

# Безопасность статинов при лечении пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей патологией печени

Драпкина О. М., Корнеева О. Н.  
Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

## Абстракт

*В статье показана безопасность статинов в отношении развития патологии печени. Описано использование статинов у больных с неалкогольной жировой болезнью печени, а также у пациентов, страдающих ожирением. Авторы приводят данные собственного клинического наблюдения больного с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и заболеванием печени.*

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, статины

## Safety of statins in the treatment of patients with high risk of cardiovascular complications and hepatic pathology

Drapkina O.M., Korneeva O.N.  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

## Abstract

*This article shows the safety of statin's therapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease, as well as in obese patients. The authors demonstrated data own clinical observations of patients with high risk of cardiovascular disease and liver pathology.*

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, statins

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 [1-3]. Однако, в реальной клинической практике врачи нередко назначают статины в низких, недостаточно эффективных дозах пациентам с ожирением и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений из-за необоснованных страхов по поводу их влияния на функциональное состояние печени при сопутствующем неалкогольном стеатогепатите. Научно доказана безопасность статинов в отношении повреждения гепатоцитов. Активно обсуждается благотворное влияние статинов на состояние печени и их терапевтический потенциал при хронических заболеваниях печени. Выход за рамки гиполипидемических свойств за счёт множества плейотропных эффектов позволяет статинам быть универсальными средствами как для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с ожирением, так и для замедления процессов фиброза при заболеваниях печени.

Проблема назначения статинов и достижения целевых значений 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 терапия статинами, из них 8% достигают целевых значений липидов [4,5].

Статины при заболеваниях печени: союзники или противники?

В очередной раз следует привлечь внимание к безопасности статинов не только при нормально функционирующей печени, но и к благотворному влиянию статинов на гепатоциты и их возможностям при хронических заболеваниях печени.

Эпидемия ожирения привела не только к росту ССЗ, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, но и к увеличению количества пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Пациенты с ожирением имеют целый набор сочетанной патологии, принимают несколько лекарственных препаратов, в первую очередь, кардиологических, и нуждаются в применении статинов для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений [6].

Казалось бы, что диагностика и лечение НАЖБП является прерогативой узких специалистов (гастроэнтерологов, гепатологов). Однако реальная клиническая работа показывает, что занимаются данной проблемой в большинстве случаев терапевты и кардиологи. Связано это с обращением таких пациентов по поводу заболеваний, сопутствующих ожирению и метаболическому синдрому, – артериальной гипертензии, ИБС, сахарного диабета. Признаки неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) – повышение сывороточных трансаминаз (АСТ, АЛТ) и стеатоз печени – выявляются при рутинном обследовании, которое стандартно назначается врачами общей практики. По нашим данным, среди пациентов с метаболическим синдромом, госпитализированных в кардиологическое отделение, НАЖБП встречалась у 100% лиц с метаболическим синдромом, НАСГ – у 42%, при этом 88,3% страдали АГ, 52% имели атерогенную дислипидемию [7].

Результаты международных научных исследований также свидетельствуют, что более высокая смертность пациентов с НАЖБП, главным образом, обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями. НАЖБП часто связана с целым спектром заболеваний сосудов, включая эндотелиальную дисфункцию, формирование атеросклеротической бляшки. По результатам Ramilli S., НАЖБП в 1,85 раза повышает риск каротидного атеросклероза [8]. НАЖБП позиционируется как новый предиктор ССЗ независимо от других факторов риска. По данным Nataguchi M., риск ССЗ повышен в 4,12 раз (95% CI, 1.58 - 10.75,  $p=0.004$ ) у больных НАЖБП по сравнению с лицами без таковой [9].

С другой стороны, пациенты с метаболическим синдромом и НАЖБП характеризуются высоким потенциалом прогрессирования болезни с развитием фиброза и цирроза печени. Практически все составляющие МС служат предикторами развития фиброза печени при НАСГ: индекс массы тела более  $32 \text{ кг/м}^2$ , наличие артериальной гипертензии, повышение уровня С-пептида, гипертриглицеридемия [10-12]. Лечение 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, тромбогенез [13].

Большое значение для пациентов с хроническими заболеваниями печени, такими как НАЖБП, приобретают новые молекулярные механизмы действия статинов, которые могут объяснять их потенциальный антифибротический эффект. По данным Argo C.K., статины влияют на метаболизм гена sonic hedgehog (sHh), который, в свою очередь, влияет на строение тела, прогрессирование фиброза и репаративные механизмы. Результаты исследований на грызунах показали, что прямое ингибирование белков гена sHh снижает прирост массы тела, обусловленный диетическими

привычками. Продемонстрирована роль sHh, как жизнеобеспечивающего аутокринного фактора для звездчатых клеток печени, а также его возможное участие в патогенезе цирроза печени [14].

Недавно проведенные клинические исследования внесли дополнительный вклад в поддержку безопасности применения статинов у пациентов с НАЖБП. По данным Ekstedt M., у пациентов с НАЖБП, принимавших статины, отмечалось достоверно более выраженное снижение стеатоза печени, подтвержденное гистологически, в сравнении с больными НАЖБП, не получавшими статины [15].

### Приоритетная роль аторвастатина при НАЖБП

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 течение НАЖБП, то чаще всего использовался именно аторвастатин. Причем отмечалось не только нормализация уровней АСТ/АЛТ, но и улучшение гистологических характеристик НАЖБП в виде снижения воспаления, стеатоза и фиброза (таблица 1).

Заслуживают внимания результаты клинического рандомизированного плацебо-контролируемого исследования «Atorvastatin and Antioxidants for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The St Francis Heart Study Randomized Clinical Trial», опубликованного в сентябре 2011 года. Цель исследования показать эффективность Аторвастатина при лечении НАЖБП. Обследованы 1005 пациентов от 50 до 70 лет, 455 пациентам проведена компьютерная томография брюшной полости, у 80 больных выявлена НАЖБП. Пациенты с НАЖБП по сравнению с участниками с нормальной печенью чаще страдали ожирением (ИМТ  $32,9 \text{ кг/м}^2$  против  $29,3 \text{ кг/м}^2$ ,  $p=0,0000$ ), чаще имели АГ (46,3% против 26,3%,  $p=0,004$ ), более высокие цифры АД ( $140,1$  и  $81,4$  мм рт. ст. против  $135,0$  и  $78,1$  мм рт. ст.,  $p=0,04$ ), низкие параметры ЛПВП, более выраженную гипертриглицеридемию ( $p=0,0005$ ).

Группу лечения составили 80 участников: 44 пациента получали аторвастатин 20 мг + витамин С 1 г + витамин Е 1000 МЕ, 36 пациентов получали плацебо. Наблюдение продолжалось в среднем 3,6 года. Лечение аторвастатином в комбинации с витаминами через 4 года привело к значимому 70% уменьшению НАЖБП против 34% в группе плацебо (OR=0.29,  $P<0.001$ ). У трех пациентов от-

Таблица 1. Клинические исследования по применению статинов при НАЖБП.

Авторы	Число участников	Дизайн исследования	Диагноз	Терапия	Доза	Влияние на АСТ/АЛТ	Гистологическое улучшение	Визуализация
Horlander et al. [16]	7	Открытое	НАСГ	Аторвастатин	Различная	Улучшение	Снижение воспаления, стеатоза и фиброза	Не изучалась
Kiyici et al. [17]	27	Открытое	НАСГ	Аторвастатин	10 мг	Улучшение	Не изучалось	Улучшение при КТ
Rallidis et al. [18]	5	Открытое	НАСГ	Правастатин	20 мг	Улучшение	Снижение воспаления, стеатоза и фиброза	Не изучалась
Hatzitolios et al. [19]	28	Открытое	НАЖБП	Аторвастатин	20 мг	Улучшение	Не изучалось	Улучшение при УЗИ
Gomez-Dominguez et al. [20]	22	Открытое	НАЖБП	Аторвастатин	Различная	Улучшение	Не изучалось	УЗИ: без изменений
Antonopoulos et al. [21]	23	Открытое	НАЖБП	Розувастатин	10 мг	Улучшение	Не изучалось	Не изучалась

мечалось повышение уровней сывороточных трансаминаз более 2 норм через 2 года наблюдения. К концу исследования (через 4 года) ни у одного из участников не фиксировались повышенные уровни АСТ/АЛТ, что указывало на отсутствие гепатотоксичности аторвастатина. Примечательно то, что пациенты с НАЖБП и без дислипидемии (уровень холестерина менее 200 мг/дл и триглицеридов менее 150 мг/дл) также имели преимущества в снижении стеатоза печени на фоне терапии аторвастатином [22].

Безопасность применения высоких доз аторвастатина доказана на российской выборке больных ИБС и дислипидемией в исследовании АТЛАНТИКА (2008), в котором было показано, что фиксированная доза аторвастатина (10 мг) снижала уровень ХС-ЛПНП на 31,1%. В группе титрования дозы от 20 до 80 мг ХС-ЛПНП снизился на 38,6%, в контрольной группе (другие статины) – на 24,8%. Большинство больных (73%) в группе титрования дозы достигло целевого уровня ХС-ЛПНП, в то время как в группе контроля лишь 39%. Общее число нежелательных явлений составило 0,5% в группе обычной терапии; 4,1% в группе лечения стабильной дозой аторвастатина 10 мг/сут и 1,9% в группе титрования доз аторвастатина. Среднее число побочных эффектов достигло 2,1%. Частота серьезных нежелательных явлений, которые могли быть связаны с проводимым лечением, составила 1,8% в группе лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут и 0,5% в группе увеличения доз аторвастатина. Значимых различий по динамике активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ), а также КФК и побочных эффектов в виде миопатии за весь период наблюдения выявлено не было. Ни одного случая клинически выраженной миопатии на протяжении всего исследования зарегистрировано не было. Исследование АТЛАНТИКА доказало, что аторва-

статин даже в высокой дозе является безопасным и хорошо переносится. Наиболее серьезные побочные эффекты, связанные с использованием аторвастатина (миопатии и рабдомиолиз), в ходе данного исследования не возникали [23].

Таким образом, терапия аторвастатином у больных с метаболическим синдромом 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.

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

### Клиническое наблюдение

*Больной Ф., 48 лет, поступил в отделение кардиологии клиники пропедевтики внутренних болезней с жалобами на повышение АД и тяжесть в правом подреберье. Из анамнеза известно, что АД повышено в течение 5 лет; регулярно пациент не лечился.*

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

*При осмотре состояние удовлетворительное, имеется абдоминальное ожирение (ИМТ 3 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии 112 см). Ритм сердца синусовый 78 в мин, АД 160/100 мм рт. ст. Печень на 2 см ниже края реберной дуги по срединно-ключичной линии.*

Имеются признаки атерогенной дислипидемии: ТГ 303 мг/дл (3,4 ммоль/л), ХСЛПНП 140 мг/дл (3,6 ммоль/л), ХСЛПВП 28 мг/дл (0,7 ммоль/л), общий ХС 245 мг/дл (6,3 ммоль/л). Уровень глюкозы 111 мг/дл (6,2 ммоль/л). 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 транзиторной гипергликемии натощак.

Кроме того, отмечалось умеренное повышение сывороточных трансаминаз: АЛТ 60 ед/л, АСТ 45 ед/л. НСVAb и НBSAg не обнаружены. С высокой степенью вероятности повышение АСТ, АЛТ у больного с ожирением указывало на неалкогольный стеатогепатит.

Таким образом, у больного Ф. отмечалось наличие метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, 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, что подтверждало наличие инсулинорезистентности.

При ЭХОКГ выявлены признаки умеренной гипертрофии ЛЖ (ЗСЛЖ 1,1 см, МЖП 1,2 см, индекс массы миокарда ЛЖ=135 г/м<sup>2</sup>) и диастолической дисфункции миокарда 1 типа (Е/А=0,68, Е/е=10). фракция выброса 65%.

При суточном мониторинговании АД выявлена гипертоническая нагрузка в дневные и ночные часы, более выражена по диастолическому АД.

По данным УЗИ брюшной полости – признаки жировой инфильтрации печени, явления билиарного сладжа. Несмотря на отсутствие морфологической верификации диагноза, можно предполагать наличие НАСГ (исключение вирусной, алкогольной, аутоиммунной этиологии; наличие ожирения, метаболического синдрома, инсулинорезистентность,

УЗИ-признаков жировой инфильтрации печени, повышение АСТ и АЛТ).

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

Клинический диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, высокого риска. Атеросклероз аорты, коронарных, мозговых артерий. Абдоминальное ожирение. Атерогенная дислипидемия. Транзиторная гипергликемия натощак. Неалкогольный стеатогепатит.

Больному рекомендовано снижение массы тела (диета и дозированная ходьба), лечение препаратами индапамид 1,5 мг, эналаприл 10 мг, аспирин 100 мг, аторвастатин 10 мг в сутки.

Пациент относится к группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, поэтому ему показана терапия статинами. 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.

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

#### Список литературы.

1. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels. *JAMA* 1998;279:1615-1622.
2. 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.
3. Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, et al. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:627-634.
4. 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. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121-137.
5. Сусеков АВ, Зубарева МЮ, Деев АД, и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам. *Сердце* 2006;5(6):324-8.
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. Москва, МИА, 2011. - С.209.
7. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Павлов Ч.С., и др. Неалкогольный стеатогепатит при метаболическом синдроме. *Consilium medicum (приложение Гастроэнтерология)* 2007;2:18-21.
8. Ramilli S, Pretolani S, Muscari A, et al. Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:4770-4774.

9. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1579-1584.
10. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-1362.
11. Dixon JB, Bhatbal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese patients. *Gastroenterol* 2001;121:91-100.
12. Ratziu V, Giral P, Charlotte F. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterol* 2000;118:1117-1123.
13. Бритов АН, Гомазков ОА. Биохимический, структурный и клинический анализ плейотропных эффектов статинов. *Кардиоваскул Тер Профил* 2009;5:92-102.
14. Argo CK, Loria P, Caldwell SH, et al. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology* 2008;48:662-669.
15. Ekstedt MM, Franzen LE, Mathiesen UL, 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.
16. Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW, et al. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterol* 2001;120:A544.
17. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003;17:713-718.
18. Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004;174:193-196.
19. 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;23:131-134.
20. Gomez-Dominguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, et al. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemic, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1643-1647.
21. Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulou M, et al. Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 2006;184:233-234.
22. Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. Atorvastatin and Antioxidants for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The St Francis Heart Study Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:71-77.
23. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., и др. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. *Кардиология* 2008;11:4-13.