

Метаболический синдром: проблема гепатотоксичности при лечении статинами

Драпкина О. М., Костюкевич М. В.

Клиника пропедевтики внутренних болезней 1МГМУ им. И.М. Сеченова

Абстракт

В настоящей работе описывается применение статинов у пациентов с метаболическим синдромом. Показаны различные патологии, которые увеличивают риск возникновения осложнений со стороны печени, обсуждаются пути нивелирования данных осложнений.

Metabolic syndrome: the problem of the hepatotoxicity in patients treated with statins

O.M. Drapkina, M.V. Kostyukevich

The Internal diseases propedeutical clinic of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Abstract

In this paper the use of statins in patients with metabolic syndrome is described. Various disorders that increase risk of liver-related complications are shown, and the ways to overcome them are discussed.

Согласно данным ВОЗ в настоящее время более 1 миллиарда человек на земле имеют избыточную массу тела. Среди них около 300 миллионов страдают ожирением [1]. Ожирение играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа (СД2), инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия, эндокринные нарушения, камни почек, опухоли, сердечно-сосудистые заболевания, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, тромбоз [2]. Совокупность нескольких из перечисленных выше заболеваний, возникающих одновременно, известно как метаболический синдром.

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 гипертензия 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. Kaplan 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, СД2 и гипертриглицеридемию [3]. Наконец, в 90-х годах М. Henefeld и W. Leonhardt предложили термин «метаболический синдром», получивший широкое распространение среди клиницистов.

До настоящего времени существовало 2 разных

определения метаболического синдрома (МС): первое было предложено Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ, 1998) [4], второе – US National Cholesterol Education Program (NCEP) в 2001 году. Оба определения включают в понятие МС непереносимость глюкозы, ожирение, артериальную гипертензию и дислипидемию, однако несколько различаются по количественным значениям этих критериев. В апреле 2005 года Международная Диабетическая Организация (International Diabetes Federation), основываясь на ранее данных определениях, предложила новое определение МС, согласно которому основным критерием МС является абдоминальное ожирение.

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 СД2). Впервые для оценки центрального ожирения при метаболическом синдроме было предложено рассматривать такие критерии как пол и расовая принадлежность [3].

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, то есть необходимой для преодоления инсулинорезистентности и поддер-

жания нормального транспорта глюкозы в клетки; с другой – патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих к развитию СД2, ИБС и других проявлений атеросклероза.

Согласно другой теории первичной причиной МС может служить центральное ожирение. В соответствии с одной из теорий (портально/висцеральной теории), именно ожирение, особенно абдоминальное (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 [5]. 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 свободных жирных кислот, 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 СД2.

Развитие гипергликемии вызывает увеличение синтеза и секреции инсулина β -клетками 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 СД2. 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, белков мозга – к неврологическим нарушениям. В результате формируются симптомы микро- и макроангиопатий, полинейропатий.

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, так как они образуются в организме в процессе гидролиза ЛПОНП.

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 (инсулинорезистентность, 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 M. Laclaustra и соавт. предложили теорию функциональной несостоятельности жировой ткани [6]. Основой этой теории является функциональная неспособность жировой ткани усваивать постпрандиальные липиды. Круговорот жира определяется сложным равновесием, в котором инсулин является главным, но не единственным фактором. 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 [8].

Довольно распространенным проявлением МС со стороны печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [9]. 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 [10]. НАЖБП наблюдается у одной трети всего населения и у большинства пациентов с такими метаболическими факторами риска, как ожирение и СД2.

Широко известна взаимосвязь НАЖБП с компонентами МС, например, с ожирением, гипергликемией, дислипидемией, АГ. Nagauchi et al определяют метаболический синдром как предиктор развития НАЖБП [11]. Авторы наблюдали мужчин и женщин с метаболическим синдромом 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 метаболическим синдромом в анамнезе, НАЖБП хуже подвергалась регрессии.

Полагают, что патогенез НАЖБП является сложным многофакторным процессом. Он наиболее тесно связан с висцеральным ожирением, СД2, метаболическим синдромом. Патогенетическая концепция развития НАЖБП включает переизбыток, недостаток активности, генетический фактор и инсулинорезистентность, которая является одним из главных звеньев в патогенезе НАЖБП [12]. 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 [13, 14].

Прогноз неосложненного стеатоза печени довольно благоприятный, однако неалкогольный стеатогепатит может в дальнейшем прогрессировать 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 метаболического синдрома 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 [15].

Как метаболический синдром, так и СД2 обычно сопровождается аномальным фенотипом липопротеинов, который выражается в повышенном уровне триглицеридов, низком уровне ЛПВП и накоплении ЛПОНП (так называемых атерогенных липопротеинов). В настоящее время признано, что по-

ниженный 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 и таким заболеваниям как ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда. Толщина стенки сонных артерий (интимы и меди), измеренная с помощью ультразвукографии, является важным критерием для оценки наличия атеросклероза артерий и степени его выраженности. Установлена связь между толщиной интимы и меди сонных артерий и МС, СД2 у пожилых мужчин и женщин без проявлений субклинического атеросклероза [16].

Итак, можно выделить 2 основных подхода к лечению МС: первый – нивелирование причин, лежащих в основе МС 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 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 ЛПНП на поверхности клеток и приводит к повышению клиренса и катаболизма апо-В содержащих частиц – таких как ЛПНП и ЛПОНП. Статины могут также снижать уровень липопротеинов 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% [17].

На протяжении последних 15 лет были проведены масштабные клинические исследования с целью определения антигиперлипидемической активности статинов. Было доказано, что применение липид-снижающей фармакотерапии показано пациентам с гиперхолестеринемией, которые на-

ходятся 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, аллергические реакции.

Симвастатин в настоящее время является одним из наиболее часто применяемых статинов. В результате одного из крупнейших мировых исследований – исследования по защите сердца (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 оказывает значительное снижение заболеваемости сердечно-сосудистой системы, 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 20536 человек), а также тот факт, что в отличие от других аналогичных исследований в HPS были включены пациенты не только с уже диагностированной коронарной болезнью, но также люди без коронарной болезни, страдающие цереброваскулярными нарушениями, заболеванием периферических артерий, СД2 (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. Целью этого исследования было подтвердить гипотезу о том, что снижение уровня сывороточного холестерина сокращает смертность в результате сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании принимали участие 4444 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 в сут-

ки, под контролем показателей липидного обмена у части больных ее увеличивали до 40 мг. Наблюдение за больными продолжалось в среднем около 5,4 лет. Основными результатами исследования явилось снижение под влиянием терапии симвастатином показателей общей смертности на 30%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 42%, инфаркта миокарда на 34%.

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

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 НАЖБП. Хотя клинически значимое повреждение печени при применении статинов встречается крайне редко, асимптоматическое повышение уровня ферментов печени встречается довольно часто у 1-3% пациентов. Механизмы повреждения печени при применении гиполипидемических 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, иммунно-опосредованный апоптоз клеток под действием ФНО-альфа, оксидативный стресс и внутриклеточное повреждение.

Полагают, что гепатотоксичность при приеме статинов возникает в результате лекарственных взаимодействий. Было отмечено несколько случаев развития гепатотоксичности при совместном применении симвастатина и амиодарона. Также имеются сообщения, о гепатотоксичности при при-

менении симвастатина совместно с флутамидом, 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, 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 может быть связан скорее с фармакодинамическим эффектом липид-снижающих препаратов в целом, чем самих статинов. Действительно, бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз характерно для всех гиполипидемических препаратов, включая эзетимиб, который не оказывает влияния на печеночный синтез холестерина и выделение желчи.

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.

Основываясь на данных клинических исследований, было показано, что повышение уровня трансаминаз до клинически значимых величин (в 3 раза выше верхней границы нормы) наблюдается у примерно 0,5-2% пациентов, получающих статины. Такое повышение является дозо-зависимым, и, как правило, проявляется в течение 3 месяцев с начала курса лечения. Недавно проведенный мета-анализ, включавший 49275 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. 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, так как 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 СД2, 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 НАЖБП, у которых применение статинов необходимо для первичного или вторичного предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование, проведенное Chalasani et al. [22, 23] ставило своей целью изучить случаи повреждения печени у пациентов с предсуществующими нарушениями 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 (аторвастатин, симвастатин, правастатин и флувастатин) у 342 пациентов с гиперлипидемией и повышением уровня ферментов печени, получавших статины; 1437 пациентов с гиперлипидемией, нормальным уровнем аминотрансфераз, получавших статины (контроль статинов), и 2245 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 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 поднимаемый вопрос о гепатотоксичности статинов, установлено, что острая печеночная недостаточность при применении статинов развивается крайне редко. Среди 51741 пациентов, которым была произведена пересадка

печени в США на протяжении 1990-2002 годов, зафиксировано лишь 3 случая, в которых острая печеночная недостаточность была вызвана действием статинов. В двух из этих трех случаев, печеночная недостаточность была вызвана применением церавастатина, 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.

Итак, гепатотоксичность, вызванная применением статинов, проявляется у 1-3% пациентов, характеризуется повышением уровня аминотрансфераз, асимптоматическим течением, является дозо-зависимой 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 тоже 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 статинов рекомендуется проводить функциональные тесты печени перед началом лечения, и затем при появлении каких-либо клинических симптомов. При увеличении дозы до 80 мг/сутки пациенты должны проходить дополнительные тесты непосредственно перед увеличением дозы, 3 месяца спустя, и периодически в течение последующего периода на протяжении первого года лечения.

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 риск сердечно-сосудистых заболеваний является особенно высоким, целесообразно проводить терапию, направленную также и на улучшение состояния печени.

В последние годы ряд авторов опубликовали работы 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 терапии 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 [24].

Эффект статинов на гистологию печени у пациентов с НАЖБП изучен недостаточно. Mattias и соавт. [25] 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 статины, 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 СД2 и выраженная инсулинорезистентность. Однако у данной группы пациентов отмечалось значительное снижение степени стеатоза печени, по сравнению с пациентами, не принимавших статины. И, хотя эти пациенты были в большей степени подвержены риску прогрессии фиброза печени, только у 4 пациентов, принимавших статины, стеатоз прогрессировал в фиброзную стадию. Таким образом, 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 его назначение в малых дозах (20 мг/сут) на протяжении 6 месяцев приводило к нормализации уровня ферментов печени и улучшило воспалительные процессы печени у пациентов с НАЖБП. Предварительное исследование аторвастатина также показало улучшение уровня аминотрансфераз и уровня липидов у пациентов с НАЖБП, свидетельствуя о его эффективности и безопасности [26].

Таким образом, вопрос о потенциальной гепатотоксичности статинов является очень важным, однако появляется все больше доказательств, свидетельствующих о том, что назначение статинов в стандартных терапевтических дозах у пациентов с повышенным уровнем аминотрансфераз печени не связано со значительным риском развития гепатотоксичности.

Список литературы

1. World Health Organization. *Obesity and Overweight*. 2003.
2. Schreuder T.C., Verwer B.J., van Nieuwkerk C.M., Mulder C.J. *Nonalcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment*. *World J Gastroenterol* 2008;14:2474-2486.
3. Kaplan N.M. *The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension*. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520.
4. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. *IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition*. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
5. Ezquerro E.A., Castellano Vázquez J.M., Barrero A.A. *Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes*. *Rev Esp Cardiol* 2008, 61:752-764
6. Laclaustra M., Corella D., Ordovas J.M. *Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:125-139.
7. Bergman R.N., Kim S.P., Catalano K.J. et al. *Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome*. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14 (Suppl 1):16S-19S.
8. Wisse BE. *The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity*. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2792-2800.
9. Chavez-Tapia N.C., Mendez-Sanchez N., Uribe M. *The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease*. *Ann Intern Med* 2006;144:379-380.
10. Kim H.J., Kim H.J., Lee K.E. et al. *Metabolic Significance of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Nonobese, Nondiabetic Adults*. *Arch Intern Med* 2004;164:2169-2175.
11. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. *The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease*. *Ann Intern Med* 2005;143:722-728.
12. Loria P., Lonardo A., Carulli L. et al. *Review article: the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22 Suppl 2:31-36.
13. Raszeja-Wyszomirska J., Lawniczak M., Marlicz W., Miezyńska-Kurtycz J., Milkiewicz P. *Non-alcoholic fatty liver disease--new view*. *Pol Merkur Lekarski* 2008;24:568-571.
14. Adams L.A., Angulo P. *Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease*. *Diabet Med* 2005; 22:1129-1133.
15. Kivici M., Gulen M., Gurel S., Nak S.G., Dolar E., Savci G., et al. *Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis*. *Can J Gastroenterol*. 2003, 17: 13-18.
16. Ryuichi K., Hitomi T., Nobuyuki O., Ai Inoue, Atsushi K. *Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness*. *Juornal of atherosclerosis and thrombosis* Vol. 14, No.2.
17. Lennernäs H., Fager G. *Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences*. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:403-425.
18. Heart Protection Study Collaborative Group. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial*. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
19. Chalasani N., Sidbarth S., Bhardwaj. *Lipid Lowering Agents That Cause Drug-Induced Hepatotoxicity*. *Clin Liver Dis* 2007;11:597.
20. Horsman Y., Desager J.P., Harvengt C. *Biochemical changes and morphological alterations of the liver in guinea-pigs after administration of Simvastatin/Pharmacol Toxicol* 1990;67:336-339.
21. de Denus S., Sprinler S.A., Miller K., Peterson A.M. *Statins and liver toxicity: a meta-analysis*. *Pharmacotherapy* 2004;24:584-591.
22. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J. et al. *Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity*. *Gastroenterology* 2004;126:1287-1292.
23. Chalasani N. *Statins and Hepatotoxicity: Focus on Patients With Fatty Liver*. *Hepatology* 2005;41:690-695.
24. Ahmed M.H., Byrne C.D. *Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:188-195.
25. Ekstedt M., Franzén L.E., Mathiesen U.L. et al. *Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: A histopathological follow-up study*. *J Hepatol* 2007;47:135-141.
26. Dominguez E.G., Gisbert J.P., et al. *A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver patients*. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1643-1647.