксич- ность» в отношении статинов на словосочетание «влия-

ние на функцию печени». Особое внимание привлекает повышение уровней аланиновой (АЛТ) и аспарагино- вой (АСТ) трансаминаз на фоне их применения. Здесь важно следующее: во-первых, эти нежелательные ре- акции встречаются не так часто. В крупном мета-анализе повышение АСТ и АЛТ в плазме крови зафиксировано лишь у 1,4% больных, принимавших статины, при том, что на фоне плацебо оно наблюдалось у 1,1% пациентов (различия достоверны, $p < 0,01$) [8]. По оценкам дру- гих авторов оно отмечается у 0,5–5% пациентов [9].

Во-вторых, повышение уровня трансаминаз при лечении статинами, в большинстве случаев, не отражает наличия «реального» повреждения печени [10, 11]. В-третьих, у пациентов с гиперлипидемией и изначально повышенными трансаминазами, в сравнении с ли- цами без их повышения, не отмечается повышения рис- ка развития гепатотоксических реакций [11].

Что касается развития острой печеночной недоста- точности на фоне приема статинов, то в обсервацион- ных исследованиях ее частота (1:114000) также значи- мо не отличается от таковой в общей популяции (1:130000). Значимых различий между отдельными ста- тинами здесь также нет [12].

По данным на 2006 г. во всех рандомизированных клинических исследованиях с применением статинов не было зарегистрировано ни одного случая фульми- нантной печеночной недостаточности [13]. По нашим данным, в наиболее крупных более поздних работах они также не отмечались.

Такое положение вещей ведет к противоположным следствиям: с одной стороны, применение статинов при заболеваниях печени резко ограничено, а с другой, хро- нические болезни печени значительно повышают риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, ввиду чего такие больные, несомненно, должны иметь наиболь- шую пользу от назначения статинов [14]. Кроме того, в настоящее время все больше исследований посвя- щается изучению возможностей статинов в лечении за- болеваний печени. Положительное действие стати- нов (при низком риске развития побочных эффектов) уже показано при следующих состояниях [15]:

- Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП);
- Гепатит С;
- Состояние после трансплантации печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Эпидемия ожирения привела не только к росту ССЗ, метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2 типа, но и к увеличению пациентов с НАЖБП. Пациенты с ожирением имеют целый набор сочетан- ной патологии, принимают несколько лекарственных препаратов, в первую очередь, кардиологических, и нуждаются в применении статинов для предотвраще- ния сердечно-сосудистых катастроф [16].

Пути повреждения печени при НАЖБП и гепатитах токсической или холестатической этиологии принципиально различны. Патогенез НАЖБП тесно переплетен с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ее корни уходят в состояние инсулинорезистентности, «перегрузку» гепатоцитов липидами и «мягкое» воспаление паренхимы печени.

Казалось бы, что диагностика и лечение НАЖБП — прерогатива узких специалистов (гастроэнтерологов, гепатологов). Однако реальная клиническая работа говорит, что занимаются данной проблемой в большинстве случаев — терапевты и кардиологи. Связано это с обращением таких пациентов по поводу других, сопутствующих ожирению и МС, заболеваний: АГ, ИБС, сахарного диабета. Признаки неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) — повышение сывороточных трансаминаз (АСТ, АЛТ) и стеатоз печени выявляются при рутинном обследовании, которое стандартно назначается в амбулаторно-поликлинической практике врачами общей практики.

В настоящее время можно говорить об эпидемии НАЖБП в нашей стране; ее распространенность в популяции достигает 27%, а в группе лиц старше 48 лет — 37% [17]. В 2007 г. было закончено крупное эпидемиологическое исследование под руководством акад. РАМН Ивашкина В.Т. и профессора Драпкиной О.М. по выявлению НАЖБП у пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник с различными жалобами (головная боль, повышение АД, боль в животе и т.д.). В исследование вошло более 30 тыс. пациентов, и оказалось, что в Российской популяции у 27% пациентов обнаружена НАЖБП. Это означает, что практически каждый третий пациент имеет «жирную» печень!

Результаты международных научных исследований также свидетельствуют, что более высокая смертность пациентов с НАЖБП, главным образом, обусловлена ССЗ. НАЖБП часто связана с целым спектром заболеваний сосудов, включая эндотелиальную дисфункцию, истончение комплекса интима-медиа, формирование атеросклеротической бляшки.

Таким образом, НАЖБП служит суррогатным маркером высокого сердечно-сосудистого риска, это хронический воспалительный тромбофилический процесс. Такими же эпитетами можно наградить и процессы атерогенеза. Следовательно, лечить эти два состояния следует одинаково? В этой ситуации терапия НАСГ у таких больных требует применения препаратов с антифибротическими свойствами, которыми обладают статины. Как известно, плейотропное действие заключается во влиянии на процессы сосудистого воспаления, пролиферации, оксидативного стресса, адгезию клеток крови к эндотелию, тромбо- и фибриногенез, противоопухолевую активность.

Одной из первых «ласточек» на этом пути стало крупное многопрофильное исследование Dallas Heart Study, 140 из 2264 участников которого принимали статины. Результаты исследования свидетельствовали в пользу того, что назначение статинов возможно у пациентов со стеатозом печени, и соответствующая статья была опубликована в авторитетном журнале *Hepatology* (2006). Было показано, что применение статинов не приводит к повышению уровня АЛТ и риска развития стеатоза. Кроме того, статины не повышали уровень АЛТ и у пациентов с диагностированным до включения в исследование стеатозом печени [18].

В 2007 г. была опубликована работа, в которой эффективность статинов в лечении НАЖБП была подтверждена с помощью морфологического метода. Период наблюдения за больными составил 10–16 лет. У пациентов, принимавших статины ($n=17$), отмечено значимое снижение степени стеатоза печени (на 9% против 2% в контрольной группе) и замедление «трансформации» стеатогепатита в фиброз [19]. В то же время у 5 из 17 (29%) пациентов, принимавших статины, развился цирроз печени, в то время как в группе контроля он был отмечен только у 6 больных из 51 (12%). Следует отметить, что данное исследование не было спланировано как проспективное.

В другом ретроспективном исследовании уровни печеночных ферментов (отражающих как гепатоцеллюлярное, так и холестатическое повреждение) оценивались у 260 пациентов до и после назначения статинов. Распространенность артериальной гипертензии в популяции составляла 66%, сахарного диабета — 48%. Было выявлено, что если до начала приема статинов то или иное нарушение функции печени по данным биохимии крови отмечалось у 18,4% участников, то после назначения статинов оно выявлялось у 13,4% ($p<0,01$). Авторы сделали выводы о том, что, во-первых, значительная часть пациентов, которые нуждаются в приеме статинов, имеют изначально повышенные уровни трансаминаз печени или биомаркеров холестаза; во-вторых, статины не только не ухудшают, но способны дополнительно улучшить показатели биохимии крови, отражающие состояние печени; и, в-третьих, врачи не должны воздерживаться от назначения статинов лишь на основании бессимптомного повышения ферментов печени [20].

Завершенные проспективные пилотные исследования, изучавшие возможности статинов в лечении НАЖБП, немногочисленны, количество больных, включенных в каждое из них, как правило, не превышает двух-трех десятков, а период наблюдения колеблется от 6 мес до года. В большинстве таких работ показано, что применение статинов приводило к снижению уровней АСТ и АЛТ, и в ряде работ — к уменьшению проявлений стеатоза печени по данным ультразвукового или

Таблица 1. Клинические исследования по применению статинов при НАЖБП

Авторы	Число участников (n)	Дизайн исследования	Диагноз	Терапия	Доза	Влияние на АСТ/АЛТ	Гистологическое улучшение	Визуализация
Horlander et al. [22]	7	Открытое	НАСГ	Аторвастатин	Различная	Улучшение	Снижение воспаления, стеатоза и фиброза	Не изучалось
Kiyici et al. [23]	27	Открытое	НАСГ	Аторвастатин	10 мг	Улучшение	Не изучалось	Улучшение при КТ
Rallidis et al. [24]	5	Открытое	НАСГ	Правастатин	20мг	Улучшение	Снижение воспаления, стеатоза и фиброза	Не изучалось
Hatzitolios et al. [25]	28	Открытое	НАЖБП	Аторвастатин	20 мг	Улучшение	Не изучалось	Улучшение при УЗИ
Gomez-Dominguez et al. [26]	22	Открытое	НАЖБП	Аторвастатин	Различная	Улучшение	Не изучалось	УЗИ: без изменений
Antonopoulos et al. [27]	23	Открытое	НАЖБП	Розувастатин	10 мг	Улучшение	Не изучалось	Не изучалось

лучевых методов исследования. В нескольких работах с применением морфологического исследования было показано снижение степени воспаления и стеатоза (без влияния на фиброз) [21].

При назначении того или иного статина пациентам с НАЖБП и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений необходимо опираться на данные доказательной медицины. Наибольшее количество исследований по эффективности и безопасности применения статинов у больных НАЖБП проведено именно по аторвастатину.

Аторвастатин не только безопасен при сопутствующем поражении печени, но и позиционируется как препарат выбора для лечения больных с НАЖБП. Если проанализировать последние работы по изучению действия статинов на течения НАЖБП, то мы видим, что чаще всего использовался именно аторвастатин. Причем отмечалась не только нормализация уровней АСТ/АЛТ, но и улучшение гистологических характеристик НАЖБП в виде снижения воспаления, стеатоза и фиброза (табл. 1).

Таким образом, терапия аторвастатином у больных с МС и сопутствующей патологией печени эффективна в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений и благоприятно воздействует на течение НАЖБП. Безопасность аторвастатина не ограничивается лишь отсутствием повышения уровней сывороточных трансаминаз. Доказано, что аторвастатин предотвращает неблагоприятное течение НАЖБП, способствуя регрессу стеатоза и замедляя прогрессирование фиброза печени.

Статины в лечении гепатита С

Недавно было показано, что статины способны замедлять темпы репликации вируса при использовании в сочетании с интерфероном или в виде монотерапии *in vivo* [28]. В небольших работах комбинированная противовирусная терапия с применением статинов была достаточно эффективной в достижении вирусологического

ответа. Авторы одного из исследований делают вывод о том, что флувастатин может использоваться в дополнении к терапии пегинтерфероном и рибавирином с целью повышения эффективности терапии, особенно у пожилых женщин [29]. В 2010 г. были опубликованы результаты исследования, изучавшего действие статинов на уровень трансаминаз у ветеранов, инфицированных гепатитом С. Продемонстрировано, что спустя 6 и 12 мес у больных, начавших прием статинов, отмечается достоверное снижение уровней АЛТ (на 13,5 Ед/л) и АСТ (на 4,5 Ед/л) в сравнении с лицами, не получавшими статины, среди которых зарегистрировано меньшее снижение АЛТ – на 4,0 Ед/л и АСТ – на 0,5 Ед/л [30]. Эта сфера применения активно разрабатывается: на официальном портале www.clinicaltrials.gov зарегистрировано 8 рандомизированных исследований по изучению статинов у больных с гепатитом С.

Как применять статины при болезнях печени?

Таким образом, сегодня назрела необходимость пересмотреть подходы к применению статинов у лиц с болезнями печени. Возможный алгоритм действий представлен на рис. 1.

Совсем недавно лица с заболеваниями печени включались из клинических исследований, статины назначались этой категории больных редко, даже при наличии мультифокального осложненного атеросклероза. Постепенно весомые преимущества статинов в снижении уровня смертности позволили расширить показания к их применению и при наличии сопутствующих болезней печени, параллельно продемонстрировав высокий уровень безопасности.

В качестве примера успешного использования аторвастатина у пациентов с НАЖБП и дислипидемией в реальной врачебной практике приводим клиническое наблюдение.



Рисунок 1. Возможная тактика лечения пациентов с заболеваниями печени и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

Клиническое наблюдение

Больной Ф., 48 лет, поступил в отделение кардиологии клиники преемственности внутренних болезней с жалобами на повышение АД и ощущение тяжести в правом подреберье. Из анамнеза известно, что АД повышается около 5 лет, регулярно не лечился.

Анамнез жизни: работает менеджером, не курит, алкоголем не злоупотребляет, семейный анамнез отягощен по ССЗ (мать пациента страдает АГ с 50 лет).

При осмотре состояние относительно удовлетворительное, выявлены признаки абдоминального ожирения (индекс массы тела=33 кг/м², объем талии=112 см). Кожные покровы бледно-розовые, отмечается гиперемия лица. Положительный симптом Фрэнка (характерная складка на мочке уха) свидетельствовал о гиперлипидемии. Отеков нет. В легких хрипы не выслушиваются. Левая граница сердца по левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 78 в мин, акцент 2 тона над аортой. АД 160/100 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жирового слоя, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень на 2 см ниже края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии. Селезенка не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон.

При лабораторном обследовании – признаки атерогенной дислипидемии: повышение уровня триглицеридов (ТГ) до 303 мг/дл, повышение холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до 140 мг/дл, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) до 28 мг/дл, повышение общего холестерина (ОХ) до 245 мг/дл. Сывороточный уровень глюкозы 111 мг/дл.

В связи с наличием сывороточного уровня глюкозы более 100 мг/дл проведен пероральный глюкозотолерантный тест, отклонений от нормы не выявлено

(натощак 98 мг/дл, через 2 часа после еды 118 мг/дл), то есть, у пациента имеет место нарушение углеводного обмена в виде периодически возникающей (транзиторной) гипергликемии натощак.

Кроме того, отмечалось умеренное повышение сывороточных трансаминаз: АЛТ – 60 ед/л, АСТ – 45 ед/л, HCVAb и HBSAg – не обнаружены. С высокой степенью вероятности повышение АСТ, АЛТ у тучного больного указывало на НАСГ.

Таким образом, у больного Ф. отмечалось наличие МС (абдоминальное ожирение, АГ, дислипидемия, уровень глюкозы более 100 мг/дл). При исследовании показателей инсулинового обмена отмечалось повышение уровня инсулина крови до 19 МкМЕ/мл и С-пептида до 2016 пмоль/л; НОМА тест=5,15 (подтверждает наличие инсулинорезистентности).

На ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС 72 в мин, признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). При эхокардиографии выявлялись признаки атеросклероза аорты в виде уплотнения аорты, нормальные размеры камер сердца, признаки умеренной гипертрофии ЛЖ (задняя стенка ЛЖ 1,1 см, межжелудочковая перегородка 1,2 см, индекс массы миокарда ЛЖ=135 гр/м²), отсутствие изменений клапанного аппарата, признаки диастолической дисфункции миокарда 1 типа (Е/А=0,68, Е/е=10). Фракция выброса ЛЖ 65%.

При суточном мониторинговании АД выявлена гипертоническая нагрузка АД в дневные и ночные часы, более выражена по диастолическому АД; регистрируется систоло-диастолическая АГ в дневные и ночные часы.

По данным УЗИ брюшной полости – признаки жировой инфильтрации печени, явления билиарного сладжа. Несмотря на отсутствие морфологической верификации диагноза (больному не приводилась биопсия печени), в пользу НАСГ у больного говорили: исключение вирусной, алкогольной, аутоиммунной этиологии; наличие ожирения, МС; подтвержденная инсулинорезистентность; УЗИ-признаки жировой инфильтрации печени; повышение биохимических маркеров НАСГ (АСТ и АЛТ).

При УЗДГ брахиоцефальных артерий: утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий до 1,1 мм. Наличие атеросклеротической бляшки со стенозированием просвета правой общей сонной артерии на 30%.

Клинический диагноз был сформулирован следующим образом: гипертоническая болезнь II стадии, очень высокого риска. Атеросклероз аорты, коронарных, мозговых артерий. Абдоминальное ожирение. Атерогенная дислипидемия. Транзиторная гипергликемия натощак.. Неалкогольный стеатогепатит. Билиарный сладж.

Больному были даны рекомендации по снижению массы тела (модификация пищевого поведения и ходьба не менее 12 тысяч шагов в день). Назначена комбинированная антигипертензивная терапия (индапа-

мид 1,5 мг+эналаприл 10 мг/сут), аспирин 100 мг/сут, аторвастатин 10 мг/сут.

Пациент относился к группе очень высокого риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений (утолщение комплекса интима-медиа, каротидный атеросклероз, атерогенная дислипидемия, АГ, ожирение) поэтому ему была показана статинотерапия. У больного изначально имелось повышение уровней АСТ/АЛТ, однако эти значения не были повышены более чем в три раза от верхнего допустимого предела, что не являлось противопоказанием для назначения аторвастатина. Пациент ранее статины не принимал, и через 3 недели ему повторно определялись уровни АСТ, АЛТ, общего холестерина и ЛПНП.

На фоне проводимой терапии через 3 недели отмечалось снижение уровня печеночных трансаминаз АСТ – 45 ед/л, АЛТ – 38 ед/л; липидный спектр: ОХ 210 мг/дл, ЛПНП 110 мг/дл. Однако целевые уровни липидов (ОХ менее 175 мг/дл и ЛПНП менее 100 мг/дл) достигнуты не были, и доза аторвастатина была повышена до 20 мг/сут. Через 3 мес на фоне проводимой терапии отмечалось клиническое улучшение: состояние удовлетворительное, масса тела снизилась на 6 кг, объем талии уменьшился на 8 см и составил 104 см, АД 125/80 мм рт.ст. Нормализовался уровень печеночных трансаминаз: АСТ – 22 ед/л, АЛТ – 30 ед/л; липидный

спектр: ОХ – 165 мг/дл, ТГ – 150 мг/дл, ЛПВП – 36 мг/дл, ЛПНП – 90 мг/дл, глюкоза – 100 мг/дл, индекс НОМА снизился с 5,15 до 3,8.

Заключение

Можно отметить, что разумный подход к лечению тучного пациента с ССЗ и НАЖБП позволил добиться адекватного антигипертензивного эффекта и достичь целевых уровней липидов крови с параллельным улучшением функционального состояния печени. Новые данные свидетельствуют о тесном взаимодействии ССЗ и НАЖБП и необходимости применения статинов для предотвращения сердечно-сосудистых катастроф, а также о положительном воздействии статинов на течение заболеваний печени.

Безопасность статинов доказана даже при их применении в высоких дозах (за исключением симвастина), а их возможности по влиянию на этапы формирования НАЖБП многообещающи и имеют приоритетное значение в терапии больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей патологией печени.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. for the AFCAPS/ TexCAPS Research Group, (1998). Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 2001; 279: 1615–22
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHR Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
- Bertuccio P, Levi F, Lucchini F et al. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2011; 18(4): 627–634.
- Kotseva K, Wood D, Backer GD, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2009; 16:121–137.
- Susekov A., M. Zubarev, Deev AD etc. The main results of the Moscow study on statins (Moscow Statin Survey, MSS). *Serdtsse* 2006; 5 (6) :324–8 (Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце* 2006;5(6):324–8).
- Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(3):287–97.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–1592.
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788–2797
- Brown W. Safety of statins. *Current Opinion in Lipidology* 2008; 19:558–562
- Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;229(2):62–5.
- Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126(5):1287–92.
- Vasudevan A., Hamirani Y., Jones P. Safety of statins: Effects on muscle and the liver. *Cleveland clinic journal of medicine* 2005; 72(11): 665–68.
- Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):77–81C.
- Argo C., Loria P., Caldwell S., Lonardo A. Statins in Liver Disease: A Molehill, an Iceberg, or Neither? *Hepatology* 2008;48:662–669.
- Riley P, Sudarshi D, Johal M, et al. Weight loss, dietary advice and statin therapy in non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Int J Clin Pract* 2008;62(3):374–81.
- Drapkina OM, Korneeva ON. Clinical variants metabolic syndrome. Moscow: MIA; 2011. Russian (Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. Москва: МИА; 2011).
- Ivashkin V., Drapkina O., Ashikhmin Y. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *Journal of Hepatology* 2010; 52 Suppl 1: S138–S13
- Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006;44(2):466–71.
- Ekstedt M M, Franzen L E, Mathiesen U L, et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: A histopathological follow-up study. *Journal of Hepatology* 2007; 47 (1):135–14
- Kiderman A, Ben-Dov IZ, Gilkberg F, Ackerman Z. Declining frequency of liver enzyme abnormalities with statins: experience from general practice in Jerusalem. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20(10):1002–5.
- Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology* 2008;48(2):662–9.
- Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW et al. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology* 2001; 120: A544.
- Kiyici M., Gulden M., Gurel S et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713–8.
- Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004; 174: 193–6.
- Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G et al. Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 131–4.
- Gomez-Dominguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteaugado JA et al. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipidemic, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1643–7.
- Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulou M et al. Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 2006; 184: 233–4.
- Bader T, Fazili J, Madhoun M et al. Fluvastatin inhibits hepatitis C replication in humans. *Am J Gastroenterol* 2008;103(6):1383–9.
- Sezaki H, Suzuki F, Akuta N et al. An open pilot study exploring the efficacy of fluvastatin, pegylated interferon and ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1b in high viral loads. *Intervirology* 2009;52(1):43–8.
- Henderson LM, Patel S, Giordano TP. Statin therapy and serum transaminases among a cohort of HCV-infected veterans. *Dig Dis Sci* 2010;55(1):190–5.

Поступила: 12.02.2013

Принята в печать: 16.04.2013