

ется в выборке из 100 человек, то риск этого исхода равен 0,15). В этом случае шанс такого исхода в выборке рассчитывается как число развившихся исходов по отношению к числу неразвившихся (например, 15 к 85, или 0,17). Тогда отношение шансов (ОШ) рассчитывается просто как шанс исхода в группе лечения, деленный на шанс этого исхода в группе сравнения. Поэтому если в систематизированном обзоре приводится только ОШ, но нет значений ЧБНЛ, то последний показатель можно рассчитать по табл. 2. Для этого необходимо выбрать колонку с наиболее близким к опубликованному значением ОШ и строку с самым близким к ожидаемому значением частоты исхода, а затем на их пересечении найти соответствующее значение ЧБНЛ. В левой ее части приведены значения ОШ меньше 1,0. Это означает, что при профилактических вмешательствах (когда исход – это возникновение заболевания, рецидив, осложнения или ухудшение течения болезни) интересующий исход в группе лечения встречается реже, чем в группе сравнения. В правой части таблицы значения ОШ больше 1,0. Это означает, что интересующий исход чаще встречается в группе лечения, что типично для исследований по изучению эффективности

лечебных вмешательств (где исход – это полное выздоровление, ремиссия, отсутствие осложнений или стабилизация течения заболевания).

Таблица позволяет определить, как разные значения частоты исхода влияют на величину ЧБНЛ при определенном значении ОШ.

При экстраполяции данных систематизированного обзора врач прежде всего должен оценить степень его ответственности той группе пациентов, для которой был выявлен положительный эффект вмешательства. Несомненно, что личный опыт врача и существующие стандарты лечения должны быть учтены при принятии окончательного решения. Представление об эффективности препаратов может изменяться по мере появления дополнительных данных после завершения крупных РКИ. Появляются новые данные и меняются результаты систематизированных обзоров. Поэтому в практической работе необходимо использовать наиболее свежие из них. Главное состоит в том, что систематизированные обзоры могут предоставлять объективную информацию, позволяющую пациенту и врачу прогнозировать эффективность и возможные последствия от конкретного вмешательства еще до начала лечения.

Статины и печень

О.М.Драпкина, Ю.В.Дуболазова
Кафедра преподавания внутренних болезней ММА им. И.М.Сеченова

Распространенность сердечно-сосудистой патологии и неумолимый рост проявлений атеросклероза вывели Россию на первые позиции среди индустриально развитых стран мира по частоте заболеваемости, смертности и инвалидности трудоспособного населения. В нашей стране ежегодно идет убыль населения на 700–800 тыс. человек в год. Важнейшим фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которых лежит атеросклероз, служат нарушения липидного обмена. Каждая составляющая атерогенной триады представляет собой независимый фактор риска ишемической болезни сердца (ИБС), а наличие всех компонентов у пациентов даже без сахарного диабета (СД) типа 2 увеличивает риск ИБС в 3–5 раз.

Холестерин – необходимая составляющая клеточных мембран и отвечает за множество важных физиологических функций. Баланс между абсорбцией холестерина в кишечнике, эндогенным синтезом и элиминацией определяет уровень циркулирующего холестерина.

Эффективность и относительная безопасность статинов абсолютно доказана, что делает их наиболее широко распространенными препаратами для лечения гиперхолестеринемии и связанных с ней заболеваний.

Несмотря на большое количество крупных клинических исследований, доказавших высокую эффективность ингибиторов гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, сохраняется тенденция отсутствия адекватного лечения и профилактики ССЗ. Известно, что в Европе только 2/3 пациентов с дислипидемией знают о своем диагнозе; из них только 1/3 получают препарат из группы статинов; в свою очередь, из них всего 1/3 добиваются

снижения показателей до целевых значений. Ситуация в России еще менее благоприятная. Среди множества возможных причин недостаточного использования статинов основными служат: переоценка риска побочных эффектов и осложнений терапии статинами, формальное отношение врачей и больных к профилактике и лечению нарушений липидного обмена, а также недооценка эффективности использования статинов как средств профилактики и лечения атеросклероза и других ССЗ.

Большинство статинов показано для лечения патологических состояний, напрямую ассоциированных с нарушениями обмена липидов и холестерина, включая дислипидемию, атеросклероз, заболевания коронарных артерий, острый коронарный синдром. Некоторые из них в настоящее время проходят клиническую оценку (фазы II и III) при назначении у лиц с болезнью Альцгеймера, рассеянным склерозом, хронической сердечной и почечной недостаточностью.

Все статины назначаются в активной β-гидрокси кислотной форме, кроме ловастатина, симвастатина, аторвастатина, которые назначаются в виде лактоновых пролекарств и должны подвергнуться гидролизу для превращения в активную форму. Все статины биотрансформируются в печени системой микросомальных цитохромов (СYP) P-450. Аторвастатин, ловастатин и симвастатин – преимущественно СYP3A4. Флувастатин метаболизируется изоформой СYP2C9. Правастатин биотрансформируется в цитозоле сульфатионом.

Некоторые транспортеры клеточных мембран могут оказывать влияние на распределение статинов. Например, органический полипептид, транспортирующий анионы (ОАТР 1В1), повышает печеночный захват стати-



нов. Генетический полиморфизм этого соединения значительно повышает концентрацию в плазме кислотной формы симвастатина и умеренно повышает таковую правастатина, но не оказывает влияния на флувастатин.

Некоторые лекарства, такие как дилтиазем, верапамил, интраконазол, кетоконазол и циклоспорин, а также грейпфрутовый сок и зверобой, взаимодействуют со статинами и являются модуляторами как СYP3A4, так и Р-гликопротеина. Однако роль Р-гликопротеина в этих специфических лекарственных взаимодействиях остается неясной.

Исследования на мышах показали, что Р-гликопротеин имеет определяющее значение в ограничении проникновения кислотных форм аторвастатина, правастатина, ловастатина, симвастатина и лактоновой формы аторвастатина в головной мозг. Также может ограничивать проникновение в головной мозг и лактоновых форм симвастатина и ловастатина.

Понимание различий в фармакокинетике и лекарственном взаимодействии статинов помогает при выборе препарата.

Статины и заболевания печени

Существует очень мало работ, в которых объединяются данные как теоретических, так и клинических исследований, посвященных изучению воздействия статинов на физиологию печени, оценке их безопасности и применения при хронических заболеваниях печени.

В настоящее время растет число лиц с хроническими заболеваниями печени, особенно с метаболическим синдромом в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) или метаболическими расстройствами на фоне хронического вирусного гепатита С, вынужденных принимать статины для предотвращения ССЗ. В связи с этим клиницисты вынуждены учитывать сложные механизмы взаимодействия статинов с метаболизмом печени в данных условиях. К тому же, риск сердечно-сосудистых осложнений повышается при НАЖБП, хроническом гепатите С, первичном билиарном циррозе (ПБЦ). Поэтому назначение статинов у лиц с этими заболеваниями может иметь важное прогностическое значение.

Актуальной остается проблема изучения редко возникающей на фоне терапии статинами острой печеночной недостаточности. Неясным остается влияние статинов на прогрессирование фиброза печени. Нет фиксированных значений уровня аминотрансфераз, определенных для мониторинга терапии статинами.

В настоящее время нет убедительных данных о наличии связи между повышением уровня аминотрансфераз и подтвержденным гистологически повреждением печени у пациентов, принимающих статины. В связи с этим снижается ценность биохимического контроля за уровнем аминотрансфераз. Более того, их нормативные значения у пациентов с гиперлипидемией и здоровых лиц различаются.

Статины и НАЖБП

Данные клинических исследований показали, что статины у пациентов с НАЖБП и повышенным уровнем С-реактивного белка, который может служить показателем выраженности НАЖБП, имеют более выраженное действие на сердечно-сосудистую систему.

Проведенные исследования на животных и единичные данные, полученные при назначении у людей свидетельствуют о том, что статины могут уменьшать портальную

гипертензию посредством воздействия на метаболизм оксида азота.

Снижение уровня окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) особенно актуально у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), у которых его уровень повышен. Однако это свойство статинов оказалось непостоянным: аторвастатин и правастатин подавляют перекисное окисление липидов на срок до 3 мес после начала лечения и имеют незначительный дополнительный эффект при продолжительном лечении.

Для пациентов с хроническими заболеваниями печени, такими как НАЖБП, вероятно наличие иных механизмов действия статинов, которые могут иметь большое значение, но мало изучены. Например, изменение метаболизма холестерина, вероятно, воздействует на метаболизм гена sonic hedgehog (shh) («звуковой ежик»), запускающего синтез сигнальных молекул, управляющих процессом формирования разных органов и тканей в ходе эмбрионального развития. Метаболизм этого гена является стероидзависимым и влияет на строение тела, прогрессирование фиброза и репаративные механизмы. Ранее опубликованные результаты исследований на грызунах показали, что прямое ингибирование белков гена sonic hedgehog может снижать прирост массы тела, обусловленный диетическими привычками. Данные того же исследования определяют роль shh как жизнеобеспечивающего аутокринного фактора для звездчатых клеток печени, а также его возможное участие в патогенезе цирроза печени.

НАЖБП и гиперлипидемия часто сосуществуют у одного пациента, так как оба этих состояния связаны с наличием метаболического синдрома. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия являются независимыми предвестниками стеатоза. По данным популяционных исследований, при проведении магнитно-резонансной томографии стеатоз выявлялся у 60% пациентов со смешанной гиперлипидемией и у 83% со смешанной гиперлипидемией и повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ).

НАЖБП часто связана с целым спектром заболеваний сосудов, включая эндотелиальную дисфункцию, истончение комплекса интима-медиа, формированием атеросклеротической бляшки. Хотя установленный уровень смертности при СД типа 2 выше при имеющемся циррозе, чем при ССЗ, а наличие диабета у пациентов с НАЖБП более чем в 2 раза повышает частоту обнаружения цирроза печени при биопсии (от 10 до 25%), более высокая смертность пациентов с НАСГ в основном обусловлена ССЗ. Таким образом, статины имеют все возрастающее значение в дополнительном лечении пациентов с НАЖБП.

Однако действие статинов на клетку при НАЖБП до конца не изучено. Например, существует вероятность взаимодействия статинов с основными факторами, включенными в метаболизм жиров, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (peroxisome proliferators-activated receptor – PPAR). В культуре клеток многие статины индуцировали активацию PPAR в макрофагах и моноцитах. У крыс статины влияют на активацию гена PPAR и таким образом, вероятно, играют роль в активации перекисного окисления жиров. В исследовании на первичных гепатоцитах крыс выявлено, что симвастатин обладает защитным действием на клетки печени, увеличивая активность фактора транскрипции Nrf2, контролирующего экспрессию множества протективных генов в ответ на оксидативный



Режим дозирования

Симгал®

Препарат Симгал следует принимать внутрь 1 раз в сутки (вечером), запивая достаточным количеством воды.

Время приема препарата не следует связывать с приемом пищи.

Рекомендуемая доза препарата Симгал для лечения гиперхолестеринемии варьирует от 10 до 80 мг 1 раз в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с гиперхолестеринемией составляет 10 мг. Максимальная суточная доза – 80 мг. Изменения (подбор) дозы следует проводить с интервалом в 4 недели. У большинства больных оптимальный эффект достигается при приеме препарата в дозах 20–40 мг в сутки.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

стресс. Данное антиоксидантное действие является одним из плейотропных эффектов статинов.

Существует множество других вероятных мишеней для статинов на молекулярном уровне, влияя на которые, они могут оказывать направленное действие на активность НАЖБП. Например, снижение уровня туморнекротизирующего фактора- α , интерлейкина-6 и, возможно, С-реактивного белка на фоне терапии статинами может

оказаться эффективным, так как повышение уровня этих маркеров ассоциируется с прогрессированием гистологических изменений печени при НАЖБП. Статины также могут оказаться эффективны при стеатозе благодаря способности уменьшать доставку свободных жирных кислот в печень или воздействию на сигнальную систему инсулина через изменение обмена адипонектина.

Несколько исследований на животных продемонстрировали влияние статинов на апоптоз. В культуре гепатоцитов крыс правастатин запускал апоптоз большего числа клеток, возможно за счет изменения митохондриальной проницаемости. Однако симвастатин и ловастатин приводили к торможению апоптоза, ослабляя ответ гена супрессора опухоли p53 в ответ на повреждение ДНК в гепатоцитах крыс.

Несмотря на положительный и отрицательный опыт использования статинов при НАЖБП, только в 6 пилотных исследованиях произведена оценка терапевтического действия статинов у ограниченного числа пациентов, а изучение гистологической картины проведено только в 3 из них. Промежуточные результаты обнадеживают. В некоторых исследованиях показано улучшение гистологической картины в отношении воспаления без изменений в отношении фиброза. Также показано отсутствие специфического маркера повреждения.

Недавно проведенные клинические исследования внесли дополнительный вклад в поддержку безопасности применения статинов у пациентов с НАЖБП. Контролируемое проспективное исследование Lewis и соавт. с применением максимальной дозы правастатина при

разных заболеваниях печени, включая 64% лиц с НАЖБП, показало одинаковую эффективность в снижении ЛПНП и отсутствие различий в частоте повышения уровня аминотрансфераз.

Ретроспективное исследование, проведенное Ekstedt и соавт., предоставило детальные данные, основанные на гистологических исследованиях, нуждающиеся в обсуждении. Гистологическая картина 17 пациентов с НАЖБП, получавших статины в течение 16 лет, сопоставлена с таковой у 51 пациента, не получавшего статины. После сопоставимого периода наблюдения не было выявлено изменения степени фиброза у 11 (64%) из 17 пациентов, получавших статины, по сравнению с 18 (37%) из 51, не леченных статинами. У 5 (29%) из 17 пациентов, получавших статины, развился цирроз печени в конце срока наблюдения. В группе пациентов, не получавших статины, цирроз печени развился у 6 (12%) из 51, несмотря на одинаковые исходные стадии фиброза в группах. Отсюда может быть сделан вывод, что возможно существование 2 подгрупп:

- 1) с выраженной липотоксичностью и прогрессирующим фиброзом, несмотря на терапевтические мероприятия (назначение статинов);
- 2) с риском прогрессирования фиброза в результате длительной терапии статинами посредством невыясненных механизмов.

Статины и некоторые другие заболевания печени

Статины безопасны и эффективны для снижения уровня холестерина в сыворотке крови при ПБЦ, но они могут влиять на холестерин только наряду с применением урсодезоксихолевой кислоты. Статины обладают специфическими противовоспалительными свойствами, которые могут оказывать положительное действие при ПБЦ.

Существует теория о том, что статины могут влиять на ангиогенез, рост опухолевых клеток, апоптоз, метастатическую активность ряда опухолей. Хотя и существует противоположное мнение, что антиангиогенная активность варьирует в зависимости от действующего вещества и дозы. Статины в низких дозах имеют склонность, главным образом, повышать проангиогенное действие сосудистого эндотелиального фактора роста, в то время как высокие дозы ингибируют активируемый им ангиогенез. Статины влияют на ангиогенез путем воздействия на продукцию белка Akt- и В-киназ, Ras, Ras-гомолога, интерлейкина-18. Статины также снижают продукцию геранилгеранил пирофосфата, которая ведет к снижению гибели клеток и замедляет ангиогенез. И наоборот, статины могут обладать проангиогенным эффектом, воздействуя на эндотелиальную синтазу оксида азота, продукцию оксида азота, стимуляцию эпидермального фактора роста, снижение активности эндотелиального оксида азота. Имеющиеся данные обращают внимание на возможную способность статинов предотвращать развитие опухолей, в том числе гепатоцеллюлярной карциномы.

Кроме того, имеются данные о супрессивном действии статинов *in vivo* на вирус гепатита С, которое является умеренным, переменным и краткосрочным. Эти данные поддерживают экспериментальные данные пилотных исследований, посвященных терапии комбинирован-

ной, стандартной и статинами. Статины являются безопасными в применении при гепатите С.

По результатам ряда исследований назначение статинов лицам с повышенным уровнем печеночных ферментов, НАЖБП, гепатитом С, циррозом, гепатоцеллюлярной карциномой и пациентам после трансплантации печени оказывало благоприятное воздействие без повышения риска нежелательных явлений.

Еще меньше данных о применении статинов у лиц с исходно повышенным уровнем печеночных аминотрансфераз.

В исследовании Vuppalanchi и соавт., посвященном применению ловастатина у лиц с исходно повышенным уровнем аминотрансфераз, оценивалось несколько групп пациентов. Группа 1 – 135 пациентов с повышенным уровнем печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза – АСТ > 40 МЕ/мл, АЛТ > 35 МЕ/мл), получающих ловастатин. Группа 2 – 620 пациентов с нормальным уровнем ферментов, получающих ловастатин. Группа 3 – 2644 пациента с повышенным уровнем ферментов, не получающих ловастатин. Повышение уровня печеночных ферментов через 12 мес после начала приема ловастатина оценивалось от незначительного, умеренного до тяжелого и основано на опубликованных критериях Ny's Rule. Частота развития незначительного, умеренного и значительного повышения печеночных ферментов в группе 1 была 6,6 и 0% соответственно. По сравнению с группой 2 у лиц в группе 1 была выше частота развития умеренного повышения (6,6% против 3%; $p=0,03$), но незначительного (0% против 0,3%; $p=0,9$). По сравнению с группой 3 у пациентов из группы 1 незначительное, умеренное повышение уровней ферментов было одинаковым (6,6% против 11%; $p=0,2$), но была более низкая частота развития значительного повышения (0% против 5,5%; $p<0,01$). Ни у кого из группы 1 или 2 не развилось повышение уровня ферментов, достигшее критериев Ny's Rule, в то время как 3,5% пациентов в группе 3 достигли такого уровня ($p<0,05$ против группы 1 или группы 2).

Заключение

Статины – группа препаратов, обладающая множеством разных механизмов действия на биохимические процессы в организме. Благодаря плейотропным эффектам их применение возможно при многих патологических состояниях, в том числе не связанных с ССЗ. Данные большого числа исследований позволяют говорить об эффективности и безопасности терапии статинами, в том числе при заболеваниях печени. Наиболее изученным представителем группы статинов, зарегистрированным на фармацевтическом рынке еще в конце 80-х годов XX в., является симвастатин. В клинической практике мы часто используем качественный генерический препарат симвастатина Симгал. Привлекает внимание большая упаковка Симгала, которая содержит 84 таблетки, что бесспорно повышает приверженность пациентов приему статинов. Дальнейшее изучение безопасности применения статинов расширяет зону применения последних и диктует необходимость включать все новые показания для применения данного класса препаратов.

