

Статины и печень: правда и вымысел

Следующим мероприятием общеобразовательного проекта для врачей стал IV Всеукраинский форум, состоявшийся 18 июня. Рекордное количество городов (16) и врачей (более 400 человек), принявших участие в форуме, свидетельствует о постоянном возрастании интереса специалистов к данному проекту и обсуждающимся в его рамках темам. Большое внимание участники мероприятия уделили вопросам безопасности статинов, в частности их влиянию на функцию печени. В этот раз дискуссия состоялась между ведущими украинскими специалистами в области кардиологии и гастроэнтерологии.

Руководитель образовательного проекта, член-корреспондент НАМН Украины, президент Украинской ассоциации по неотложной кардиологии, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко отметил, что за время, прошедшее от первого



Всеукраинского форума, посвященного проблемам лечения пациентов высокого и очень высокого риска, удалось многое достичь в отношении повышения уровня образования врачей и укрепления понимания роли гипохолестеринемической терапии статинами в улучшении прогноза таких больных. Однако нерешенными остаются некоторые практические проблемы, например сохранение высокой приверженности пациентов к длительной терапии статинами. Способность врача поддерживать стремление больных к соблюдению рекомендаций во многом зависит от его внутренней убежденности в необходимости их выполнения. Свидетельством такой убежденности является готовность применять по отношению к себе или своим близким современные методы диагностики и терапии для оценки и снижения СС-риска. Между тем опрос врачей общей практики и кардиологов в различных регионах Украины (апрель-июнь 2013 г.) с целью оценки распространенности среди них факторов риска и готовности к их активной коррекции показал, что у специалистов в возрасте старше 50 лет в 85% случаев отмечается наличие трех и более факторов СС-риска. 60% опрошенных врачей данной возрастной категории имели уровень общего холестерина >5 ммоль/л, среди них оценку липидного спектра с помощью развернутой липидограммы выполнили только 36% респондентов. 40% врачей, не осуществивших развернутого исследования липидного спектра, имели три и более факторов СС-риска. Эти данные свидетельствуют о том, что многие врачи недостаточно четко осознают важность коррекции факторов СС-риска, в частности гиперхолестеринемии, и ожидать от таких специалистов умения убедить пациентов в необходимости длительного лечения не приходится. Одна из причин того, что врачи занимают выжидательную позицию по отношению ко многим современным эффективным препаратам, улучшающим прогноз у больных высокого риска, — резкий прогресс в области фармацевтических разработок за последнее десятилетие. Действительно, даже специалистам в области медицины трудно осознать, что современные препараты могут быть не только высокоэффективными, но и безопасными. Устойчивые представления о том, что с усилением активности лекарственного средства многократно увеличивается риск побочных эффектов, в частности поражения желудочно-кишечного тракта, часто не позволяют объективно оценить ситуации, в которых последствия от отказа жизненно необходимой терапии будут гораздо тяжелее возможных неблагоприятных реакций.

Часто пациенты именно от врачей слышат о необходимости «поберечь печень» и сделать перерыв в приеме статинов или других препаратов, непрерывное использование которых является главным условием снижения СС-риска. Согласно результатам опросов врачей именно опасения в отношении нарушения функции печени являются наиболее частой причиной отказа от применения статинов или назначения их в неадекватных дозах в реальной клинической практике. Мнение ведущих специалистов в области внутренней медицины и гастроэнтерологии станет важным аргументом в дискуссии между врачами о пользе и рисках, сопряженных с использованием статинов.

Заведующая кафедрой внутренней медицины № 1 им. профессора А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Наталья Борисовна Губергриц:

— Насколько оправданы ожидания значимых побочных эффектов статинов и как оценить степень неблагоприятного влияния терапии на функцию печени — ответы на эти вопросы помогут выстроить правильную тактику лечения пациентов высокого и очень высокого СС-риска и минимизировать частоту случаев неоправданной отмены жизненно необходимого лечения.



Для того чтобы ставить вопрос о неблагоприятном влиянии назначенных препаратов на функцию печени, безусловно, необходимо располагать данными о клинических проявлениях поражения печени (жалобы на недомогание, слабость, сонливость, тошноту, расстройство сна, появление желтухи) и изменениях лабораторных показателей, являющихся маркерами такого поражения (уровней билирубина и трансаминаз крови).

Как видим, большинство клинических симптомов являются достаточно неспецифическими и могут наблюдаться при многих заболеваниях. Кроме того, в исследовании показано, что прием статинов достаточно редко вызывает клинически значимые нежелательные явления. Так, в исследовании М.П. Мальгиной и соавт. (2007) аторвастатин (Торвакард) в дозе 20 мг/сут не вызывал клинически значимых побочных реакций при лечении на протяжении 26 недель. Целенаправленный опрос пациентов показал отсутствие жалоб на мышечную слабость или повышенную утомляемость, не было отмечено также повышения уровня трансаминаз более чем в 2 раза или увеличения уровня креатинфосфокиназы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы.

В исследовании А.Я. Ивлевой и соавт. (2007) прием аторвастатина (Торвакард) в дозе 20 мг/сут также не был сопряжен с развитием клинически выраженных побочных эффектов у пациентов в течение 12-недельного курса лечения; не были выявлены жалобы на повышенную утомляемость или мышечную слабость при опросе больных; изменения лабораторных показателей отсутствовали.

Следует отметить, что изменения лабораторных показателей являются более значимыми маркерами поражения печени по сравнению с неспецифическими клиническими симптомами, однако при оценке этих изменений необходим взвешенный подход.

Повышение уровня трансаминаз на фоне приема статинов встречается не настолько часто и является в большинстве случаев не столь значительным, чтобы вызывать серьезные опасения со стороны врачей и пациентов. Например, частота повышения уровней печеночных ферментов — АЛТ и АСТ — при использовании аторвастатина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 10-40 мг в исследовании W. Marz и соавт. (2009) составила всего 0,5%. Прием аторвастатина в дозе 80 мг вызывал повышение уровня этих ферментов всего в 1,2% случаев (J.C. La Rosa, 2005). С. Newman и соавт. показали, что аторвастатин при применении в дозе 10 мг/сут вызывает повышение уровня трансаминаз в 0,1% случаев, в дозе 80 мг — в 0,6% случаев, тогда как на фоне плацебо этот показатель увеличивался у 0,2% пациентов. Сопоставимые результаты получены и при использовании розувастатина. Как показывают исследования, доля пациентов, которые прекращают прием статинов вследствие развития побочных эффектов, в частности повышения уровня печеночных ферментов, крайне мала (рис.).

При изменении уровня трансаминаз следует оценить степень его повышения по отношению к верхней границе нормы, а также убедиться в наличии одновременного изменения других показателей, в частности уровня билирубина крови.

Сегодня существует мнение о том, что повышение уровня билирубина, в том числе прямого, в отсутствие

холестаза является более четким маркером поражения печени по сравнению с изолированным повышением уровня трансаминаз, тогда как изолированное повышение уровня последних без изменения уровня билирубина не является проявлением выраженного повреждения печени (Vuppalanchi et al., 2005; Ж.Д. Кобалава и соавт., 2007).

Что касается непосредственно повышения уровня АЛТ и АСТ, то в литературе есть указания на то, что в 70% случаев эти показатели спонтанно нормализуются на фоне продолжения приема статинов (Н. Bays, 2006). J.M. McKenney и соавт. (2006) отмечают, что на сегодня отсутствуют убедительные данные о наличии связи между повышением уровня трансаминаз и гистологически подтвержденным повреждением печени у пациентов, принимающих статины. Причина же изменений уровней печеночных ферментов на фоне приема статинов сегодня четко не определена, и эти изменения не зависят от степени снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

Достаточно убедительным выглядит и вывод J. Shepherd и соавт. о том, что в случае повышения уровня трансаминаз прогрессирование нарушений печеночной функции до развития печеночной недостаточности обычно не наблюдается.

Частота развития острой печеночной недостаточности на фоне приема статинов составляет 1 случай на 114 тыс. пациенто-лет приема препарата и сопоставима с таковой в общей популяции (С.А. Dujovne, 2008), а Р.Н. Jones и соавт. (2006) представили данные о том, что даже прием очень высоких доз статинов является безопасным в отношении влияния на печень. Это подтверждают и результаты статистического анализа причин трансплантации печени в США за период 1990-2002 гг., согласно которым только один из 51 741 пациента, перенесших эту операцию, лечился статинами (J.D. Piorowski, 2004).

Полученные данные стали основанием для разработки Американской ассоциацией липидологов рекомендаций по безопасному использованию статинов (2006), в соответствии с которыми изолированное повышение уровня трансаминаз в 1-3 раза на фоне лечения препаратами этой группы при отсутствии клинических симптомов не может служить поводом для отмены терапии. При повышении уровня ферментов более чем в три раза при отсутствии симптомов необходимо повторное исследование и исключение других возможных причин (злоупотребление алкоголем и т.д.). Решение о прекращении терапии статинами или изменении доз необходимо принимать, исходя из общей клинической оценки состояния пациентов. Согласно заключению экспертной группы у лиц с хроническими заболеваниями печени, например неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), в том числе неалкогольным стеатогепатитом прием статинов безопасен. Более того, статины могут занимать ведущее место в лечении НАЖБП: является доказанным тот факт, что уменьшение жировой дистрофии печени связано с коррекцией липидного спектра на фоне применения препаратов этой группы.

Частый вопрос, который возникает у врачей в реальной практике, — какова должна быть тактика назначения статинов в случаях, если уровень трансаминаз у пациента исходно повышен?

Ответом на этот вопрос являются, например, результаты исследования GREEK, в котором анализ подгруппы пациентов с ишемической болезнью сердца и исходно умеренно повышенным уровнем трансаминаз продемонстрировал нормализацию активности ферментов в процессе лечения статинами. Частота отмены статинов из-за нежелательных явлений при этом составила менее 1%. В данном исследовании аторвастатин также оказывал выраженное благоприятное влияние на течение НАЖБП. Таким образом, исходно повышенный уровень трансаминаз не может являться причиной отказа от назначения статинов у пациентов с показаниями для проведения гипохолестеринемической терапии.

Следует отметить, что влияние статинов на функцию печени тщательно изучено, и установлено, что эти препараты могут оказывать благоприятные эффекты в целом ряде ситуаций. Например, использование статинов в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой является эффективным и безопасным для коррекции уровней липидов крови при первичном билиарном циррозе печени; статины оказывают также супрессивное действие in vivo на вирус гепатита С (Т. Bader et al., 2009). Появились данные о снижении частоты развития рака печени на фоне применения статинов (Н.Ф. Chiu, 2011).

Таким образом, достаточно часто врачи переоценивают риск гепатотоксичности статинов, что негативно сказывается на частоте их назначения и влечет за собой повышение СС-риска в ряде ситуаций, а это означает тяжелые, иногда — фатальные последствия для пациентов высокого и очень высокого риска.

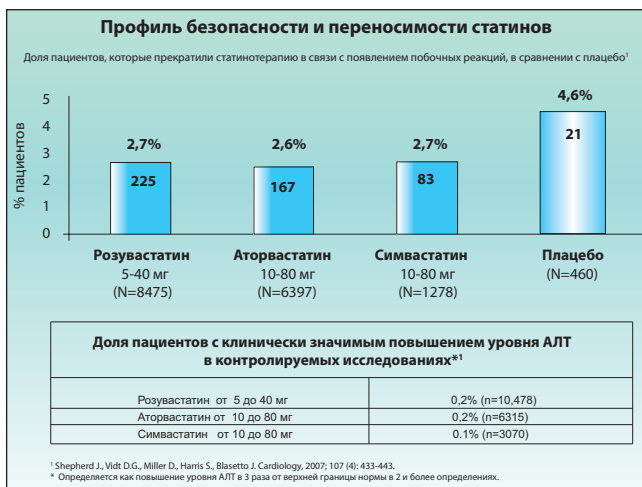


Рис. Профиль безопасности и переносимости аторвастатина и розувастатина

Подготовила Наталья Очеретяная

3