



Н.Б. Губергриц¹, Н.В. Ларева²

¹ Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

² ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Статины в гепатологии: «царевна-лягушка» или «жаба»?

Ключевые слова

Статины, печень, статиновый гепатит, частота, патогенез, лечение.

*В жизни как в сказке: вначале лягушка строит из себя царевну,
а потом часто превращается в жабу.*

М. Мамчиц

Прежде всего мы должны пояснить несколько необычное название статьи и выбранный нами эпиграф. Мы проанализировали многочисленные данные литературы, чтобы выяснить, являются ли статины препаратами одновременно с доминирующими положительными (в отношении лечения атеросклероза) и слабо выраженными (в отношении развития статинового гепатита) эффектами («царевна-лягушка») или же значительно доминирует отрицательное влияние на печень («жаба»).

Мы хотим разобраться сами и дать ответ врачам на вопросы: «Стоит ли бояться статинового гепатита?», «Что важнее: эффективное лечение атеросклероза или опасность статинового гепатита?», «Что делать, если развился статиновый гепатит?».

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности во всем мире. Если в 1900 г. на долю ССЗ приходилось менее 10 % случаев смерти, то в 2000 г., по данным ВОЗ, именно ССЗ стали основной причиной смерти. В 1996 г. в мире от ССЗ умерли 15 млн человек. К 2020 г., по прогнозам экспертов, этот показатель составит 25 млн человек [1, 13, 23, 24].

ССЗ занимают первое место и в структуре смертности населения Украины (62,5 %), причем в большинстве случаев основой их патогенеза является атеросклеротическое поражение кровеносных сосудов, которое вызывает в 66,6 % слу-

чаев развитие ишемической болезни сердца (ИБС), а в 21,5 % — цереброваскулярные заболевания. В Украине в течение 2005 г. только среди обратившихся за медицинской помощью зарегистрировано более 7,9 млн пациентов с ИБС, из них доля больных со стенокардией составила около 36 % [19, 21, 23, 24].

Экспериментальные, эпидемиологические и клинические исследования, проведенные за последние 50 лет, выявили тесную связь между нарушением липидного спектра (дислипидемиями) и развитием атеросклероза. По данным ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско НАМН Украины», в украинской популяции повышение уровня общего холестерина (ХС) среди лиц трудоспособного возраста отмечается в среднем в 50 % случаев [21].

На сегодняшний день установлена прямая корреляционная связь между заболеваемостью и смертностью от ИБС, с одной стороны, и уровнем ХС в крови, с другой, а гиперхолестеринемия, наряду с курением, ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и возрастом, является предиктором развития атеросклероза и его осложнений [10, 21].

Разработка и внедрение в клиническую практику в конце 1980-х ингибиторов синтеза ХС — статинов — позволили существенно повлиять на высокий показатель смертности от ССЗ. В Европе назначение статинов за последнее десятилетие возросло с 32,2 до 88,8 %, однако частота дос-

тижения целевых уровней ХС остается на уровне 40 % [1, 13].

В понятие «целевых» уровней показателей липидного профиля крови включены такие их диапазоны, которые ассоциированы с минимальными уровнями заболеваемости и смертности в когорте, наблюдаемыми в течение нескольких десятилетий [13].

Целевые уровни показателей липидного профиля крови зависят от группы сердечно-сосудистого риска, к которой относится больной. Сердечно-сосудистый риск — это вероятность ССЗ или смерти при продолжающемся действии факторов риска. К категории очень высокого риска относятся больные с острым коронарным синдромом; пациенты, перенесшие реконструктивные операции на сосудах сердца, церебральных и периферических сосудах; больные с наличием нескольких факторов риска, у которых по таблице SCORE суммарный риск смерти от ССЗ выше 10 % [13, 21].

К категории высокого риска относят больных с любыми (неострыми) клиническими проявлениями ИБС или ее эквивалентами по риску (клинически выраженным атеросклерозом сонных или периферических артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, сахарным диабетом 2 типа с микроальбуминурией); лиц без ИБС и ее эквивалентов, но имеющих несколько факторов риска, у которых при оценке по таблице SCORE суммарный риск смерти от ССЗ составляет 5–9 % [13, 21].

Показано, что снижение ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 1 % уменьшает риск ССЗ на 1 %, а повышение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 1 % уменьшает риск ССЗ на 3 % [55, 88].

Целевые уровни разработаны для общего ХС и ХС ЛПНП. Для пациентов очень высокого и высокого риска целевые уровни ХС ЛПНП согласно международным и национальным (российским и украинским) рекомендациям постоянно снижают. Так, для группы очень высокого риска в 1988 г. целевой показатель ХС ЛПНП составлял 3,4 ммоль/л, в 1993 г. — 3,0 ммоль/л, в 2001 г. — 2,6 ммоль/л, в 2004 г. — 1,8 ммоль/л. Для пациентов высокого риска в 1994 г. показатель ХС ЛПНП — 3,4 ммоль/л, в 1998 г. — 3,0 ммоль/л, в 2003 г. — 2,5 ммоль/л [48, 56, 67, 76].

Золотым стандартом липидоснижающей терапии, позволяющей достичь этих целевых уровней, является лечение статинами.

Разработка статинов связана с открытием в 1976 г. грибкового метаболита, обладающего способностью подавлять активность ГМГ-КоА-редуктазы, — компактина. В 1986 г. Браун и Гольд-

штейн создали аналог компактина — мевинолин, который стал прообразом первого статина — ловастатина, который в 1987 г. был зарегистрирован как лекарственное средство. Параллельно изучали возможности применения компактина в лечебной практике, и после его микробной трансформации был предложен препарат правастатин. Дальнейшие исследования ловастатина способствовали созданию нового препарата — симвастатина, отличающегося от ловастатина наличием метильной группы. Главное отличие между первыми статинами заключается в том, что ловастатин и симвастатин — это липофильные препараты, а правастатин — гидрофильный. Все три препарата являются продуктами жизнедеятельности белков, а следовательно, им присущи аллергические реакции. В дальнейшем были разработаны синтетические статины: флувастатин, церивастатин, аторвастатин, розувастатин, достоинством которых является отсутствие аллергических реакций. Однако эти препараты отличаются значительно более продолжительным периодом полувыведения, большей концентрацией препарата в крови и более высоким риском побочных эффектов [7, 18, 26].

Фермент ГМГ-КоА-редуктаза катализирует синтез ХС. Механизм действия статинов заключается в том, что они похожи по химической структуре на этот фермент (наличие дигидроксигептаеновой связи). Сродство этой дигидроксигептаеновой части в тысячи раз превосходит сродство натурального субстрата ГМГ-КоА, поскольку аффинность статинов к ГМГ-КоА-редуктазе имеет наномолярный порядок, а естественная ГМГ-КоА-редуктаза проявляет аффинность на микромолекулярном уровне. Таким образом блокируется доступ естественного субстрата к ферменту, а также синтез ХС в печени, уровень ХС в крови снижается [12].

В результате снижения внутриклеточного содержания ХС печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛПНП на своей поверхности. Рецепторы «распознают», связывают и выводят из кровотока частицы ЛПНП и, таким образом, снижают концентрацию ХС в крови. Наряду с гиполипидемическим действием, статины обладают плеiotропными эффектами. В частности, они улучшают функцию эндотелия, снижают уровень С-реактивного протеина — маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке, подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. По мнению многих исследователей, плеiotропные эффекты статинов не связаны с их гиполипидемическим действием. Мевалонат являет-

ся основным метаболитом для синтеза не только ХС, но и изопреноидных промежуточных соединений. Эти молекулы участвуют в активации и внутриклеточном транспорте белков Rho и Ras, которые, в свою очередь, являются ключевыми для пролиферации, дифференциации клеток, в том числе гладкомышечных клеток и клеток иммунной системы [3, 13].

Статины наиболее эффективно снижают уровень ХС ЛПНП. В зависимости от дозы при гиперлипидемии ПА—ПБ типа статины снижают уровень этого липопротеида до 65 %. Действие статинов на уровень ХС ЛПНП является дозозависимым. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6 % («правило шести процентов»). Статины в незначительной степени влияют на уровни триглицеридов и ХС ЛПВП. Как правило, они снижают уровень триглицеридов на 10–15 % и повышают уровень ХС ЛПВП на 8–10 % [13].

Для достижения все более низких целевых уровней ХС ЛПНП, указанных выше, безусловно, необходима эскалация дозы статинов. При этом возникает вопрос о безопасности такого лечения.

Побочные эффекты терапии статинами включают изменения со стороны нервной системы (бессонница, головная боль, астенический синдром), мышц (миопатия, рабдомиолиз), почек (протеинурия, гематурия, почечная недостаточность), пищеварительного тракта (тошнота, боли в животе, нарушение стула, метеоризм), печени (лекарственный гепатит), аллергические реакции, тромбоцитопению [49].

Выделяют целый ряд факторов риска развития побочных эффектов статинов: высокая доза, одновременное назначение других лекарств, небольшая масса тела, хирургическое вмешательство, инфекция, физическая нагрузка, возраст старше 65 лет, монголоидная раса, женский пол, дисфункция печени и почек, употребление алкоголя, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, тиреоидная дисфункция, гиперкалиемия, миопатия, повышение уровня креатинфосфокиназы в анамнезе, генетические мутации, ассоциированные с митохондриальной дисфункцией [81].

Патогенез статинowego гепатита требует дальнейшего изучения. Вероятно, имеет значение тот факт, что почти все статины (за исключением правастатина) трансформируются в печени микросомальными цитохромами CYP P450. При приеме параллельно со статином других препаратов возможны перегрузка системы цитохрома CYP P450, нарушение метаболизма лекарствен-

ных средств и развитие гепатита [12, 14, 30, 68]. Правастатин метаболизируется в цитозоле гепатоцитов сульфатионом [12, 14].

Согласно одной из гипотез патогенеза статинowego гепатита изменение липидных компонентов мембран гепатоцитов приводит к повышению проницаемости этих мембран и «утечке» ферментов [85].

В той или иной мере в патогенез статинowego гепатита вовлечены различные молекулярные механизмы, которые участвуют в развитии лекарственных гепатитов: активация перекисного окисления липидов, денатурация белков, истощение запасов АТФ, нарушение функции митохондрий, образование гаптеннов, связывание фрагментов препаратов с ядерными и цитоплазматическими молекулами, блокада транспортной РНК, связывание с мембранными рецепторами, нарушение гомеостаза кальция, нарушение цитоскелета гепатоцитов [5, 22].

Данные литературы о морфологическом субстрате статинowego гепатита разноречивы. В большинстве случаев при статиновом гепатите наблюдается бессимптомное повышение активности трансаминаз (как правило, в первые 12 нед терапии), не коррелирующее с гистопатологическими изменениями печени [53, 87]. По мнению других авторов, клинически значимые токсические повреждения печени при приеме статинов возникают крайне редко; морфологически могут иметь место гепатит, холестаз или их сочетание, возникающие по механизму идиосинкразии или иммуноаллергического повреждения. Описаны единичные случаи аутоиммунного гепатита различной активности, спровоцированного приемом статинов [32].

Подробное изучение гистологических изменений печени у больных с дислипидемией на фоне лечения статинами провели Л.Б. Лазебник и Л.А. Звенигородская (2009) [20]. У 62,9 % больных на 12-й неделе лечения выявлено изменение проб печени. При морфологическом исследовании обнаружены изменения: выраженный стеатоз гепатоцитов, наличие воспалительного компонента и разрастание соединительной ткани. Активность воспалительного процесса у больных с атерогенной дислипидемией на фоне терапии статинами была более высокой, воспалительные изменения были представлены как формированием внутридольковых инфильтратов, так и умеренным портальным воспалением. Также выявлено усиление и изменение локализации фиброза, наряду с перигепатоцеллюлярным фиброзом, выявлявшимся у всех больных с дислипидемией, чаще встречался перипортальный и портальный фиброз. Выраженность стеатоза печени при при-

еме статинов несколько снижалась. Достоверно чаще у таких больных выявлялись поражения мелких структур билиарного тракта (пролиферация дуктул, перидуктулярный фиброз). У всех больных, принимавших статины, выявлен полиморфизм ядер. Наблюдалось также снижение процентного содержания крупных ядер и деформированных ядер меньше 1 [20].

Данные о повышении активности АЛТ и АСТ при лечении статинами противоречивы. Частота такого повышения при использовании начальных и средних доз не превышает 1 %. Этот показатель повышается до 2–3 % при использовании любого статина в дозе 80 мг/сут. Результаты анализа данных 180 тыс. больных, которые были включены в 21 крупное клиническое испытание статинов длительностью в среднем около 3 лет, свидетельствуют о том, что частота повышения биохимических показателей функции печени в 3 раза и более по сравнению с верхней границей нормы составляла 300 случаев на 100 человеко-лет, а при учете результатов двух последовательных анализов снижалась до 100 случаев на 100 тыс. человеко-лет (частота повышения уровня печеночных проб в группах плацебо составляла 200 и 40 случаев на 100 тыс. человеко-лет соответственно). Обычно такое повышение бывает преходящим и исчезает самостоятельно даже в тех случаях, когда применение статинов продолжается без уменьшения дозы. Хотя существует зависимость между повышением активности трансаминаз и дозой препарата, результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что это повышение не связано со степенью повышения уровня ХС ЛПНП за счет применения статина. Данные, полученные при оценке результатов применения статинов у 23 тыс. больных, наблюдавшихся в условиях «реальной клинической практики» в организациях по поддержанию здоровья, показывают, что только в 17 из 62 случаев значительного повышения активности АЛТ его связывали с применением статина, в 13 из них объясняли повышение возможными взаимодействиями лекарственных средств. В остальных случаях имели место заболевания сердца, сахарный диабет или их сочетание. В 1 из 17 случаев повышение активности АЛТ отмечено у женщины в возрасте 71 год при использовании аторвастатина в самой высокой продаваемой дозе (по 80 мг/сут) [49].

По данным W. Marz и соавт. (1999), частота повышения активности трансаминаз при приеме 10 мг аторвастатина или 10–40 мг симвастатина не превышает 0,5 % [74].

J.C. La Rosa и соавт. (2005) обнаружили повышение трансаминаз в 0,2 % случаев при назначе-

нии 10 мг аторвастатина и в 1,2 % случаев при назначении 80 мг аторвастатина [60]. По данным других авторов, частота увеличения активности трансаминаз при аналогичной терапии составляла 0,1 и 0,6 % соответственно (при приеме плацебо — 0,2 %) [37].

L.S. Zhang и соавт. (2011) обследовали 481 больного с ишемическим инсультом, которые принимали статины. Повышение активности трансаминаз относительно нормы не более чем в 3 раза выявлено в 2,3 %, а более чем в 3 раза — в 2,1 % случаев [46].

В исследовании A.T. McAfee и соавт. (2006) выявлено, что частота повышения активности АЛТ и АСТ при лечении 5 мг розувастатина составляла 0,5 %, 10 мг розувастатина — 0,1 %, 20 мг розувастатина — 0,1 %, 40 мг розувастатина — 0,3 % [38].

Такие данные свидетельствуют о том, что выраженное и стойкое повышение уровня печеночных ферментов в крови возникает редко и может быть обусловлено взаимодействием лекарственных средств, а также наличием сопутствующих заболеваний или применением самой высокой дозы статина [49].

В то же время Л.Б. Лазебник и соавт. (2009) обнаруживали изменения биохимических проб печени на 12-й неделе терапии статинами значительно чаще, чем указанные выше авторы, — в 62,9 % случаев [20]. Например, при лечении ловастатином повышение уровня АЛТ в 2 раза по сравнению с нормой выявлено в 41,9 % случаев, в 3 раза — в 19,3 %; АСТ в 2 раза — в 35,5 %, в 3 раза — в 16,1 %; гамма-глутамилтранспептидазы в 3–4 раза — в 58,0 %; щелочной фосфатазы в 2 раза — в 9,7 %; общего билирубина — в 22,3 % случаев [20].

В 70 % случаев уровень трансаминаз спонтанно нормализуется, даже если терапия статинами продолжается [44].

Экспертная группа гепатологов, которая оценивала побочное действие статинов на печень, не смогла установить связь между изменением активности трансаминаз и случаями развития подтвержденной печеночной недостаточности. Был сделан вывод о том, что изолированное повышение уровня трансаминаз не связано с острым или хроническим повреждением печени [49].

Сообщалось о нескольких случаях развития печеночной недостаточности при использовании статинов. В базе данных Системы сообщений о побочных эффектах (AERS) с 1999 г. содержится информация о развитии 1 случая печеночной недостаточности на 1 млн назначений статинов и о такой же распространенности (1 случай на 1 млн. человек) печеночной недостаточности у лиц, не принимающих статины. Более того, только

1 больной из 51 741, которым в период с 1990 по 2002 г. была выполнена трансплантация печени, принимал статины [49].

По мнению других авторов, частота развития острой печеночной недостаточности на фоне приема статинов составляет 1 случай на 114 тыс. пациенто-лет приема препаратов и сопоставима с таковой в общей популяции [40, 77].

О необходимости контроля биохимических показателей, отражающих состояние печени, свидетельствуют прежде всего жалобы пациентов. Эти жалобы неспецифичны: желтуха, зуд, расстройства сна, нарушение концентрации внимания [90]. Л.Б. Лазебник и соавт. (2009) отмечают, что на фоне лечения статинами у 40,7 % больных появились жалобы, связанные с приемом препарата. Кроме неспецифических жалоб на астению, дискомфорт в правом подреберье, диспепсию выявлялись также специфические — миалгические боли, больше в икроножных мышцах, нарушение сна, аллергические реакции. При сравнении частоты различных клинических симптомов при лечении ловастатином или симвастатином не выявлено достоверных различий [20].

Национальной ассоциацией липидологов США была создана рабочая группа по безопасному использованию статинов. Эта группа сформулировала следующие рекомендации [49]:

- во время обычного общего обследования больных, включая тех, кто уже принимает статины, желательно оценивать уровень печеночных трансаминаз. Если получены патологические результаты анализов, необходимо провести дополнительное обследование для выяснения их причины;
- до тех пор, пока не будет изменена информация по применению статинов, одобренная FDA, считается целесообразным определять уровень трансаминаз до начала лечения, через 12 нед после начала терапии, после увеличения дозы препарата и затем периодически. Однако необходимость периодической оценки биохимических показателей функции печени не доказана и имеется необходимость в изменении существующих рекомендаций FDA;
- врачи должны настороженно относиться к сообщениям больных, принимающих статины, о появлении желтухи, общего недомогания, повышенной утомляемости, сонливости и связанных с ними симптомов, которые могут быть признаком возможного токсического влияния терапии на печень. Проявления токсического влияния на печень включают желтуху, увеличение размера печени, повышение уровня непрямого билирубина и удлинение протромбинового времени (в

более высокой степени, чем повышение уровня печеночных трансаминаз);

- наиболее информативным биохимическим показателем для выявления клинически значимого повреждения печени считается уровень фракций билирубина, который в отсутствие обструкции желчевыводящих путей служит более точным прогностическим фактором повреждения печени по сравнению с изолированным повышением уровня аминотрансфераз;
- при выявлении врачом признаков клинически значимого повреждения печени у больных, принимающих статины, терапия ими должна быть прекращена. Следует предпринять попытки установить причины повреждения печени, при наличии показаний больной должен быть направлен на консультацию к гастроэнтерологу или гепатологу;
- при изолированном повышении уровня трансаминаз в 1–3 раза по сравнению с верхней границей нормы в отсутствие клинических проявлений нет необходимости в прекращении приема статинов;
- при изолированном повышении уровня трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы при обычном обследовании больного, которому назначаются статины, анализ должен быть повторен, и в случае сохранения повышенного уровня печеночных ферментов следует исключить другую причину такого повышения. При этом в зависимости от клинических данных следует учитывать возможность продолжения приема статинов, снижения его дозы или прекращения терапии;
- по мнению экспертов по оценке побочного действия статинов на печень, применение этой группы препаратов безопасно у больных с компенсированными циррозами печени, хроническими заболеваниями печени, жировым гепатозом неалкогольного генеза или неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Предложены и другие подходы к контролю безопасности статинов, в частности, алгоритм Yu-Wei Chen и соавт. [36] (рис. 1).

На практике следует также учесть данные R. Vuppalanchi и соавт. (2005) о том, что у больных с исходно повышенными уровнями трансаминаз нет значительных отличий в частоте их повышения через год между получавшими и не получавшими ловастатины [90].

Еще один аспект взаимоотношений статинов с печенью — возможность их применения для лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и некоторых других заболеваний. Достаточно много данных накоплено о применении статинов при ЖКБ [11]. Так, у пациента с гиперхолестери-



Рис. 1. Алгоритм контроля безопасности применения статинов (по Yu-Wei Chen et al., 2007 [36])

немией и большим холестериновым желчным конкрементом после терапии правастатином в дозе 40 мг/сут в течение 3 мес камень полностью растворился [12, 86].

При лечении больного ЖКБ симвастатином в дозе 20 мг/сут в течение 6 мес в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (УДКХ) в дозе 750 мг/сут произошло растворение 20 камней желчного пузыря диаметром 3 мм [12, 34]. Комбинация ловастатина с УДКХ вызвала ускорение литолиза на 56 % [12, 64]. В экспериментальной модели холестериновых желчных конкрементов введение ловастатина в течение 10 нед в средней терапевтической дозе привело к общему снижению литогенности и печеночной, и пузырной желчи на 79 % по сравнению с плацебо. Это, по мнению авторов, доказывает, что монотерапия ловастатином может способствовать растворению желчных конкрементов у людей [12, 63].

Опубликованы также негативные результаты лечения ЖКБ статинами [12, 71]. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании было доказано отсутствие эффекта на все показатели литогенности желчи (уровень ХС, желчных кислот, фосфолипидов, индекс насыщения желчи ХС и время нуклеации) *in vivo* при приеме большими ЖКБ 40 мг правастатина в течение 3 нед [12, 43].

Н. Jaeger и соавт. (2000) провели экспериментальное исследование. В изолированной печени крысы, перфузируемой в течение 7 дней 0,1 % раствором правастатина, отмечено повышение билиарной секреции фосфолипидов, но не секреции аполипопротеина А-I. Таким образом, фосфолипиды солюбилизируют ХС в желчи, но аполипопротеин А-I является антинуклеующим фактором, и дисбаланс между этими показателями может привести к увеличению литогенности желчи [12, 61].

По данным другого рандомизированного исследования, при приеме симвастатина в дозе

20 мг/сут в течение 6 мес в комбинации с УДКХ в дозе 750 мг/сут не выявлено увеличения скорости исчезновения фрагментов камней у пациентов с единичными холестериновыми желчными камнями после ударно-волновой литотрипсии [12, 79].

Предпринимаются попытки комбинировать у больных ЖКБ статины с растительными гепатопротекторами, например, с «Хофитолом» [12, 16].

Существует много «точек приложения» для статинов при НАЖБП, в том числе при НАСГ, в частности взаимодействие статинов с основными факторами, включенными в липидный метаболизм, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR), адипонектином, провоспалительными агентами — ФНО- α , ИЛ-6 и др. [12, 83].

С.К. Argo и соавт. (2008) считают, что уменьшение жировой дистрофии печени при лечении статинами связано с коррекцией липидных нарушений как причины НАЖБП, уменьшением доставки свободных жирных кислот в печень и влиянием на сигнальную систему инсулина через изменение обмена адипонектина [83]. Те же авторы показали, что статины у пациентов с НАЖБП и повышенным уровнем С-реактивного белка оказывают более выраженное позитивное влияние при атеросклерозе; статины могут уменьшать портальную гипертензию путем влияния на метаболизм оксида азота; статины способствуют снижению в крови уровня провоспалительных агентов (см. выше) [83].

На фоне терапии статинами возможно улучшение гистологической картины печени при НАСГ [84].

В пилотном исследовании показан положительный эффект аторвастатина на стеатоз и фиброз печени при НАСГ [12, 54, 89].

Симвастатин также обладает защитным действием на клетки печени, увеличивая активность nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2

(Nrf2) в гепатоцитах, контролирующего экспрессию множества протективных генов в ответ на оксидативный стресс [12, 78]. Поэтому статины были предложены для лечения больных НАЖБП, в том числе НАСГ [12, 89].

Однако имеются данные о неэффективности статинов и даже об ухудшении течения НАЖБП при их применении. Ретроспективное исследование показало, что гистологические изменения печени в течение 16 лет при НАЖБП при лечении статинами и без них сопоставимы [84].

В пилотном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании при лечении симвастином в течение 1 года не отмечено изменения уровня трансаминаз, печеночного стеатоза, воспалительной активности и стадии фиброза у больных НАСГ [12, 70].

По всей вероятности, несмотря на оксидативный стресс, выявляемый при НАСГ, положительный эффект на состояние печени реализуется не через Nrf2-опосредованный механизм. Напротив, многие авторы приводят клинические наблюдения, где увеличение дозы статина ведет к прогрессированию НАЖБП, что, в свою очередь, является одной из причин увеличения атерогенной дислипидемии, а также к развитию НАСГ. Такой замкнутый круг обуславливает низкую эффективность стандартной терапии статинами, а сохраняющийся высокий риск ССЗ обуславливает необходимость увеличения дозы статина. Последнее чревато развитием лекарственного гепатита с повышением уровня трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза и более. В связи с этим побочным действием статинов возникла необходимость в проведении более безопасной гиполлипидемической терапии (рис. 2) [12, 25].

Для разрешения указанных противоречий в вопросе об эффективности статинов при НАЖБП в 2010–2011 гг. проведены два исследования.

Первое из них — открытое проспективное рандомизированное исследование GREACE (GREek Atorvastatin and Coronary Heart Disease evaluation). В него вошли 1600 больных ИБС младше 75 лет; показатель ЛПНП в крови составлял 2,6 ммоль/л и более. У 437 больных выявлено умеренное повышение активности трансаминаз. Эти пациенты были распределены на две группы: больные 1-й группы ($n = 227$) получали аторвастатин в средней дозе 24 мг/сут, а больные 2-й группы ($n = 210$) статины не получали. В 1-й группе у большинства пациентов отмечена нормализация активности трансаминаз, а во 2-й — нарастание их активности. Частота отмены статинов вследствие развития нежелательных явлений составила менее 1 %. У пациентов с исходным повышением активности трансаминаз, получавших статины, отмечено снижение общего риска сердечно-сосудистых событий на 68 % ($p < 0,0001$), у этих же больных частота таких событий составила 10 %. У больных с исходным повышением активности трансаминаз, не получавших статины, частота сердечно-сосудистых событий составила 30 %. У пациентов 1-й группы с исходно нормальной активностью трансаминаз частота сердечно-сосудистых событий составила 14 %, у больных 2-й группы — 23 %; отмечено снижение общего риска этих событий при приеме статинов на 39 % ($p < 0,0001$) [73].

В одноцентровом рандомизированном клиническом исследовании St. Francis Heart Study обследованы 1005 больных с атеросклерозом коронарных артерий в возрасте 50–70 лет. Их рандомизировали на группы, получавшие аторвастатин в дозе 20 мг/сут в сочетании с витаминами С и Е или с плацебо. Распространенность НАЖБП оценивали по соотношению показателей печень/селезенка по шкале Хаунсфильда при компьютерной томографии, диагноз НАЖБП



Рис. 2. Алгоритм лечения атерогенной дислипидемии, ассоциированной с НАЖБП (по Л.А. Звенигородской и соавт., 2009 [25])

установлен у 455 больных. Независимыми предикторами НАЖБП были базальный уровень триглицеридов и избыточная масса тела. Длительность наблюдения составила в среднем 3,6 года. Распространенность НАЖБП за время наблюдения снизилась на 71 % [31].

Мы обнаружили в литературе сведения о перспективе применения статинов при других заболеваниях печени. Так, по данным М. Balmer и соавт. (2008), статины эффективны и безопасны для снижения уровня ХС в крови при первичном билиарном циррозе печени, но только в комбинации с УДХК [33]. Статины обладают проангиогенным эффектом, влияя на систему оксида азота [83]. Они оказывают супрессивное действие *in vivo* на вирус гепатита С [51]. В эксперименте терапия низкими дозами статинов улучшала регенерацию печени после ее резекции (через стимуляцию ангиогенеза) [45]. Назначение статинов экспериментальным животным приводит к стимуляции апоптоза клеток гепатоцеллюлярной карциномы и к снижению их инвазивного потенциала [52]. В литературе есть сообщения о снижении риска развития рака печени у пациентов, длительно получающих статины [82].

Для ответа на вопрос: «Опасаются ли практикующие врачи гепатотоксичности статинов?» F.S. Rzoung и соавт. (2010) провели опрос 937 врачей общей практики из 138 академических центров США [58]. Результаты опроса представлены в таблице. 37 % опрошенных переоценили риск гепатотоксичности статинов, и это негативно влияло на частоту назначения препаратов.

Принципиальные пути решения проблемы лечения статидами в связи с возможным развитием статинного гепатита следующие:

- выполнение рекомендаций по безопасному использованию статинов, разработанных рабочей группой Национальной ассоциации липидологов США [49] (см. выше);
- комбинация низких доз статинов с другими гиполипидемическими средствами [13, 21], в частности с ингибиторами абсорбции ХС в кишечнике (например, с «Эзетролом» (эзетемибом));

- назначение фиксированных комбинаций («Инеджи» (симвастатин + эзетемиб));
- назначение гепатопротекторов.

Клинический опыт и результаты исследований свидетельствуют об эффективности комбинирования статинов с «Эссенциале» [15, 20], а также с УДХК. Последняя комбинация основана на гиполипидемическом, цитопротекторном, антиоксидантном свойствах УДХК. Показано, что при лечении статинного гепатита УДХК улучшаются биохимические показатели, уменьшаются гистологические изменения печени, снижается атерогенность дислипидемии [8, 12, 17, 25].

Вероятно, с учетом мультипотенциала УДХК, Всероссийское научное общество кардиологов рекомендует пациентам с гиперхолестеринемией и хроническими заболеваниями печени комбинированную терапию статинами и УДХК [12, 13].

Перспективным препаратом для профилактики и лечения статинного гепатита, безусловно, является «Гептрал» (адemetионин). Этот препарат занимает особое место в терапии алкогольных заболеваний печени. Это обусловлено тем, что механизм токсического действия ацетальдегида, как продукта метаболизма этанола, тесно связан с метаболизмом адemetионина. Было показано, что связывание ацетальдегида с цистеином и/или глутатионом приводит к уменьшению доступности свободного восстановленного глутатиона — основного антиоксидантного соединения гепатоцитов [62]. Нарушения механизма окисления-восстановления глутатиона вызывают накопление свободных радикалов, вследствие чего происходит активация перекисного окисления липидов. Показано, что применение адemetионина может компенсировать дефицит активного глутатиона, снижая в то же время токсичность алкоголя [29, 42, 72]. Все это позволяет предположить, что адemetионин должен быть обязательным компонентом не только лекарственной терапии, но и питания при алкогольной болезни печени [41].

Адemetионин демонстрирует выраженные антиоксидантные свойства не только при лекар-

Таблица. Частота назначения статинов в зависимости от клинической ситуации, по результатам опроса врачей общей практики (по F.S. Rzoung и соавт., 2010 [58])

Клинический сценарий	Частота назначения статинов
ИБС очень высокого риска + нет указаний на повышение активности трансаминаз	71 %
ИБС очень высокого риска + повышение активности трансаминаз в 1,5 раза	50 % ($p < 0,001$)
ИБС очень высокого риска + указание на наличие сопутствующего заболевания печени	40 % ($p < 0,001$)

ственных гепатитах, но и при алкогольном поражении печени, профессиональных интоксикациях и отравлениях. Эффективность адеметионина в этом отношении обусловлена, в основном, его участием в процессе транссульфурирования, продуктами которого являются глутатион, сульфаты, таурин (рис. 3).

Глутатион, серосодержащий пептид естественного происхождения, действующий по принципу биологической окислительно-восстановительной системы, представляет собой один из наиболее важных внутриклеточных антиоксидантических агентов печени [35]. Синтез и оборот глутатиона зависят от транссульфурирования адеметионина через цистеин. Недостаточность глутатиона ведет к снижению защиты печени от свободных радикалов, эндогенных и экзогенных соединений. Различные формы повреждений и некроза печени являются следствием окислительного стресса с последующим образованием свободных радикалов. Если количество новообразованных свободных радикалов достигнет уровня, превышающего нейтрализующую способность глутатиона, то может произойти значительное повреждение клеток. Более того, уменьшение запасов глутатиона в печени вследствие ее повреждений приводит к инактивации адеметионинсинтетазы. Это, в свою очередь, нарушает процесс транссульфурирования, в результате чего происходит дальнейшее уменьшение количества глутатиона [59]. Глутатион является частью биохимической защиты адеметионинсинтетазы. Таким образом, этот процесс может регулироваться положительной обратной связью.

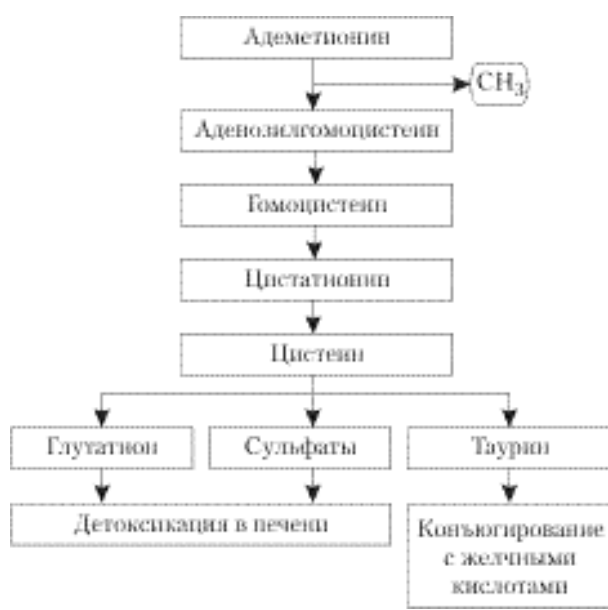


Рис. 3. Участие адеметионина в транссульфурировании и детоксикации

Помимо глутатионового окислительно-восстановительного механизма существует другой продукт транссульфурирования адеметионина, играющий важную роль в антиоксидантной функции печени, — таурин. Последний используется в процессе конъюгации желчных кислот. Поскольку конъюгация желчных кислот с таурином увеличивает их растворимость, низкая биодоступность таурина приводит к накоплению токсических желчных кислот в гепатоците [57].

Сульфаты — субстраты реакций сульфирования играют важную роль в детоксикации ряда метаболитов, таких как желчные кислоты. Сульфаты желчных кислот защищают клеточную мембрану от солюбилизирующего действия высоких концентраций несulfурированных желчных кислот [91].

Перспективы применения «Гептрала» у больных с атеросклерозом связаны также с эффективностью препарата при НАЖБП, которая имеет место у большинства больных с дислипидемиями. Показано, что препарат ослабляет или даже предотвращает «два удара», составляющих патогенез НАСГ. Прежде всего «Гептрал» блокирует один из важнейших путей накопления жира в печени — снижение β-окисления жирных кислот — и этим смягчает «первый удар» патогенеза НАЖБП. Получены убедительные данные в пользу того, что митохондриальная дисфункция играет важную роль в патогенезе НАЖБП [65]. Ультразвуковые нарушения митохондриального аппарата обуславливают развитие функциональной недостаточности митохондрий [66]. Недостаточность мультифункциональных ферментов, вовлеченных в митохондриальное β-окисление жирных кислот, приводит к развитию НАЖБП [28]. В свете этого важное значение имеют данные о том, что «Гептрал» корригирует CYP2E1- и CYP4A-зависимое окисление избытка жирных кислот, тем самым уменьшая формирование пула дикарбоксильных кислот, являющихся субстратом для β-окисления [69].

«Второй удар» в патогенезе НАЖБП связан с активацией перекисного окисления липидов и повреждением гепатоцитов, что способствует трансформации гепатоза в НАСГ. Выше уже упоминались антиоксидантные свойства глутатиона. Терапия адеметионином восстанавливает уровень глутатиона в митохондриях [80]. Адеметионин играет важную роль в противодействии токсическим эффектам свободных радикалов кислорода в условиях инсулинорезистентности, индуцирующей систему цитохрома P450 [39]. Адеметионин увеличивает концентрацию глутатиона в печеночной ткани, восстанавливает нарушенный транспорт его из цитозоля через митохондриальную мембрану [4, 50]. «Гептрал», яв-

ляясь антиоксидантом, может быть использован не только в гепатологии, но и в лечении острого и хронического панкреатита, после панкреатодуоденальной трансплантации [47, 75]. Это важно, так как НАЖБП нередко сочетается с липогенным панкреатитом. Это предположение нашло подтверждение в клинических исследованиях. Так, А.Ю. Барановский и соавт. (2010) показали, что «Гептрал» в дозе 800–1200 мг/сут уже в первые 10–30 дней лечения способствует уменьшению выраженности клинических проявлений НАСГ, снижению уровня трансаминаз, содержания ХС в крови, индекса массы тела, выраженности абдоминального ожирения и ультразвуковых симптомов стеатоза печени [6]. Эффективность «Гептрала» показана также при сочетании НАЖБП и стеатоза поджелудочной железы [9].

Следует учитывать, что один из метаболитов адеметионина — холин — оказывает выраженное липотропное действие (улучшает транспорт триглицеридов из печени, уменьшает жировую инфильтрацию печени) [2].

«Гептрал» имеет перспективы применения и при ССЗ, которые являются показанием для назначения статинов. Это обусловлено тем, что среди аминокислот сердечной мышцы около половины составляет таурин. Злоупотребление алкоголем ведет к резкому снижению способности

усваивать таурин, поэтому «Гептрал» показан при алкогольной кардиомиопатии. Таурин играет важную роль в обмене калия и удерживает его внутри клетки, препятствуя нарушениям сердечного ритма, уменьшает отеки. «Гептрал» показан при атеросклерозе, сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии [2].

Залогом эффективности и безопасности «Гептрала» является обширная доказательная база [27].

Итак, статины в гепатологии — «царевна-лягушка» или «жаба»? Результаты научных и клинических исследований убедительно свидетельствуют о том, что в лечении атеросклероза статины высокоэффективны («царевна»). Но иногда имеет место умеренное негативное влияние на печень («лягушка»). Однако никаких тяжелых токсических последствий в виде печеночной недостаточности чаще, чем в общей популяции, при лечении статинами не развивается, следовательно, называть эти препараты «жабой» никак нельзя. «Гептрал» открывает новые перспективы в лечении и профилактике статинowego гепатита. Но теоретические предпосылки требуют практического подтверждения, сравнения эффективности различных гепатопротекторов. Только так можно прийти к истине. Не случайно один из законов Мерфи гласит: «Прежде, чем найдешь свою царевну, перецелуешь немало жаб!».

Список литературы

- Амосова Е.Н. Гиполипидемическая терапия при ишемической болезни сердца / Е.Н. Амосова // Укр. кардіол. журн.— 2002.— № 6.— С. 13–18.
- Анохина Г.А. Метаболическая терапия больных с алкогольной болезнью печени / Г.А. Анохина, Н.В. Харченко, В.В. Харченко // Ліки України.— 2007.— № 110.— С. 1–3.
- Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов / Д.М. Аронов // Кардиол.— 2008.— № 8.— С. 60–67.
- Бабак О.Я. Стеатогепатит и цирроз печени — две нозологии, два этапа одного процесса / О.Я. Бабак, Ю.М. Степанов // Здоров'я України.— 2010.— № 4.— С. 18–19.
- Байкова И.Е. Лекарственное поражение печени / И.Е. Байкова, И.Г. Никитин // Рус. мед. журн.— 2009.— Т. 11, № 1.— С. 1–5.
- Барановский А.Ю. Применение Гептрала в терапии неалкогольного стеатогепатита / А.Ю. Барановский, К.Л. Райхельсон, Н.В. Марченко // Здоров'я України.— 2010.— № 23.— С. 42–43.
- Беловол А.Н. Гиполипидемическая терапия: современный взгляд на симвастатин / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Здоров'я України.— 2008.— № 21.— С. 78–79.
- Буеверова Е.Л. Методы коррекции дислипидемии у больных с метаболическим синдромом / Е.Л. Буеверова, О.М. Драпкина // Рос. мед. вестн.— 2008.— № 4.— С. 3–10.
- Взаимосвязь хронического панкреатита с жировой болезнью печени и нарушениями углеводного обмена у пациентов с ожирением / Ю.А. Кучерявый, А.Б. Москалева, И.В. Маев [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерол.— 2011.— № 2.— С. 44–48.
- Гиперхолестеринемия у мужчин и женщин различного возраста. Ч. I. Клиническое и прогностическое значение / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, С.А. Патарая [и др.] // Кардиол.— 2007.— № 9.— С. 84–90.
- Григорьева И.Н. Статины и желчнокаменная болезнь / И.Н. Григорьева, Ю.П. Никитин // Клин. фармакол. и тер.— 2007.— № 1.— С. 66–70.
- Григорьева И.Н. Статины и урсодезоксихолевая кислота: сотрудничество или нейтралитет? / И.Н. Григорьева, Ю.М. Поздняков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.— 2009.— № 6.— С. 18–22.
- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации (IV пересмотр) / Д.М. Аронов, Н.М. Ахмеджанов, Т.В. Балахонova [и др.]— М.: [Б. и.], 2009.— 80 с.
- Драпкина О.М. Статины и печень: тупик или новые горизонты? / О.М. Драпкина, Ю.В. Дуболазова // Рус. мед. журн.— 2009.— Т. 17, № 4.— С. 210–215.
- Журавлева М.В. Коррекция нарушений липидного обмена / М.В. Журавлева // Consilium medicum.— 2010.— № 5.— С. 113–118.
- Кобылина Е.Ю. Применение симвастатина в сочетании с хофитолом на ранней стадии желчнокаменной болезни у пожилых / Е.Ю. Кобылина, Я.М. Вахрушев // Эксп. гастроэнтерол.— 2008.— № 5.— С. 11–15.
- Корнеева О.Н. Урсодезоксихолевая кислота и статины в лечении метаболического синдрома / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина // Рос. мед. вестн.— 2007.— № 3.— С. 76–79.
- Курс лекций по клинической кардиологии / Под ред. В.И. Целуйко.— Х.: Гриф, 2004.— 576 с.
- Кухарчук В.В. Дислипидемии и сердечно-сосудистые заболевания / В.В. Кухарчук // Consilium Medicum.— 2009.— № 5.— С. 61–64.
- Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская.— М.: Анахарсис, 2009.— 184 с.
- Мітченко О.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування / О.І. Мітченко, М.І. Лутай.— К.: Четверта хвиля, 2007.— 56 с.

22. Скрыпник И.Н. Медикаментозные гепатиты / И.Н. Скрыпник // Справочник поликлинического врача.— 2008.— № 10.— С. 40—44.
23. Солошенкова О.О. Дислипидемии в клинической практике. Ч. 1 / О.О. Солошенкова, И.И. Чукаева, Н.В. Орлова // Лечебное дело.— 2009.— № 3.— С. 12—17.
24. Солошенкова О.О. Дислипидемии в клинической практике. Ч. 2 / О.О. Солошенкова, И.И. Чукаева, Н.В. Орлова // Лечебное дело.— 2009.— № 4.— С. 13—18.
25. Статиновый гепатит / Л.А. Звенигородская, Л.Б. Лазебник, Е.А. Черкашова, Л.И. Ефремов // Трудный пациент.— 2009.— Т. 7, № 4—5.— С. 44—49.
26. Сусеков А.В. Доказательная база эффективности симvastатина (Зокора): 15 лет спустя / А.В. Сусеков, Н.Б. Горнякова, М.Ю. Зубарева // Тер. архив.— 2010.— № 12.— С. 68—72.
27. Юрьев К.Л. Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье / К.Л. Юрьев // Укр. мед. часопис.— 2011.— № 3.— С. 63—69.
28. Adams L.A. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo // Diabetic medicine.— 2005.— Vol. 22, N 9.— P. 1129—1133.
29. S-Adenosyl-L-methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon / C.S. Lieber, A. Casini, L.M. DeCarli [et al.] // Hepatology.— 1990.— Vol. 11.— P. 165—171.
30. Alegret M. Pleotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches / M. Alegret, J.S. Silvestre // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.— 2006.— Vol. 28, N 9.— P. 627—656.
31. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial / T. Foster, M.J. Budoff, S. Saab [et al.] // Am. J. Gastroenterol.— 2011.— Vol. 106, N 1.— P. 71—77.
32. Autoimmune hepatitis triggered by statins / V. Alla, J. Abraham, J. Siddiqui [et al.] // J. Clin. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 40, N 8.— P. 757—761.
33. Balmer M.L. Treatment of hypercholesterolemia in patients with primary biliary cirrhosis might be more beneficial than indicated / M.L. Balmer, J.F. Dufour // Swiss Med. Weekly.— 2008.— Vol. 138, N 29—30.— P. 415—419.
34. Bateson M.C. Simvastatin and ursodeoxycholic acid for rapid gallstone dissolution / M.C. Bateson // Lancet.— 1990.— Vol. 336, N 8724.— P. 1196—1199.
35. Burk R.F. Hepatocytotoxic substances / R.F. Burk // Gastroenterology.— 1981.— Vol. 81.— P. 397—398.
36. Chen Y.W. Marked elevation of liver transaminases after high-dose fluvastatin unmasks chronic hepatitis C: safety and rechallenge / Y.W. Chen, H.W. Lai, T.D. Wang // Acta Neurologica Taiwanica.— 2007.— Vol. 16, N 3.— P. 163—167.
37. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients / C. Newman, J. Tsai, M. Szarek [et al.] // Am. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 97, N 1.— P. 61—67.
38. The comparative safety of rosuvastatin: a retrospective matched cohort study in over 48,000 initiators of statin therapy / A.T. McAfee, E.E. Ming, J.D. Seeger [et al.] // Pharmacoeconomics and Drug Safety.— 2006.— Vol. 15, N 7.— P. 444—453.
39. Dey A. Induction of cytochrome P450 2E1 [corrected] promotes liver injury in ob/ob mice / A. Dey, A. I. Cederbaum // Hepatology.— 2007.— Vol. 45, N 6.— P. 1355—1365.
40. Dujovne C.A. Side effects of statins: hepatitis versus «transaminitis»-myositis versus «CPKitis» / C.A. Dujovne // Am. J. Cardiology.— 2002.— Vol. 89, N 12.— P. 1411—1413.
41. Effect of ethanol consumption on metabolism of S-adenosyl-L-methionine in rat liver / R.K. Chawla, S. Hussain, W.H. Watson, D.P. Jones // Drug Inbest.— 1992.— Vol. 4, suppl. 4.— P. 41—45.
42. Effect of the variations of S-adenosyl-L-methionine liver content in fat accumulation and ethanol metabolism in ethanol intoxicated rats / F. Feo, R. Pascale, R. Garcea [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol.— 1986.— Vol. 83.— P. 331—341.
43. The effects of the 3-hydroxy, 3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor pravastatin on bile composition and nucleation of cholesterol crystals in cholesterol gallstone disease / J.W. Smit, K.J. van Erpecum, W. Renooij [et al.] // Hepatology.— 1995.— Vol. 21, N 6.— P. 1523—1529.
44. Effects of colesvelam hydrochloride on low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein when added to statins in patients with hypercholesterolemia / H.E. Bays, M. Davidson, M.R. Jones, S.L. Abby // Am. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 97, N 8.— P. 1198—1205.
45. Effects of different doses of statins on liver regeneration through angiogenesis and possible relation between these effects and acute phase responses / T. Colakoglu, T.Z. Nursal, A. Ezer [et al.] // Transplantation Proceedings.— 2010.— Vol. 42, N 9.— P. 3823—3827.
46. Effects of simvastatin on apolipoprotein M in vivo and in vitro / X. Zhang, S. Mao, G. Luo [et al.] // Lipids in Health and Disease.— 2011.— Vol. 10.— P. 112.
47. Evidence for early oxidative stress in acute pancreatitis. Clues for correction / J.M. Braganza, P. Scott, D. Bilton [et al.] // Int. J. Pancreatol.— 1995.— Vol. 17, N 1.— P. 69—81.
48. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA.— 2001.— Vol. 285, N 19.— P. 2486—2497.
49. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force / J.M. McKenney, M.H. Davidson, T.A. Jacobson, J.R. Guyton // Cardiol.— 2006.— Vol. 97 (suppl.).— P. 88C-94C.
50. Finkelstein J.D. Metabolic regulatory properties of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine / J.D. Finkelstein // Clin. Chem. and Lab. Med.— 2007.— Vol. 45, N 12.— P. 1694—1699.
51. Fluvastatin inhibits hepatitis C replication in humans / T. Bader, J. Fazili, M. Madhoun [et al.] // Am. J. Gastroenterol.— 2008.— Vol. 103, No 6.— P. 1383—1389.
52. Fluvastatin, a lipophilic statin, induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells through mitochondria-operated pathway / W. Zhang, J. Wu, L. Zhou [et al.] // Ind. J. Exp. Biol.— 2010.— Vol. 48, N 12.— P. 1167—1174.
53. Forrester J.S. Emerging strategies for increasing high-density lipoprotein / J.S. Forrester, P.K. Shah // Am. J. Cardiology.— 2006.— Vol. 98, N 11.— P. 1542—1549.
54. Georgescu E.F. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study / E.F. Georgescu, M. Georgescu // J. Gastrointest. Liver Dis.— 2007.— Vol. 16, N 1.— P. 39—46.
55. Gordon D.J. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies / D.J. Gordon // Circulation.— 1989.— Vol. 79.— P. 8—15.
56. Grundy S.M. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, C.N. Merz [et al.] // Circulation.— 2004.— Vol. 110.— P. 227—239.
57. Hardison W.G.M. Hepatic taurine concentration and dietary taurine as regulations of bile acid conjugation with taurine / W.G.M. Hardison // Gastroenterology.— 1978.— Vol. 75.— P. 71—75.
58. Hepatotoxicity fears contribute to underutilization of statin medications by primary care physicians / F.S. Rzaouq, M.L. Volk, H.H. Hatoum [et al.] // Am. J. Med. Sci.— 2010.— Vol. 340, N 2.— P. 89—93.
59. Inhibition of glutathione synthesis in the liver leads to S-adenosyl-L-methionine synthetase reduction / F. Corrales, P. Ochoa, C. Rivas [et al.] // Hepatology.— 1991.— Vol. 14.— P. 528—533.
60. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease / J.C. LaRosa, S.M. Grundy, D.D. Waters [et al.] // Natl. Engl. J. Med.— 2005.— Vol. 352.— P. 1425—1435.
61. Intracellular supply of phospholipids for biliary secretion: evidence for a nonvesicular transport component / H. Jaeger, H.G. Wilcox, T. Bitterle [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 2000.— Vol. 268, N 3.— P. 790—797.
62. Lieber C.S. Alcohol and the liver: 1994 Update / C.S. Lieber // Gastroenterology.— 1994.— Vol. 106.— P. 1085—1105.
63. Lovastatin alters biliary lipid composition and dissolves gallstone: a long-term study in prairie dogs / M.Z. Abedin, S.C. Narins, E.H. Park [et al.] // Dig. Dis. Sci.— 2002.— Vol. 47, N 10.— P. 2192—2210.
64. Lovastatin and gallstone dissolution: a preliminary study / K.D. Saunders, J.A. Cates, M.Z. Abedin, J.J. Roslyn // Surgery.— 1993.— Vol. 133, N 1.— P. 28—35.

65. Magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction / Y. Morino, M. Iino, D. Fujibayashi [et al.] // *J. Cardiol.*— 2006.— Vol. 48, N 2.— P. 115—118.
66. Musso A. Relevance of the mevalonate biosynthetic pathway in the regulation of bone marrow mesenchymal stromal cell-mediated effects on T-cell proliferation and B-cell survival / A. Musso, M.R. Zocchi, A. Poggi // *Haematologica.*— 2011.— Vol. 96, N 1.— P. 16—23.
67. Naito H.K. New guidelines and recommendations on the detection, evaluation, and treatment of patients with undesirable cholesterol levels / H.K. Naito // *Am. J. Clin. Path.*— 1988.— Vol. 90, N 3.— P. 358—361.
68. Neuvonen P.J. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin / P.J. Neuvonen, J.T. Backman, M. Niemi // *Clin. Pharmacokinet.*— 2008.— Vol. 47, N 7.— P. 463—474.
69. Nieto N. Repeated whiskey binges promote liver injury in rats fed a choline-deficient diet / N. Nieto, M. Rojkind // *J. Hepatology.*— 2007.— Vol. 46, N 2.— P. 330—339.
70. A pilot study using simvastatin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial / A. Nelson, D.M. Torres, A.E. Morgan [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 43, N 10.— P. 990—994.
71. Pravastatin has no effect on bile lipid composition, nucleation time, and gallbladder motility in persons with normal levels of cholesterol / B.C. Sharma, D.K. Agarwal, S.S. Baijal [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1997.— Vol. 25, N 2.— P. 433—436.
72. The role of S-adenosylmethionine in the regulation of glutathione pool and acetaldehyde production in acute ethanol intoxication / R. Pascale, R. Garcea, L. Daino [et al.] // *Resear. Comm. Subst. Abuse.*— 1984.— Vol. 5, N 4.— P. 321—324.
73. 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 / V.G. Athyros, K. Tziomalos, T.D. Gossios [et al.] // *Lancet.*— 2010.— Vol. 376, N 9756.— P. 1916—1922.
74. Safety of low-density lipoprotein cholesterol reduction with atorvastatin versus simvastatin in a coronary heart disease population (the TARGET TANGIBLE Trial) / W. Marz, H. Wollschlaeger, G. Klein [et al.] // *Am. J. Cardiol.*— 1999.— Vol. 84, N 1.— P. 7—13.
75. Scott L.D. Gallstone disease and pancreatitis in pregnancy / L.D. Scott // *Gastroenterology Clinics of North America.*— 1992.— Vol. 21, N 4.— P. 803—815.
76. Sempos Ch.T. Prevalence of high blood cholesterol among US adults. An update based on guidelines from the second report of the national cholesterol education program adult treatment panel / Ch.T. Sempos, J.L. Cleeman, M.D. Carroll [et al.] // *JAMA.*— 1993.— Vol. 269, N 23.— P. 3009—3014.
77. Shepherd J. Who should receive a statin these days? Lessons from recent clinical trials / J. Shepherd // *J. Int. Med.*— 2006.— Vol. 260, No 4.— P. 305—319.
78. Simvastatin activates Keap 1/Nrf2 signaling in rat liver / I.G. Habeos, P.G. Ziros, D. Chartoumpekis // *J. Mol. Med.*— 2008.— Vol. 86, N 11.— P. 1279—1285.
79. Simvastatin added to ursodeoxycholic acid does not enhance disappearance of gallstone fragments after shock wave therapy / M. Sackmann, R. Koelbl, G. Paumgartner [et al.] // *Z. Gastroenterol.*— 1995.— Vol. 33, N 10.— P. 585—589.
80. Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione / F. Caballero, A. Fernandez, N. Matias [et al.] // *J. Biol. Chem.*— 2010.— Vol. 285, N 24.— P. 18528—18536.
81. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism / A. Beatrice, B.A. Golomb, A. Marcella, M.A. Evans // *Am. J. Cardiovascular Drugs.*— 2008.— Vol. 8, N 6.— P. 373—418.
82. Statin use and the risk of liver cancer: a population-based case-control study / H.F. Chiu, S.C. Ho, C.C. Chen, C.Y. Yang // *Am. J. Gastroenterol.*— 2011.— Vol. 106, N 5.— P. 894—898.
83. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? / C.K. Argo, P. Loria, S.H. Caldwell, A. Lonnard // *Hepatology.*— 2008.— Vol. 48, N 2.— P. 662—669.
84. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study / M. Ekstedt, L.E. Franzen, U.L. Mathiesen [et al.] // *J. Hepatology.*— 2007.— Vol. 47, N 1.— P. 135—141.
85. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma / M. Rossana, M.D. Calderon, X. Luigi [et al.] // *Mayo Clin. Proc.*— 2010.— Vol. 85, N 4.— P. 349—356.
86. Successful dissolution of cholesterol gallstone during treatment with pravastatin / J.W. Smit, K.J. van Erpecum, M.F. Stolk [et al.] // *Gastroenterology.*— 1992.— Vol. 103, N 3.— P. 1068—1070.
87. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis / C.K. Argo, P.G. Northup, A.M.S. Al-Osaimi, S.H. Caldwell // *J. Hepatology.*— 2009.— Vol. 51, N 2.— P. 371—379.
88. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // NIH Publication.— 2001.— Vol. 5, N 1.— P. 3670.
89. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis / M. Kiyici, M. Gulten, S. Gurel [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 17, N 12.— P. 713—718.
90. Vuppalanchi R. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes / R. Vuppalanchi, E. Teal, N. Chalasani // *Am. J. Med. Sci.*— 2005.— Vol. 329, N 2.— P. 62—65.
91. Yousef I.M. Effect of complete sulfation of bile acids on bile formation: role of conjugation and number of sulfate groups / I.M. Yousef, D. Mighault, B. Tuchweber // *Hepatology.*— 1992.— Vol. 15.— P. 438—445.

Н.Б. Губергріц, Н.В. Ларева

Статини в гепатології: «царівна-жаба» чи «жаба»?

Представлено огляд літератури про частоту, клініку, біохімічні і гістологічні зміни печінки при статиновому гепатиті. Наведено дані про позитивний ефект статинів при захворюваннях печінки. Обґрунтовано застосування «Гептралу» для лікування статинового гепатиту.

N.B. Gubergrits, N.V. Lareva

Statins in hepatology: a «princess-frog» or a «toad»?

The article presents literature review as regards incidence, clinical manifestations, biochemical, histological changes in liver at the statin-induced hepatitis. The data have been presented for the positive effects of statins at the hepatic diseases. The use of *Heptral* for the treatment of statin-induced hepatitis has been substantiated. □

Контактна інформація

Губергріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О.Я. Губергріца 83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16. Тел. (62) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 21 вересня 2011 р.