

Н.Б. ГУБЕРГРИЦ

Н.В. ЛАРЁВА

А.Е. КЛОЧКОВ



СТАТИНЫ В ГЕПАТОЛОГИИ: ДОБРО ИЛИ ЗЛО?

ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО
УКРАИНА
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
РОССИЯ

СТАТИНЫ В ГЕПАТОЛОГИИ:
ДОБРО ИЛИ ЗЛО?

Москва
2014

УДК 616.36-002
ББК 54.135.1,11
Г93

Губергриц, Наталья Борисовна.

Г93 Статины в гепатологии: добро или зло? / [Н. Б. Губергриц, Н. В. Ларёва, А. Е. Клочков]; Донецкий нац. мед. ун-т им. М. Горького, Украина, Читинская гос. мед. акад., Россия. – М.: Форте принт, 2014. – 36 с.: ил. – Авт. указаны на обороте тит. л. – ISBN 978-5-905757-28-0.

I. Ларёва, Наталья Викторовна.

II. Клочков, Александр Евгеньевич.

ISBN 978-5-905757-28-0

Авторы представили обзор литературы о частоте, клинике, биохимических и гистологических изменениях печени при статиновом гепатите. Представлены данные о положительном эффекте статинов при заболеваниях печени. Проведено обоснование применения Урсофалька для лечения статинового гепатита.

Губергриц Наталья Борисовна – зав. кафедрой внутренней медицины им. проф. А. Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (Украина), доктор медицинских наук, профессор

Ларёва Наталья Викторовна – проректор по научной работе, зав. кафедрой терапии ФПК и ППС Читинской государственной медицинской академии (Российская Федерация), доктор медицинских наук, профессор

Клочков Александр Евгеньевич – доцент кафедры внутренней медицины им. проф. А. Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (Украина), доктор медицинских наук

УДК 616.36-002
ББК 54.135.1,11

ISBN 978-5-905757-28-0

Содержание

Обоснование необходимости применения статинов в терапевтической практике	4
Патогенез статинового гепатита	7
Частота изменений биохимических показателей	9
Рекомендации Национальной Ассоциации липидологов США по безопасному использованию статинов	11
Обоснование применения Урсофалька в комбинации со статином при НАЖБП и ЖКБ	12
Урсофальк при статиновом гепатите	22
Эффективность Мукофалька при гиперхолестеринемии	27
Литература	30

Обоснование необходимости применения статинов в терапевтической практике

Прежде всего, мы должны пояснить несколько необычный эпиграф. В своей работе мы хотим проанализировать довольно обширные данные литературы, чтобы выяснить, являются ли статины препаратами с одновременно доминирующими положительными (в отношении лечения атеросклероза) и слабо выраженными отрицательными (в отношении развития статинового гепатита) эффектами («царевна-лягушка»), или же значительно превалирует негативное 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?».

Итак, приступаем к поиску ответов на эти вопросы.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности во всем мире. В 1900 г. на долю ССЗ приходилось менее 10% причин смерти, а 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, это количество достигнет 25 млн. [1, 11, 22, 30].

ССЗ занимают первое место и в структуре смертности граждан России и Украины, причем в подавляющей части случаев основой их патогенеза является атеросклеротическое поражение кровеносных сосудов, которое вызывает развитие ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний [26, 30].

Экспериментальные, эпидемиологические и клинические исследования, проведенные за последние 50 лет, выявили тесную связь между нарушением липидного спектра (дислипидемиями) и развитием атеросклероза. По данным Института кардиологии им. Н. Д. Стражеско АМН Украины, в украинской популяции повышение уровня общего холестерина (ХС) в трудоспособном возрасте отмечается в среднем в 50% случаев [26].

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 главным предиктором развития атеросклероза и его осложнений [8, 26].

Разработка и внедрение в клиническую практику в конце 80-х годов прошлого столетия ингибиторов синтеза ХС — статинов — позволили существенно повлиять на негативные показатели, связанные с высокой

смертностью от ССЗ. В Европе назначение статинов за последнее десятилетие возросло с 32,2% до 88,8%, однако достижение целевых уровней ХС остается на уровне 40% [1, 11].

В понятие «целевых» уровней показателей липидного профиля крови включены такие их диапазоны, которые ассоциированы с минимальными уровнями заболеваемости и смертности в когорте, наблюдаемой несколько десятилетий [11].

Целевые уровни показателей липидов крови зависят от той группы сердечно-сосудистого риска, к которой относится больной. Сердечно-сосудистый риск — вероятность ССЗ или смерти при продолжающемся действии факторов риска. К категории очень высокого риска относятся больные с острым коронарным синдромом; больные, 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% [11, 26].

К категории высокого риска относят больных с любыми (не острыми) клиническими проявлениями ИБС или ее эквивалентами по риску (клинически выраженным атеросклерозом сонных или периферических артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, сахарным диабетом II 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 находится в пределах 5–9% [11, 26].

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% [71, 113].

Целевые уровни разработаны для общего ХС и ХС ЛПНП. Для пациентов очень высокого риска, как и для пациентов высокого риска, целевые уровни ХС ЛПНП, согласно международным и национальным российским и украинским рекомендациям, постоянно снижаются. 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 равнялся 3,4 ммоль/л, в 1998 г. — 3,0 ммоль/л, в 2003 г. — 2,5 ммоль/л [64, 72, 89, 101].

«Золотым стандартом» липидснижающей 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 Гольдштейн создали аналог компактина — мевинолин, который и стал прообразом первого статина — ловастатина. В 1987 г. ловастатин был зарегистрирован как лекарственное средство. Параллельно изучались 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 в том, что ловастатин и симвастатин — липофильные препараты, а правастатин — гидрофильный. Все три препарата являются продуктами жизнедеятельности белков, а следовательно, им присущи аллергические реакции. В дальнейшем были разработаны синтетические статины: флювастатин, церивастатин, аторвастатин, розувастатин, достоинством которых является отсутствие аллергических реакций. Однако эти препараты имеют значительно более продолжительный период полувыведения, большую концентрацию препарата в крови и более высокий риск побочных эффектов [4, 21, 32].

Фермент ГМГ-КоА-редуктаза катализирует синтез ХС; механизм действия статинов заключается в том, что они похожи по химической структуре на этот фермент (конкретно — по наличию 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 естественный фермент ГМГ-КоА проявляет аффинность на микромолекулярном уровне. Таким образом, блокируется доступ естественного субстрата к ферменту, блокируется синтез ХС в печени, и его уровень в крови падает [10].

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 является основным метаболитом не только для синтеза ХС, но и для синтеза изопrenoидных 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 т. ч. гладкомышечных клеток и клеток иммунной системы [2, 11].

Статины наиболее эффективно снижают уровень ХС ЛПНП. В зависимости от дозы при гиперлипидемии IIa-IIb 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% [11].

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

Патогенез статинового гепатита

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, нарушения стула, метеоризм), печени (лекарственный гепатит), аллергические реакции, тромбоцитопению [66].

Выделяют целый ряд факторов риска развития побочных эффектов статинов: высокая доза, назначение других лекарств, низкая 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 креатинфосфокиназы в анамнезе, генетические мутации, ассоциированные с митохондриальной дисфункцией [106].

В целом, между статинами и выраженным поражением печени четкой связи не находят, хотя отмечают несоответствие между литературными данными и результатами наблюдения за больными. Частота гепатотоксического действия статинов составляет около 1 случая на 100 000 человеко-лет; сравнительные данные для нестероидных противовоспалительных средств — 2,2-50 случаев на 100 000 человеко-лет [65]. Более того, в недавних исследованиях не найдено значительных различий в частоте развития тяжелого токсического поражения печени (сывороточный билирубин более 51 мкмоль/л или увеличение активности аминотрансфераз в 10 раз выше верхней границы нормы или исходного уровня) между группами больных с исходным увеличением показателей печеночных проб или без них (0,6% и 0,2% соответственно) [35, 93].

Патогенез статинового 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 других препаратов параллельно со статином возможны перегрузка системы цитохрома CYP P450, нарушение метаболизма лекарственных средств и развитие гепатита [10, 12, 39, 91]. Правастатин метаболизируется в цитозоле гепатоцитов сульфатионом [10, 12].

Одна из гипотез патогенеза статинового гепатита состоит в том, что изменения липидных компонентов мембран гепатоцитов приводят к повышению проницаемости этих мембран и «утечке» ферментов [110].

В той или иной мере в патогенез статинового гепатита вовлечены различные молекулярные механизмы, которые участвуют в развитии лекарственных гепатитов: активация перекисного окисления липи-

дов, денатурация белков, истощение запасов АТФ, нарушение функции митохондрий, образование гаптенгов, связывание фрагментов препаратов с ядерными и цитоплазматическими молекулами, блокада транспортной РНК, связывание с мембранными рецепторами, нарушение гомеостаза кальция, нарушение цитоскелета гепатоцитов [3, 29].

Данные литературы о морфологическом субстрате статинового гепатита разноречивы. В большинстве случаев при статиновом гепатите наблюдается бессимптомное повышение активности трансаминаз (как правило, в первые 12 недель терапии), не коррелирующее с гистопатологическими изменениями печени [69, 112]. По мнению других авторов, клинически значимые токсические повреждения печени при приеме статинов возникают крайне редко; морфологически может иметь место гепатит, холестаз или их сочетание, возникающие по механизму идиосинкразии или иммуноаллергического повреждения. Описаны единичные случаи аутоиммунного гепатита различной активности, спровоцированного приемом статинов [44].

Известно о нескольких случаях холестатического гепатита при употреблении ловастатина [37], правастатина [73], аторвастатина [42] и симвастатина [36]. Для аторвастатина описана острая печеночная недостаточность. Частота ее развития очень мала (менее 1 случая на 1 млн. человеко-лет) и соответствует фоновой частоте идиосинкратической острой печеночной недостаточности в общей популяции. С аторвастатином связывают развитие аутоиммунного гепатита: предполагают, что обостряется существующий латентный гепатит, а не развивается *de novo* под действием аторвастатина [35, 43].

Подробное изучение гистологических изменений печени у больных с дислипидемией на фоне лечения статинами провели Л.Б. Лазебник и Л.А. Звенигородская (2009) [23]. У 62,9% больных на 12-й неделе лечения выявлялись изменения проб печени. При морфологическом исследовании обнаружены изменения, характеризовавшиеся выраженным стеатозом гепатоцитов, присутствием воспалительного компонента и разрастанием соединительной ткани. Активность воспалительного процесса у больных с атерогенной дислипидемией на фоне терапии статинами была более высокой, воспалительные изменения были представлены как формированием внутريدольковых инфильтратов, так и умеренным портальным воспалением. Также выявлено усиление и изменение топики фиброза, наряду с перигепатоцеллюлярным фиброзом, выявлявшимся у всех больных с дислипидемией, чаще встречался перипортальный и портальный фиброз. Выраженность стеатоза печени при приеме статинов несколько снижалась. Достоверно чаще у таких больных выявлялись поражения мелких структур билиарного тракта (пролиферация дуктулов, перидуктулярный фиброз). У всех больных, принимавших статины, выявлен полиморфизм ядер. Наблюдалось также снижение процентного содержания крупных ядер и деформированных ядер с фактором формы меньше 1 [23].

Частота изменений биохимических показателей

Данные о повышении аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (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-х лет, свидетельствовали о том, что частота повышения биохимических показателей функции печени в 3 раза и более по сравнению с верхней границей нормы достигала 300 случаев на 100 тыс. 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 [65]. Хотя существует зависимость между повышением трансаминаз и дозой препарата, результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что повышение этих показателей не связано со степенью повышения уровня ХС ЛПНП за счет применения статинов. 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 АЛТ его связывали с применением статинов, а в 13 из них объясняли повышение возможными взаимодействиями лекарственных средств. В оставшихся случаях имелись заболевания сердца, сахарный диабет или их сочетание. Наконец, в 1 из 17 случаев повышение АЛТ отмечено у женщины 71 года при использовании аторвастатина в самой высокой продаваемой дозе (по 80 мг/сут.) [66].

По данным W. Marz et al. (1999), частота повышения трансаминаз при приеме 10 мг аторвастатина или 10–40 мг симвастатина не превышает 0,5% [100].

J. C. LaRosa et al. (2005) обнаружили повышение трансаминаз в 0,2% случаев при назначении 10 мг аторвастатина и в 1,2% случаев при назначении 80 мг аторвастатина [77]. По данным других авторов, частота увеличения активности трансаминаз при аналогичной терапии составляла 0,1% и 0,6% соответственно (при приеме плацебо — 0,2%) [53].

X. Zhang et al. (2011) обследовали 481 больного с ишемическим инсультом, которые принимали статины. Повышение трансаминаз не более 3 норм выявлено в 2,3%, а более 3 норм — в 2,1% случаев [62].

В исследовании A. T. McAfee et al. (2006) получено, что распространенность повышения АЛТ и АСТ при лечении 5 мг розувастатина — 0,5%, 10 мг розувастатина — 0,1%, 20 мг розувастатина — 0,1%, 40 мг розувастатина — 0,3% [54].

Такие данные свидетельствуют о том, что выраженное и стойкое повышение уровня печеночных ферментов в крови возникает редко и может быть обусловлено взаимодействиями лекарственных средств, а также наличием сопутствующих заболеваний или применением самой высокой дозы статина [66].

В то же время Л. Б. Лазебник с соавт. (2009) обнаруживали изменения биохимических проб печени на 12-й неделе терапии статинами значительно чаще, чем указанные выше авторы, — в 62,9% случаев, о чем мы уже писали ранее [23]. Например, при лечении ловастатином повышение АЛТ до 2 норм определялось в 41,9%, до 3 норм — в 19,3%; АСТ до 2 норм — в 35,5%, до 3 норм — в 16,1%; γ -глутамилтранспептидазы до 3–4 норм — в 58,0%; щелочной фосфатазы до 2 норм — в 9,7%; общего билирубина — в 22,3% случаев [23].

В 70% случаев уровень трансаминаз спонтанно нормализуется, даже если терапия статинами продолжается [59].

Особенно важно отметить, что экспертная группа гепатологов, которая оценивала побочное действие статинов со стороны печени, не смогла установить связь между изменениями трансаминаз и случаями развития полностью подтвержденной печеночной недостаточности. При этом был сделан вывод о том, что изолированное повышение уровня аминотрансфераз не связано с острым или хроническим повреждением печени [66].

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; в то же время сообщается об аналогичной распространенности (1 случай на 1 млн. человек) печеночной недостаточности у лиц, не принимающих статины. Более того, только 1 из 51741 больного, которым в период с 1990 г. по 2002 г. была выполнена трансплантация печени, принимал статины [66].

Другие авторы подтверждают редкость развития острой печеночной недостаточности при приеме статинов [102].

Частота развития острой печеночной недостаточности на фоне приема статина составляет 1 случай на 114 тыс. пациенто-лет приема препаратов и сопоставима с таковой в общей популяции [55].

На необходимость контроля биохимических показателей, отражающих состояние печени, нацеливают, прежде всего, жалобы пациентов. Эти жалобы неспецифичны: желтуха, зуд, расстройства сна, нарушение концентрации внимания [120]. Л. Б. Лазебник с 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 [23].

Рекомендации Национальной Ассоциации липидологов США по безопасному использованию статинов

Национальной Ассоциацией липидологов США была создана рабочая группа по безопасному использованию статинов. Эта рабочая группа сформулировала следующие рекомендации [66]:

- ▶ 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 определения их причины;
- ▶ до тех пор пока не будет изменена информация по применению статинов, одобренная Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами США (FDA), считается целесообразным определять уровни трансаминаз до начала лечения, через 12 недель 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 печени, увеличение уровня непрямого билирубина и повышение протромбинового времени (в более высокой степени, чем повышение уровня печеночных трансаминаз);
- ▶ наиболее информативным биохимическим показателем для выявления клинически значимого повреждения печени считается оценка фракций билирубина, которые в отсутствие обструкции желчевыводящих путей служат более точным прогностическим фактором повреждения печени по сравнению с изолированным повышением уровня аминотрансфераз;
- ▶ при выявлении врачом признаков клинически значимого повреждения печени у больных, применяющих статины, терапия ими должна быть прекращена. Следует предпринять попытки уста-

новления причины повреждения печени, и 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 статина, 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).

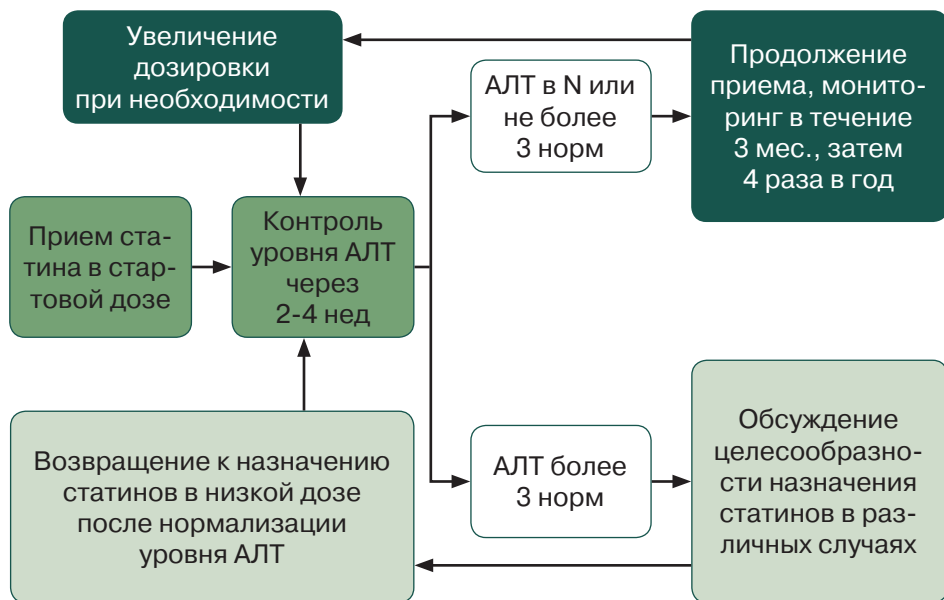
Хотя в приведенных выше рекомендациях и указано на необходимость контроля активности трансаминаз, вероятно, это не всегда помогает прогнозировать токсические эффекты [38, 114] и не оправдывает себя в экономическом отношении. В исследовании Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention только в 18 из 100 тыс. проб отмечали превышение активности аминотрансфераз более чем в 3 раза от верхней границы нормы; ни в одном из этих случаев у больного не развивался острый гепатит [38]. Подобно амиодарону, положительные эффекты длительного применения превышают возможный минимальный риск поражения печени [35].

Предложены и другие подходы к контролю безопасности статинов, в частности, алгоритм Yu-Wei Chen et al. (2007) [50] (рис. 1).

На практике следует также учесть данные R. Vuppalanchi et al. (2005) о том, что у больных с исходно увеличенными показателями трансаминаз нет значительных различий в частоте их повышения через год у получавших и не получавших ловастатин [120].

Обоснование применения Урсофалька в комбинации со статином при НАЖБП и ЖКБ

Еще один аспект взаимоотношений статинов с печенью — возможность их применения для лечения желчнокаменной болезни (ЖКБ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и некоторых других заболе-



Yu-Wei Chen et al., 2007, с изменениями

Рис. 1. Алгоритм контроля безопасности применения статинов (по Yu-Wei Chen et al., 2007 [50]).

ваний. Достаточно много сведений накоплено о применении статинов при ЖКБ [9]. Так, у пациента с гиперхолестеринемией и большим холестериновым желчным конкрементом после терапии правастатином в течение 3 месяцев в дозе 40 мг/сут. камень полностью растворился [10, 111].

При лечении большого ЖКБ симвастатином в течение 6 месяцев в дозе 20 мг/сут. в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе 750 мг/сут. произошло растворение 20 камней желчного пузыря диаметром 3 мм [10, 46]. Комбинация ловастатина с УДХК вызвала ускорение литолиза на 56% [10, 86]. В экспериментальной модели холестериновых желчных конкрементов введение ловастатина в течение 10 недель 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 [10, 85].

Опубликованы и негативные результаты лечения ЖКБ статинами [10, 95]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было доказано отсутствие эффекта на все показатели литогенности желчи (уровни ХС, желчных кислот, фосфолипидов, индекса насыщения желчи ХС и время нуклеации) *in vivo* при приеме больными ЖКБ 40 мг правастатина в течение 3 недель [10, 63].

H. Jaeger et al. (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 аполиipoproteина A-I. Таким образом, фосфолипиды солюбилизируют ХС в желчи, но аполиipoproteин A-I является антинуклеирующим фактором, и дисбаланс между этими показателями может привести, наоборот, к увеличению литогенности желчи [10, 78].

По данным другого рандомизированного исследования, при приеме симвастатина в дозе 20 мг/сут. в течение 6 месяцев в комбинации с УДХК в дозе 750 мг/сут. не было выявлено увеличения скорости исчезновения фрагментов камней у пациентов с единичными холестериновыми желчными камнями после ударно-волновой литотрипсии [10, 105].

Для достижения успеха в лечении ЖКБ комбинацией статинов и УДХК целесообразно назначать референтный препарат УДХК — Урсофальк.

Преимущества УДХК:

- ▶ выраженная клиническая эффективность;
- ▶ широкий спектр механизмов действия, в т. ч. антифибротическое;
- ▶ широкий спектр клинического применения;
- ▶ единственный препарат, эффективный при первичном билиарном циррозе печени и первичном склерозирующем холангите;
- ▶ высокий уровень доказательности и обширная доказательная база, особенно при холестатических заболеваниях печени (уровень доказательности А, В) (Урсофальк);
- ▶ высокая эффективность при внутрипеченочном холестазе беременных;
- ▶ возможность назначения во II–III триместрах беременности;
- ▶ возможность применения у детей с периода новорожденности (до 3 лет — в виде суспензии);
- ▶ минимальный риск побочных эффектов;
- ▶ выгодное соотношение стоимость/эффективность;
- ▶ три формы выпуска (только у Урсофалька — капсулы, суспензия, таблетки);
- ▶ стабильность субстанции (Урсофальк).

Урсофальк — референтный препарат УДХК в странах Европы, Северной и Южной Америки.

Какой препарат УДХК наиболее эффективен и безопасен?

Урсофальк неслучайно является референтным препаратом УДХК в странах Европы, Северной и Южной Америки. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе препарата, достижении максимального эффекта за оптимальные сроки (рис. 2, 3). Все другие препараты УДХК при регистрации в соответствующую



Harmonisation of product birthdates and synchronisation of periodic safety update reports (PSURs) of products authorised through national or mutual recognition procedures in the EU

	Active substance name (IMN)	EU HBD	DLP (year and month)	Firm's name	Allocated P-RMS / Procedure number
489	urofollitropin	20040324	201203	Ferring	UK/H/PSUR/0059/002
490	ursodeoxycholic acid	19791127	201111	Dr. Falk Pharma	MT/H/PSUR/0001/002
491	valaciclovir	19941220	200912	GSK	CZ/H/PS UR/0018/001

Урсофальк® — лучшая субстанция по качеству и безопасности

Свойства	Препарат	Урсофальк®	УДЖК Италия	УДЖК Украина	УДЖК Чехия
Стабильность субстанции, лет		5	3	2	4
Микрокристаллическая структура		+	-	-	-
Безопасность у детей (детская форма)		+	-	-	-
Мировое доверие		62 страны	?	-	страны пост-советского пространства

Урсофальк® — доказанная эффективность

Свойства	Препарат	Урсофальк®	УДЖК Италия	УДЖК Украина	УДЖК Чехия
Доказательная база*		3850 исследований	?	?	12 исследований

* - по данным сайта www.pubmed.gov/

Рис. 2. Урсофальк — референтный препарат УДЖК подавляющей части стран мира.



Урсофальк® – референтный препарат урсодезоксихолевой кислоты.



- первый препарат УДХК в Европе и России
- производится в Германии из европейской субстанции
- обеспечивает самую высокую концентрацию УДХК в желчи

Рис. 3. Изменения состава желчи после приема различных препаратов УДХК (по А. Stiehl et al., 1980 [58], В. Angelin et al., 1986 [40], М. Nakagawa et al., 1990 [90]).

щих странах мира должны представить доказательства о фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку. Подавляющая часть исследований по эффективности и безопасности УДХК в Европе проведена с применением Урсофалька (около 4000 научных работ). Важно, что исследования по возможному новым областям применения Урсофалька продолжают [27].

Урсофальк производится в Германии с 1979 г. Аналоги препарата отличаются от Урсофалька по эффективности, безопасности и вероятности побочных эффектов.

Сравнение различных препаратов УДХК представлено в табл. 1.

У больных ЖБД предпринимаются попытки комбинировать статины с растительными гепатопротекторами, например с Хофитолом [10, 16].

Существует много «точек приложения» для статинов при НАЖБП, в т. ч. при НАСГ. В частности, взаимодействие статинов с основными факторами, включенными в липидный метаболизм, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR), адипонектином, провоспалительными агентами — TNF- α , IL-6 и др. [10, 108].

С. К. Argo et al. (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 из-

Таблица 1. Сравнение различных препаратов УДХК (по С.В. Морозову с соавт., 2011 [28])

Параметр	Урсофальк (Германия)	Другие препараты УДХК	Практическое значение
Срок годности / стабильность субстанции (по данным инструкции)	5 лет	2–4 года	УДХК в Урсофальке более стабильна, что свидетельствует о более современной технологии производства
Форма выпуска	– капсулы 250 мг – суспензия 250 мг/5 мл – таблетки 500 мг (регистрируются в России)	Только капсулы	<ul style="list-style-type: none"> • Постоянное совершенствование технологии изготовления препарата и разработка новых лекарственных форм • Наличие разных форм позволяет более индивидуализированно подбирать лечение
Число научных исследований (по данным Medline)*	3850	Единичные	Большинство клинических эффектов УДХК было доказано именно для Урсофалька
Референтный препарат УДХК в Евросоюзе**	Да	Нет	<ul style="list-style-type: none"> • Именно Урсофальк был первым препаратом УДХК в Европе • Регистрация других препаратов требует доказательств биозэквивалентности Урсофальку

*<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

**EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs, June 2009

менение обмена адипонектина [108]. 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 через влияние на метаболизм оксида азота; статины способствуют снижению в крови уровня провоспалительных агентов (см. выше) [108].

На фоне терапии статинами возможно улучшение гистологической картины печени при НАСГ [31].

В пилотном исследовании показан положительный эффект аторвастатина на стеатоз и фиброз печени при НАСГ [10, 70, 109, 115].

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 [10, 104]. Поэтому статины были предложены для лечения больных НАЖБП, в т. ч. НАСГ [10, 115].

Однако получены 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 [31].

В пилотном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании при лечении симвастатином в течение 1 года не отмечено динамики уровня трансаминаз, печеночного стеатоза, воспалительной активности и стадии фиброза у больных НАСГ [10, 94].

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 приводит к необходимости увеличения дозы статина. Последнее чревато развитием лекарственного гепатита с повышением трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза и более. В связи с этим побочным действием статинов возникла необходимость проведения более безопасной гиполипидемической терапии (рис. 4) [10, 31].

Для разрешения указанных выше 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. 437 больных исходно имели умеренное повышение активности трансаминаз. Эти пациенты были разделены на 2 группы: больные 1-й группы (227 человек) получали аторвастатин в средней дозе 24 мг/сут., а больные 2-й группы (210 человек) статинов не получали. В 1-й группе у большинства пациентов отмечалась нормализация активности трансаминаз, а во 2-й — дальнейшее нарастание их активности. Частота отмены статинов ввиду 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 трансаминаз, не получавших статины, частота сердечно-сосудистых событий — 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% ($p < 0,0001$) [99].

В одноцентровом рандомизированном клиническом исследовании St. Francis Heart Study обследованы 1005 больных с атеросклерозом коронарных артерий в возрасте 50–70 лет. Они рандомизированы на груп-

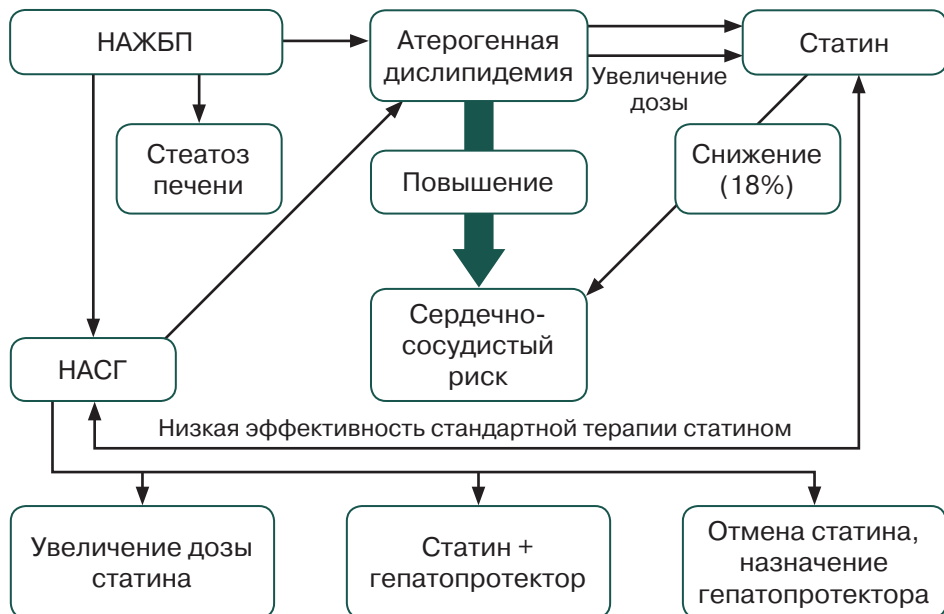


Рис. 4. Алгоритм лечения атерогенной дислипидемии, ассоциированной с НАЖБП (по Л.А. Звенигородской с соавт., 2009 [31]).

пы по приему аторвастатина в дозе 20 мг/сут. в сочетании с витаминами С и Е или с плацебо. Распространенность НАЖБП оценивалась по соотношению печень/селезенка при компьютерной томографии, диагноз НАЖБП 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% [41].

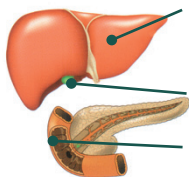
В литературе обсуждается вопрос о целесообразности комбинаций статинов и УДХК в лечении НАЖБП [18, 19, 48]. Эффективность Урсофалька для лечения НАСГ доказана (рис. 5). Кроме того, продемонстрирована эффективность и безопасность сочетанной терапии УДХК и аторвастатином для лечения гиперхолестеринемий в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании [48]. В него вошли 48 пациентов с первичной или семейной гиперхолестеринемией, которые не ответили на монотерапию симвастатином или аторвастатином. Пациентам была назначена удвоенная доза статинов или лечение, сочетающее симвастатин или аторвастатин с УДХК, в течение 4 мес. Были измерены уровни концентрации общего ХС, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов в плазме крови. Показано, что прием симвастатина в дозе 20 мг/сут. и УДХК 300 мг/сут. привел к значительному снижению уровня ЛПНП в плазме крови по сравнению с группой пациентов, получавших терапию только симвастатином 40 мг/сут. — $118,8 \pm 8,6$ мг/дл и $154,8 \pm 12,2$ мг/дл соот-

1. Цитопротективный эффект



Спаренные молекулы УДХК встраиваются в фосфолипидный слой мембраны гепатоцита, что ведет к стабилизации последней.

2. Гипохолестеринемический эффект



подавление синтеза холестерина в печени путем торможения ГМК- Коа- редуктазы

уменьшение экскреции холестерина в желчь

уменьшение кишечной абсорбции холестерина

3. Антифибротический эффект

УДХК ингибирует пролиферативную активность человеческих фибробластов, стимулированную фактором роста тромбоцитарного происхождения, тем самым тормозит процессы фиброгенеза и уменьшает выраженность фиброза.

Данные фибротеста на УДХК снижаются на 12,5%, на плацебо – повышаются на 7,1%

4. Литолитический эффект

5. Холеретический эффект

6. Антихолестатический эффект

7. Метаболический эффект⁴

Параметры	ВД-УДХК, %	Плацебо, %	P
Уровень глюкозы сыворотки	-2,2	+3,9	0,002
HbA1c уровень	-2,3	+5,2	<0,001
Уровень инсулина	-19	-0,2	0,038
НОМА индекс	-20	+6	<0,009

НОМА-индекс (показатель инсулино-резистентности) — это произведение значений уровней глюкозы (ммоль/л) и инсулина натощак (мЕ/мл), деленное на коэффициент 22,5.
 Норма НОМА-индекса < 2,77 относ. ед.

8. Иммуномодулирующий эффект

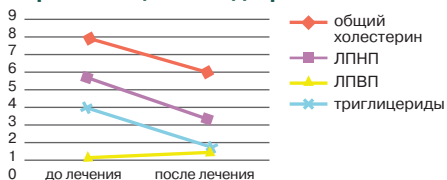
Уменьшение образования сенсibilизируемых к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижение «атаки» иммунокомпетентными Ig (в первую очередь IgM) клеток печени. Взаимодействие с глюкокортикоидными рецепторами. Снижение синтеза аутоантител, провоспалительных интерлейкинов 1, 2, 4, 6 и ФНО. Уменьшение экспрессии антигенов гистосовместимости HLA1 на гепатоцитах и HLA2 на холангиоцитах.

9. Антиапоптотический эффект

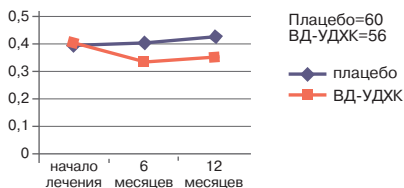
Улучшение лабораторных показателей¹

	УДХК 30 мг/кг/д	Плацебо	P
Уровень АЛТ	-28%	-2%	<0.001
Уровень АСТ	-8%	+9%	<0.001
Уровень ГГТП	-51%	+ 19%	<0.001

Нормализация липидограммы²



Подтверждается данными фибротеста³



Уменьшение синдрома холестаза:

- ↓ кожного зуда
- ↓ ЩФ, ГГТП
- ↓ билирубина

Рис. 5. Клинические эффекты Урсофалька в дозе 25–30 мг/кг/сут. при НАСГ 1[96]; 2[33]; 3[96]; 4[96].

ветственно ($p=0,0034$). Кроме того, для дальнейшего снижения уровня ЛПНП после 4 мес. лечения добавление аторвастатина 20 мг/сут. к УДХК 300 мг/сут. оказалось более эффективным, чем монотерапия аторвастатином 40 мг/сут. однократно — $94,6\pm 6,1$ мг/дл и $138,7\pm 9,0$ мг/дл соответственно ($p=0,0037$). Отмечено отсутствие серьезных нежелательных явлений во всех изучаемых группах. Также не было замечено изменений, которые могли бы указывать на гепатотоксичность, миопатию или нарушение функции почек [48]. Такие результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности комбинированной терапии статинами и УДХК для лечения первичной или семейной гиперхолестеринемии у пациентов, не реагирующих на монотерапию симвастатином или аторвастатином [19].

На основании эффективности комбинации УДХК и статинов, полученной в исследовании R. Cabezas Gelabert [48], выполнена работа О. М. Корнеевой с соавт., в которой сочетание УДХК с аторвастатином использовано для лечения больных НАЖБП на фоне метаболического синдрома [19]. Обследованы 60 пациентов с метаболическим синдромом: средний возраст 48 ± 13 лет; индекс массы тела $33,6\pm 5,2$ кг/м²; окружность талии $113,2\pm 11,1$ см, с подтвержденной результатами клинколабораторных, ультразвуковых исследований НАЖБП и лабораторно доказанной дислиппротеинемией. Стеатоз печени диагностирован у всех пациентов с метаболическим синдромом, НАСГ — у 42%. У 52% больных с метаболическим синдромом и НАЖБП выявлена атерогенная дислиппротеинемия. Пациенты получали УДХК в дозе 15 мг/кг в сут. и симвастатин по 20 мг/сут. в течение 6 мес. На фоне лечения через 6 мес. в группе больных НАСГ активность АСТ снизилась до $35,1\pm 5,3$ МЕ/л, АЛТ — до $33,9\pm 16,3$ МЕ/л ($p<0,0003$). Через 3 недели не зафиксировано ни одного случая повышения активности АСТ и АЛТ при совместной терапии симвастатином и УДХК. У 96% пациентов с НАСГ нормализовались уровни сывороточных трансаминаз. У всех пациентов улучшились показатели липидного спектра: уровень общего ХС снизился с $232,1\pm 48,7$ мг/дл до $170,2\pm 23,3$ мг/дл, триглицеридов — с $263,7\pm 121,6$ мг/дл до $160,3\pm 49,4$ мг/дл, ЛПНП — с $130,9\pm 49,7$ мг/дл до $82,8\pm 23,7$ мг/дл, уровень ЛПВП увеличился с $40,9\pm 14,1$ мг/дл до $48,2\pm 11,7$ мг/дл в конце исследования ($p<0,01$). Не было зарегистрировано ни одного случая токсического действия подобной комбинации, уровни АСТ и АЛТ снижались, повышения креатинфосфокиназы выявлено не было [18, 19].

Но высказываются опасения возможного развития повышенной токсичности или ослабления действия аторвастатина при его совместном назначении с УДХК ввиду того, что аторвастатин метаболизируется с участием субстрата изофермента CYP3A4, а УДХК может вызывать индукцию CYP3A4 и снизить эффективность аторвастатина [19].

Однако доказательства, указывающие на отрицательное влияние УДХК на метаболизм препарата аторвастатин, отсутствуют. Учитывая тот факт, что УДХК оказывает гиполипидемическое действие, ее совместное

применение с аторвастатином не может оказывать негативного клинического влияния в отношении гипополипидемической эффективности. Наоборот, в реальной практике комбинация УДХК и аторвастатина служит альтернативной терапией дислипотеинемии при патологии печени [19]. Крайне сомнительно, что комбинация УДХК с аторвастатином может каким-то образом усугублять состояние печени и повышать количество побочных эффектов. Напротив, УДХК входит в схемы лечения больных с лекарственными поражениями печени [7].

УДХК улучшает кинетику розувастатина, значительно снижая его клиренс посредством ингибирования активности транспортера органических анионов OATP1B1 путем ингибирования транскрипционного ядерного фактора гепатоцитов HNF alpha [75].

Эффективность лечения НАСГ комбинацией симвастатина и УДХК отмечена в клиническом наблюдении Л.А. Звенигородской с соавт. [31]. Отмечена положительная динамика, заключающаяся в переходе дислипидемии из IIb в менее атерогенную IIa. Кроме того, по данным контрольной биопсии печени, отмечены уменьшение индекса гистологической активности, нормализация диаметра портальных трактов, уменьшение их фиброза и инфильтрации лимфоцитами, отсутствие перипортальных некрозов, гиперплазии ретикуло-эндотелиальной системы, уменьшение признаков холестаза [31]. Авторы пришли к выводу о целесообразности лечения НАСГ комбинацией статина и УДХК [13].

Мы нашли в литературе сведения, указывающие на перспективы применения статинов при других заболеваниях печени. Так, по данным M. L. Valmer et al. (2008), статины эффективны и безопасны для снижения уровня ХС в крови при первичном билиарном циррозе печени, но только в комбинации с УДХК [45]. Статины обладают проангиогенным эффектом, влияя на систему оксида азота [108]. Они оказывают супрессивное действие *in vivo* на вирус гепатита С [67]. В эксперименте терапия низкими дозами статинов улучшала регенерацию печени после ее резекции (через стимуляцию ангиогенеза) [60]. Назначение статинов экспериментальным животным приводит к стимуляции апоптоза клеток гепатоцеллюлярной карциномы и к снижению их инвазивного потенциала [68]. В литературе есть сообщения о снижении риска развития рака печени у пациентов, длительно получающих статины [107].

Урсофальк при статиновом гепатите

Для ответа на вопрос: «Опасаются ли практикующие врачи гепатотоксичности статинов?» F. S. Rzung et al. (2010) провели опрос 937 врачей общей практики из 138 академических центров США [76]. Результаты опроса представлены в табл. 2. 37% опрошенных переоценили риск гепатотоксичности статинов, и это отрицательно коррелировало с частотой назначения препаратов.

Таблица 2. Частота назначения статинов в зависимости от клинической ситуации по результатам опроса врачей общей практики (по F. S. Rzouq et al., 2010 [76])

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)

Принципиальные пути решения проблемы лечения статинами в связи с возможным развитием статинового гепатита:

- ▶ выполнение рекомендаций по безопасности статинов, разработанных рабочей группой Национальной Ассоциации липидологов США [66] (см. выше);
- ▶ комбинация низких доз статинов с другими гиполипидемическими средствами [11, 26], в частности, с ингибиторами абсорбции ХС в кишечнике (например, с Эзетролом — эзетемибом);
- ▶ назначение фиксированных комбинаций (Инеджи = симвастатин + эзетемиб);
- ▶ назначение гепатопротекторов.

Клинический опыт и научные исследования свидетельствуют об эффективности комбинирования статинов с УДХК для профилактики и лечения статинового гепатита. Последняя комбинация основана на гиполипидемическом, цитопротекторном, антиоксидантном и других свойствах УДХК.

Механизмы действия УДХК (рис. 6) [5, 14].

Гипохолестеринемический эффект:

- ▶ снижение всасывания ХС в кишечнике, синтеза ХС в печени и экскреции ХС в желчь;
- ▶ помимо гиполипидемического действия, УДХК улучшает эндотелиальную функцию путем значительного снижения уровня эндотелина-2 [118];
- ▶ гипохолестеринемический эффект УДХК подтвержден не только при атеросклерозе, но и при ЖКБ, НАЖБП, холестерозе желчного пузыря [15, 25].

Цитопротективный эффект:

- ▶ встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны с ее стабилизацией и повышением устойчивости к повреждающим факторам.



Рис. 6. Механизмы действия УДХК [119].

Антиоксидантное действие [34, 84, 117]:

- ▶ внутриклеточное увеличение концентрации токсических желчных кислот при холестатических поражениях печени приводит к снижению синтеза глутатиона, а следовательно, к снижению эффективности работы антиоксидантных механизмов гепатоцита. Кроме того, гидрофобные желчные кислоты активируют митохондриальные оксидазы, усиливающие продукцию активных форм кислорода при холестазах; начинают преобладать процессы генерации активных форм кислорода — возникает окислительный стресс;
- ▶ в многочисленных экспериментальных исследованиях установлено, что УДХК способна в безклеточных химических системах генерации активных форм кислорода самостоятельно связывать супероксид-анион и гидроксильный радикал — самые активные формы кислородных радикалов, т. е. является антиоксидантом прямого действия;

- ▶ установлено также, что УДХК способствует увеличению концентрации в клетках глутатиона, являющегося компонентом внутриклеточной антиоксидантной системы;
- ▶ кроме того, УДХК подавляет активность митохондриальных оксидазных ферментов, ответственных за продукцию супероксид-аниона;
- ▶ таким образом, Урсофальк тормозит перекисное окисление липидов и уменьшает окислительный стресс, т. е. восстанавливает баланс окислителей и антиоксидантов в цитоплазме гепатоцитов.

Антифибротический эффект [34, 49, 57, 92]:

- ▶ на фоне приема УДХК было зарегистрировано снижение содержания матричной РНК, определяющей синтез этого рецептора в звездчатых клетках;
- ▶ как известно, TGF β 1 высвобождается поврежденными гепатоцитами и является основным активатором звездчатых клеток — ключевых клеток в процессе фиброгенеза; их активация осуществляется путем связывания TGF β 1 рецепторами, находящимися на поверхности звездчатых клеток;
- ▶ кроме того, под действием УДХК в звездчатых клетках усиливается синтез и нарастает концентрация в цитоплазме внутриклеточных киназ — ингибиторов процесса активации клеток.

Антитоксический эффект в отношении центральной нервной системы и печени [27, 97]:

- ▶ торможение индуцированного гипербилирубинемией апоптоза астроцитов (в экспериментах на животных);
- ▶ мобилизация транспортных систем нейронов центральной нервной системы, ответственных за элиминацию из нее токсических желчных кислот;
- ▶ нейропротекторное действие;
- ▶ индукция СYP3A4 в печени.

Литолитический эффект:

- ▶ снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами ХС, предупреждение образования и растворение холестериновых камней.

Антихолестатический эффект:

- ▶ подавление секреции токсических желчных кислот в желчь за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;
- ▶ стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации кальций-зависимой α -протеинкиназы, что вызывает уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот.

Холеретический эффект [17]:

- ▶ индукция бикарбонатного холереза, усиливающего выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник;
- ▶ вытеснение пула токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке.

Дифференцированное влияние на регенерацию гепатоцитов [51, 74]:

- ▶ стимуляция митоза гепатоцитов и регенерации печени после резекции печени у экспериментальных животных;
- ▶ торможение пролиферации клеток гепатомы у человека.

Модуляция апоптоза [56, 83, 87, 97, 103]:

- ▶ снижение концентрации кальция в клетках, предотвращающее выход цитохрома С из митохондрий, в свою очередь блокирующего активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов;
- ▶ торможение апоптоза гепатоцитов при холестатических заболеваниях печени;
- ▶ антиапоптотический эффект УДХК не ограничивается только печенью, но имеет место и в центральной нервной системе;
- ▶ в слизистой толстой кишки УДХК влияет на апоптоз противоположно — стимулирует его.

Иммуномодулирующий эффект:

- ▶ уменьшение экспрессии молекул HLA 1-го класса на гепатоцитах и HLA 2-го класса на холангиоцитах, что снижает их аутоиммунность; снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, γ -интерферона) [24].

Противовоспалительный эффект [47, 61, 79, 80, 81, 82]:

- ▶ снижение исходно повышенного уровня эозинофилов и содержания простагландина E2 в крови у пациентов с первичным билиарным циррозом печени;
- ▶ уменьшение активности фосфолипазы A2 в крови больных с ЖКБ;
- ▶ торможение высвобождения воспалительных медиаторов из тучных клеток при воспалительных заболеваниях кишечника.

Противоопухолевый эффект [116]:

- ▶ предотвращение специфических для рака толстой кишки клеточных (Ras)-мутаций;
- ▶ блокирование активации «диких» типов Ras;
- ▶ подавление экспрессии на раковых клетках циклооксигеназы-2;
- ▶ стимуляция апоптоза в слизистой толстой кишки.

Приведенный выше перечень не вместил всех свойств УДХК. На рис. 6 эффекты Урсофалька отражены более полно.

Показано, что при лечении статинового гепатита УДХК улучшаются биохимические показатели, уменьшаются гистологические изменения печени, снижается атерогенность дислипидемии [6, 10, 20, 31, 34].

За последние годы накоплены данные об эффективности УДХК (в дозе 10–15 мг/кг/сут. не менее 4–6 недель, оптимально 1–6 мес. и более) в терапии лекарственных поражений печени, особенно протекающих с холестазом. Урсофальк может применяться и для профилактики лекарственного гепатита при назначении гепатотоксических препаратов [28]. В частности, было показано, что УДХК защищает печень от токсического поражения метотрексатом, предотвращая развитие некроза гепатоцитов и окислительного стресса в ткани печени [98].

Учитывая мультипотенциал УДХК, Всероссийское научное общество кардиологов рекомендует пациентам с гиперхолестеринемией и хроническими заболеваниями печени комбинированную терапию статинами и УДХК [10, 11].

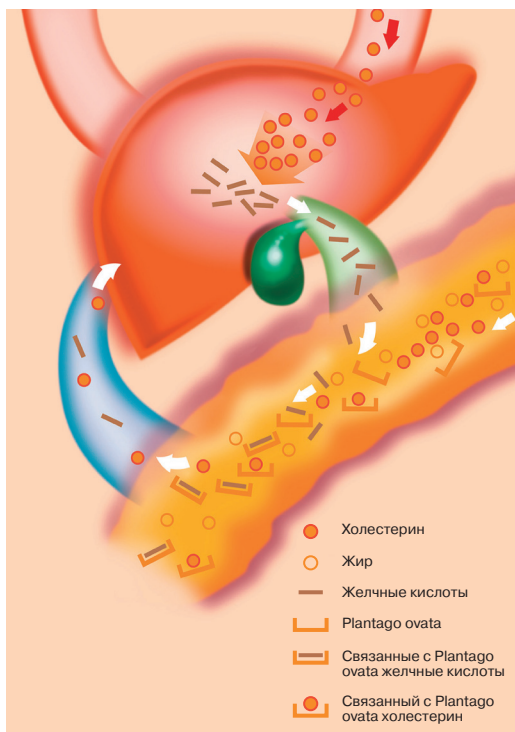


Рис. 7. Механизм гиполипидемического действия оболочки семян *Plantago ovata* (псиллиум, Мукофальк).

Эффективность Мукофалька при гиперхолестеринемии

Для лечения гиперхолестеринемии целесообразным считают включение в пищевой рацион пациентов препарата Мукофальк, состоящим из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожника овального).

При приеме Мукофалька образующаяся в тонкой кишке гель-формирующая фракция связывает желчные кислоты. При связывании достаточно большого количества желчных кислот снижается их реабсорбция в терминальном отделе подвздошной кишки и увеличивается их экскреция с калом, что в свою очередь приводит к снижению уровня ХС в крови (рис. 7).

Потеря желчных кислот активизирует внутриклеточную 7- α -гидроксилазу ХС, что приводит к повышенному образованию желчных кислот из ХС и уменьшению его запасов внутри клеток. Как следствие, повышается активность рецепторов ЛПНП на поверхности клеток и увеличивается экстракция ЛПНП-холестерина из крови, что приводит к снижению уровня ХС в плазме крови. Растворимые объем-формирующие

вещества расщепляются кишечной микрофлорой на короткоцепочечные жирные кислоты, ингибирующие ГМГ-КоА-редуктазу, что снижает новый синтез ХС. Уменьшается также и всасывание ХС из кишечника.

Следует отметить, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и секвестранты желчных кислот могут использоваться одновременно с Мукофальком для повышения эффективности гиполипидемического действия, поскольку все они имеют различные механизмы действия.

Эффективность гиполипидемического действия оболочки семян подорожника *Plantago ovata* была доказана в целом ряде (более 50) рандомизированных клинических исследований, где псиллиум назначался как в форме лекарственных препаратов (Мукофальк), так и в виде обогащенных хлопьев для завтрака (мюсли). В среднем уровень ХС снижался примерно на 10–15%.

В одном из исследований 26 мужчин с легкой или умеренной гиперлипидемией получали псиллиум 3 раза в день, что привело к снижению уровня общего ХС в среднем на 14,8%, а уровня ЛПНП — на 20,2%. Соотношение ЛПНП и ЛПВП улучшилось в среднем на 14,8% по сравнению с исходными значениями (рис. 8 а, 8 б, 8 в) [52].

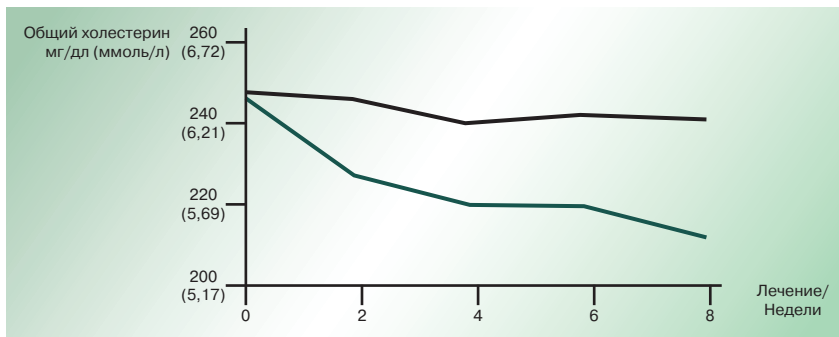
Гиполипидемическое действие псиллиума выражено в большей степени при приеме во время еды, чем при употреблении в перерыве между приемами пищи [88].

Рекомендованная доза для снижения уровня ХС составляет 10–20 г псиллиума в день во время еды (что соответствует 3–6 пакетикам Мукофалька в день).

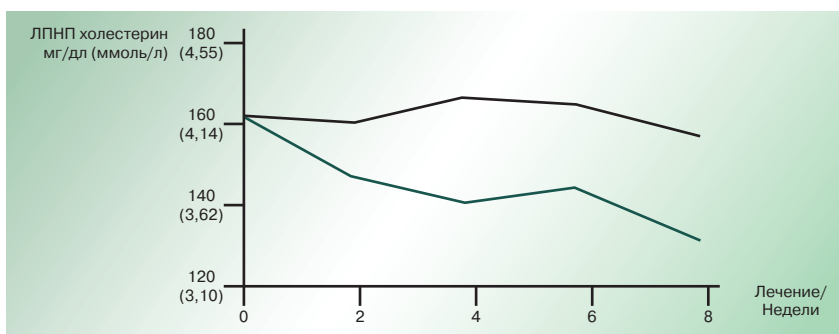
Мукофальк — единственный лекарственный препарат, восполняющий дефицит пищевых волокон, — достоверно снижает уровень ХС в крови (ЛПНП-холестерина), как минимум на 10–15%, и может быть эффективно использован для длительной профилактической терапии, особенно у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемией.

В 1998 г. FDA подтвердило, что пищевые волокна, такие как псиллиум (оболочка семян подорожника *Plantago ovata*), могут достоверно снижать риск развития ССЗ, и совместно с Американской кардиологической ассоциацией рекомендовало назначение псиллиума в качестве компонента лечебно-диетических мероприятий при легкой и умеренной гиперхолестеринемии. В 2003 г. это мнение было подтверждено и Европейским медицинским агентством (ЕМЕА).

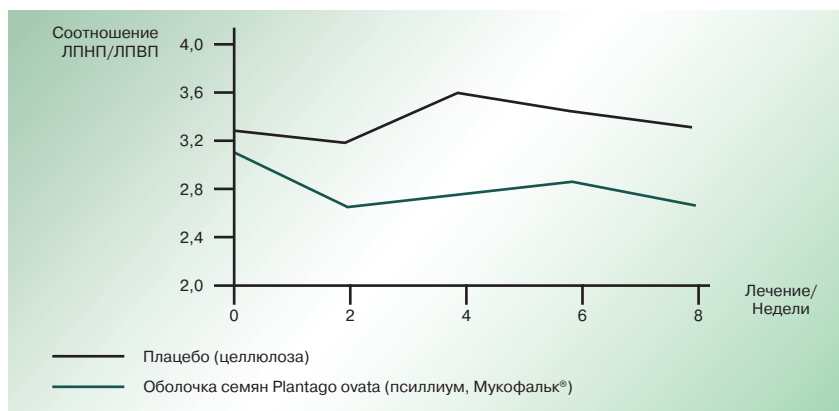
Так все же, статины в гепатологии — «царевна-лягушка» или «жаба»? Результаты научных и клинических исследований убедительно свидетельствуют о том, что в лечении атеросклероза статины высокоэффективны («царевна»). Но иногда все же развивается умеренное негативное влияние на печень («лягушка»). Однако никаких тяжелых токсических последствий в виде печеночной недостаточности чаще, чем в общей популяции, при лечении статинами не развивается, следовательно, назвать эти препараты «жабой» никак нельзя. Современные лекарственные пре-



а) Изменение уровня общего ХС крови в течение 8 недель терапии



б) Изменение уровня ХС ЛПНП в течение 8 недель терапии



в) Изменение соотношения ЛПНП/ЛПВП в течение 8 недель терапии

Рис. 8. Результаты исследования эффективности Мукофалька в лечении гиперлипидемии (по J. W. Anderson et al., 1988 [52]).

параты открывают новые перспективы в лечении и профилактике статинного гепатита. Но теоретические предпосылки требуют дальнейшего практического подтверждения, сравнения эффективности различных гепатопротекторов. Только так можно прийти до истины. Неслучайно один из законов Мерфи гласит: «Прежде, чем найдешь свою царевну, перецелуешь немало жаб!».

Литература

1. Амосова Е. Н. Гиполипидемическая терапия при ишемической болезни сердца / Е. Н. Амосова // Укр. кардіологічний журн. — 2002. — № 6. — С. 13–18.
2. Аронов Д. М. Плейотропные эффекты статинов / Д. М. Аронов // Кардиология. — 2008. — № 8. — С. 60–67.
3. Байкова И. Е. Лекарственное поражение печени / И. Е. Байкова, И. Г. Никитин // Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 11, № 1. — С. 1–5.
4. Беловол А. Н. Гиполипидемическая терапия: современный взгляд на симвастатин / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Здоровье Украины. — 2008. — № 21. — С. 78–79.
5. Буеверов А. О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты / А. О. Буеверов // Consilium Medicum. — 2005. — Т. 7, № 6. — С. 460–463.
6. Буеверова Е. Л. Методы коррекции дислипидемии у больных с метаболическим синдромом / Е. Л. Буеверова, О. М. Драпкина // Рос. Мед. Вести. — 2008. — № 4. — С. 3–10.
7. Буторова Л. И. Лекарственные поражения печени : учеб.-метод. пособие / Л. И. Буторова, А. В. Калинин, А. Ф. Логинов. — М. : [б. и.], 2011. — 64 с.
8. Гиперхолестеринемия у мужчин и женщин различного возраста. Часть I. Клиническое и прогностическое значение / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, С. А. Патарая [и др.] // Кардиология. — 2007. — № 9. — С. 84–90.
9. Григорьева И. Н. Статины и желчнокаменная болезнь / И. Н. Григорьева, Ю. П. Никитин // Клин. фармакология и терапия. — 2007. — № 1. — С. 66–70.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Звенигородская Л. А. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов / Л. А. Звенигородская, Н. В. Мельникова // Гастроэнтерология. Прил. к журн. Consilium Medicum. — 2009. — № 1. — С. 32–36.
14. Ивашкин В. Т. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов. — М. : М-Вести, 2001. — 102 с.
15. Ильченко А. А. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на показатели липидного обмена при желчнокаменной болезни и холестерозе желчного пузыря / А. А. Ильченко, Ю. В. Дрожжина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2007. — № 5. — С. 29–34.
16. Кобылина Е. Ю. Применение симвастатина в сочетании с хофитолом на ранней стадии желчнокаменной болезни у пожилых / Е. Ю. Кобылина, Я. М. Вахрушев // Эксп. гастроэнтерология. — 2008. — № 5. — С. 11–15.
17. Ковалева Н. Б. Внутривнутрипеченочный холестаза беременных / Н. Б. Ковалева, И. Х. Байрамова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 3. — С. 36–39.
18. Корнеева О. Н. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты и статинов для уменьшения сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени / О. Н. Корнеева, О. М. Драпкина. — Рос. Мед. Вести. — 2011. — № 3. — С. 57–63.

19. Корнеева О. Н. Как избежать гепатотоксичности при назначении статинов у пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени? Фокус на комбинацию урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина / О. Н. Корнеева, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — № 6. — С. 81–84.
20. Корнеева О. Н. Урсодезоксихолевая кислота и статины в лечении метаболического синдрома / О. Н. Корнеева, О. М. Драпкина // Рос. Мед. Вести. — 2007. — № 3. — С. 76–79.
21. Курс лекций по клинической кардиологии / Под ред. В. И. Целуйко. — Х. : Гриф, 2004. — 576 с.
22. Кухарчук В. В. Дислипидемии и сердечно-сосудистые заболевания / В. В. Кухарчук // Consilium Medicum. — 2009. — № 5. — С. 61–64.
23. Лазебник Л. Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. — М. : Анахарсис, 2009. — 184 с.
24. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром / У. Лейшнер. — М.: Анахарсис, 2005. — 176 с.
25. Минушкин О. Н. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в клинической практике / О. Н. Минушкин // Медицинский совет. — 2010. — № 1–2. — С. 10–11.
26. Мітченко О. І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування / О. І. Мітченко, М. І. Лутай. — К. : Четверта хвиля, 2007. — 56 с.
27. Морозов С. В. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования : пособие для врачей / С. В. Морозов, Ю. А. Кучерявый. — М. : 4ТЕ Арт, 2011. — 28 с.
28. Рейзис А. Р. Современные проблемы лекарственных поражений печени при туберкулезе / А. Р. Рейзис, С. Н. Борзакова, В. А. Аксенова // Клинический перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2009. — № 4. — С. 3–8.
29. Скрыпник И. Н. Медикаментозные гепатиты / И. Н. Скрыпник // Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 10. — С. 40–44.
30. Солошенкова О. О. Дислипидемии в клинической практике. Часть 1 / О. О. Солошенкова, И. И. Чукаева, Н. В. Орлова // Лечебное дело. — 2009. — № 3. — С. 12–17.
31. Статиновый гепатит / Л. А. Звенигородская, Л. Б. Лазебник, Е. А. Черкашова, Л. И. Ефремов // Трудный пациент. — 2009. — Т. 7, № 4–5. — С. 44–49.
32. Сусеков А. В. Доказательная база эффективности симвастатина (Зокора): 15 лет спустя / А. В. Сусеков, Н. Б. Горнякова, М. Ю. Зубарева // Терапевт. архив. — 2010. — № 12. — С. 68–72.
33. Харченко Н. В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом / Н. В. Харченко, С. В. Анохіна, С. В. Бойко // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 1. — С. 36–39.
34. Хомерики С. Г. Лекарственные поражения печени : учеб. пособие для врачей / С. Г. Хомерики, Н. М. Хомерики. — М. : Форте Принт, 2012. — 40 с.
35. Шифф Ю. Р. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания / Ю. Р. Шифф, М. Ф. Соррел, У. С. Мэддрей / Пер. с англ. под ред. Н. А. Мухина и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 480 с.
36. Acute cholestatic hepatitis during simvastatin administration / M. Ballaré, M. Campanini, E. Catania [et al.] // Recent Prog. Med. — 1991. — Vol. 82, No 4. — P. 233-235.
37. Acute hepatitis induced by HMG-CoA reductase inhibitor, lovastatin / S. Grimbert, D. Pessayre, C. Degott, J. P. Benhamou // Dig. Dis. Sci. — 1994. — Vol. 39, No 9. — P. 2032-2033.
38. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS): additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin / J. R. Downs, M. Clearfield, H. A. Tyroler [et al.] // Am. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 87, No 9. — P. 1074-1079.
39. Alegret M. Pleotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches / M. Alegret, J. S. Silvestre // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. — 2006. — Vol. 28, No 9. — P. 627–656.
40. Angelin B. Bile acids and plasma high density lipoproteins: biliary lipid metabolism in fish eye disease / B. Angelin, L. A. Carlson // Eur. J. Clin. Invest. — 1986. — Vol. 16, No 2. — P. 157–162.
41. 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, No 1. — P. 71–77.

42. Atorvastatin-induced cholestatic hepatitis in a young woman with systemic lupus erythematosus. Grupo Lupus Virgen de las Nieves / J. Jiménez-Alonso, J. M. Osorio, F. Gutiérrez-Cabello [et al.] // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 159, No 15. — P. 1811-1812.
43. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin / N. Pelli, M. Setti, P. Ceppa [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2003. — Vol. 15, No 8. — P. 921-924.
44. Autoimmune hepatitis triggered by statins / V. Alla, J. Abraham, J. Siddiqui [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 40, No 8. — P. 757-761.
45. 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, No 29-30. — P. 415-419.
46. Bateson M. C. Simvastatin and ursodeoxycholic acid for rapid gallstone dissolution / M. C. Bateson // Lancet. — 1990. — Vol. 336, No 8724. — P. 1196-1199.
47. Bile acids inhibit tumour necrosis factor α -induced interleukin-8 production in human colon epithelial cells / O. Saitoh, K. Nakagawa, K. Sugi [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 13. — P. 1212-1217.
48. Cabezas Gelabert R. Efecto del ácido ursodesoxicólico combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clínico prospectivo / R. Cabezas Gelabert // Rev. Clin. Esp. — 2004. — Vol. 204, No 12. — P. 632-635.
49. Cellular retinol-binding protein-1 expression in normal and fibrosis/cirrhotic human liver: different patterns of expression in hepatic stellate cells and (myo) fibroblast subpopulations / S. Lepreux, P. Bioulac-Sage, G. Gabbiani [et al.] // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 40. — P. 774-780.
50. 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, No 3. — P. 163-167.
51. Chirkin A. A. Regulation of regenerative processes in the liver / A. A. Chirkin // Falk Symposium No 125: Cytokines in liver injury and repair. — Hannover, 2001. — P. 21.
52. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men / J. W. Anderson, N. Zettwoch, T. Feldman [et al.] // Arch. Intern. Med. — 1988. — Vol. 148. — P. 292-296.
53. 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, No 1. — P. 61-67.
54. 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.] // Pharmacoepidemiol. and Drug Safety. — 2006. — Vol. 15, No 7. — P. 444-453.
55. Dujovne C. A. Side effects of statins: hepatitis versus "transaminitis"-myositis versus "CPKitis" / C. A. Dujovne // Am. J. Cardiology. — 2002. — Vol. 89, No 12. — P. 1411-1413.
56. The effect of betaine in reversing alcoholic steatosis / A. J. Barak, H. C. Beckenhauer, S. Badakhsh, D. J. Tuma // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 1997. — Vol. 21, No 6. — P. 1100-1102.
57. Effect of ursodeoxycholic acid on TGF beta1/Smad signaling pathway in rat hepatic stellate cells / T. Liang, J. Yuan, Y. Tan [et al.] // Chinese Medical Journal. — 2009. — Vol. 122, No 10. — P. 1209-1213.
58. Effects of biliary bile acid composition of biliary cholesterol saturation in gallstone patients treated with chenodeoxycholic acid/or ursodeoxycholic acid / A. Stiehl, R. Raedsch, P. Czygan [et al.] // Gastroenterology. — 1980. — Vol. 79. — P. 1192-1198.
59. Effects of colesevelam 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, No 8. — P. 1198-1205.
60. 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, No 9. — P. 3823-3827.
61. Effects of long-term ursodeoxycholate administration on expression levels of secretory low-molecular-weight phospholipase A2 and mucin genes in gallbladder and biliary composition in patients with multiple cholesterol stones / M. Kano, J. Shoda, T. Irimura [et al.] // Hepatology. — 1998. — Vol. 28. — P. 302-313.
62. 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.

63. 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, No 6. — P. 1523–1529.
64. 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, No 19. — P. 2486–2497.
65. Farmer J. A. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors / J. A. Farmer, G. Torre-Amione // *Drug Saf.* — 2000. — Vol. 23, No 3. — P. 197–213.
66. 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.
67. 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.
68. Fluvastatin, a lipophilic statin, induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells through mitochondria-operated pathway / W. Zhang, J. Wu, L. Zhou [et al.] // *Indian J. Exp. Biol.* — 2010. — Vol. 48, No 12. — P. 1167–1174.
69. Forrester J. S. Emerging strategies for increasing high-density lipoprotein / J. S. Forrester, P. K. Shah // *Am. J. Cardiology*. — 2006. — Vol. 98, No 11. — P. 1542–1549.
70. 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, No 1. — P. 39–46.
71. Gordon D. J. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies / D. J. Gordon // *Circulation*. — 1989. — Vol. 79. — P. 8–15.
72. 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.
73. Hartleb M. Acute cholestatic hepatitis associated with pravastatin / M. Hartleb, G. Rymarczyk, K. Januszewski // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94, No 5. — P. 1388–1390.
74. Henzel K. Ursodeoxycholic acid (UDCA) and tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) reduce hepatocyte proliferation in acetaldehyde and ethanol experiments / K. Henzel // *Falk Symposium No 136: Cholestatic liver disease : Therapeutic options and perspectives*. — Freiburg, 2003. — P. 31.
75. Hepatic nuclear factor 1alpha inhibitor ursodeoxycholic acid influences pharmacokinetics of the organic anion transporting polypeptide 1B1 substrate rosuvastatin and bilirubin / He Y. J., Zhang W., Tu J. H. [et al.] // *Drug Metab. Dispos.* — 2008. — Vol. 36, No 8. — P. 1453–1456.
76. Hepatotoxicity fears contribute to underutilization of statin medications by primary care physicians / F. S. Rzouq, M. L. Volk, H. H. Hatoum [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 340, No 2. — P. 89–93.
77. 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.
78. 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, No 3. — P. 790–797.
79. Inverizzi P. Ursodeoxycholic acid inhibits induction of the human intestinal epithelial nitric oxide synthase / P. Inverizzi // *Hepatology*. — 1995. — Vol. 22, No 4, Pt. 2. — P. 361A.
80. Is biliary pain exclusively related to gallbladder stones? A controlled prospective study / M.Y. Berger, T.C. Olde Hartman, J.J. van der Velden, A.M. Bohnen // *Br. J. Gen. Pract.* — 2004. — Vol. 54, No 505. — P. 574–579.
81. Johnson C. D. Mayo clinic gastrointestinal imaging review / C. D. Johnson, G. D. Schmit. — Rochester : Mayo Clin. Sci. Press, 2005. — 735 p.
82. Ko C. W. Biliary sludge / C. W. Ko, J. H. Sekijima, S. P. Lee // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 301–311.
83. Koutsos M. I. The effects of ursodeoxycholic and lithocholic acid on cell cycle and apoptosis in human colon adenocarcinoma cells / M. I. Koutsos // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 108. — P. A492.
84. Ljubuncic P. Ursodeoxycholic acid and superoxide anion / P. Ljubuncic, O. Abu-Salah, A. Bomzon // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11, No 31. — P. 4875–4878.

85. 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, No 10. — P. 2192–2210.
86. Lovastatin and gallstone dissolution : a preliminary study / K. D. Saunders, J. A. Cates, M. Z. Abedin, J. J. Roslyn // *Surgery.* — 1993. — Vol. 133, No 1. — P. 28–35.
87. Martinez Im. E. Ursodeoxycholic acid (UDCA) can inhibit deoxycholic acid (DCA)-induced apoptosis via modulation of EGFR/Raf-1/ERK signaling in human colon cancer cells / Im. E. Martinez // *J. Nutr.* — 2004. — Vol. 34, No 2. — P. 483–486.
88. Method of administration influences the serum cholesterol-lowering effect of psyllium / T. M. S. Wolever, D. J. A. Jenkins, S. Mueller [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1994. — Vol. 59. — P. 1055–1059.
89. 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, No 3. — P. 358–361.
90. Nakagawa M. Comprehensive study of the biliary bile acid composition of patients with cystic fibrosis and associated liver disease before and after UDCA administration / M. Nakagawa, C. Colombo, K. D. R. Setchell // *Hepatology.* — 1990. — Vol. 12, No 2. — P. 322–334.
91. 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, No 7. — P. 463–474.
92. Nuclear translocation of UDCA by the glucocorticoid receptor is required to reduce TGF-beta1-induced apoptosis in rat hepatocytes / S. Sola, J. D. Amaral, R. E. Castro [et al.] // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 42. — P. 925–934.
93. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity / N. Chalasani, H. Aljadhey, J. Kesterson [et al.] // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 126, No 5. — P. 1287–1292.
94. 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, No 10. — P. 990–994.
95. 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. Bajjal [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 25, No 2. — P. 433–436.
96. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis / V. Ratziu, V. de Ledinghen, F. Oberti [et al.] // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54, No 5. — P. 1011–1019.
97. Rodrigues C. M. P. Tauroursodeoxycholic acid for the treatment of acute and chronic neurodegenerative diseases / C. M. P. Rodrigues, C. J. Steer // *Bile acids: From genomics to disease and therapy.* — Dordrecht [et al.], 2004. — P. 270–286.
98. The role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity / S. Uraz, V. Tahan, C. Aygun [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53, No 4. — P. 1071–1077.
99. 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, No 9756. — P. 1916–1922.
100. Safety of low-density lipoprotein cholesterol reduction with atorvastatin versus simvastatin in a coronary heart disease population (the TARGET TANGIBLE Trial) / W. Marz, H. Wollschlager, G. Klein [et al.] // *Am. J. Cardiology.* — 1999. — Vol. 84, No 1. — P. 7–13.
101. 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, No 23. — P. 3009–3014.
102. 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.
103. Silva R. Bilirubin-induced apoptosis in astrocytes is prevented by ursodeoxycholic acid / R. Silva // *Hepatology.* — 1998. — Vol. 28, No 4, Pt. 2. — P. 329A.
104. Simvastatin activates Keap 1/Nrf2 signaling in rat liver / I. G. Habeos, P. G. Ziros, D. Chartoumpakis // *J. Mol. Med.* — 2008. — Vol. 86, No 11. — P. 1279–1285.
105. 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, No 10. — P. 585–589.

106. 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, No 6. — P. 373–418.
107. 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, No 5. — P. 894–898.
108. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? / C. K. Argo, P. Loria, S. H. Caldwell, A. Lonardo // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48, No 2. — P. 662–669.
109. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study / M. Ekstedt, L. E. Franzén, U. L. Mathiesen [et al.] // *J. Hepatology*. — 2007. — Vol. 47, No 1. — P. 135–141.
110. 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, No 4. — P. 349–356.
111. 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, No 3. — P. 1068–1070.
112. 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, No 2. — P. 371–379.
113. 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. — No 01. — P. 3670.
114. Tolman K. G. Defining patient risks from expanded preventive therapies / K. G. Tolman // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 85, No 12A. — P. 15E-19E.
115. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis / M. Kiyici, M. Gulten, S. Gurel [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 17, No 12. — P. 713–718.
116. Ursodeoxycholic acid inhibits Ras mutations, wild-type Ras activation, and cyclooxygenase-2 expression in colon cancer / S. Khare, S. Cerda, R. K. Wali [et al.] // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63, No 13. — P. 3517–3523.
117. Ursodeoxycholic acid protects against secondary biliary cirrhosis in rats by preventing mitochondrial oxidative stress / G. Serviddio, J. Pereda, F. V. Pallardo [et al.] // *Hepatology*. — 2004. — Vol. 39. — P. 711–720.
118. Ursodeoxycholic acid reduces increased circulating endothelin 2 in primary biliary cirrhosis / P. Dimoulis, G. Kolios, G. Notas [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21, No 3. — P. 227-234.
119. Ursofalk: primary biliary cirrhosis, dyspeptic complaints, cholesterol gallstones. — Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2005. — 199 p.
120. 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, No 2. — P. 62–65.

Научное издание

Н. Б. Губергриц, Н. В. Ларёва, А. Е. Клочков

**Статины в гепатологии:
добро или зло?**

Пособие для врачей

Сдано в набор 03.02.2014

Подписано в печать 25.03.2014

Формат 60х90/16. Бумага мелованная, 115 г

Гарнитура Pragmatica. Печать офсетная

Тираж 10 000 экз. Заказ 03334

Оригинал-макет подготовлен ООО «Форте принт»
127473, Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 1
Тел.: (495) 234-40-88

