

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.35

УДК 616.36-002.615.244-072

Ждан В.М., Лебідь В.Г., Іваницький І.В., Іщейкіна Ю.В., Боряк Х.Р.

ОЦІНКА ГЕПАТОТОКСИЧНОГО ЕФЕКТУ ТРИВАЛОГО ПРИЙОМУ СТАТИНІВ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ЗСУВНОХВИЛЬОВОЇ ЕЛАСТОМЕТРІЇ

Полтавський державний медичний університет

Статини в клінічній практиці використовуються понад чверть століття. За цей час їхні позиції в різних клінічних рекомендаціях істотно зміцнилися. Спочатку цю групу препаратів використовували виключно з метою лікування пацієнтів зі значним підвищенням рівнів атерогенних ліпопротеїнів, то з часом показання до їх призначення суттєво розширилися, а тактика використання змінилася. Метою нашої роботи стало визначення впливу статинотерапії на фіброз печінкової тканини у пацієнтів зі стеатогепатозом. Нами було обстежено 87 пацієнтів із неалкогольним стеатогепатозом та фіброзом печінки, 43 обстежених склали жінки, 44 – чоловіки. Середній вік пацієнтів становив $46,2 \pm 4,6$ років. Дослідження проводились на базі науково – практичного центру кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету та ревматологічного центру ПОКЛ. Ступінь фіброзу печінки встановлювали на основі проведення 2D зсувнохвильової еластометрії транскутанним доступом методом зсувної хвилі в режимі SWE за допомогою конвексного датчика налаштованого на частоту 3,5 МГц на ультразвуковому сканері *Ultima PA Expert (Radmir, Україна)*. Ступінь «жорсткості» паренхіми печінки по SWE вимірювали в кПа. У дослідженні включали пацієнтів із фіброзом печінки F2 – F3 по METAVIR. Усі пацієнти протягом дослідження отримували статинотерапію, а саме: 22 пацієнти отримували розувастатин у добовій дозі 20 мг, 21 пацієнт отримував аторвастатин у добовій дозі 20 мг, 22 пацієнти отримували симвастатин у добовій дозі 20 мг, 22 пацієнти отримували ловастатин 20 мг на добу. Окрім зменшення рівня ліпопротеїдів низької щільності, загального холестерину, тригліцеридів, системне та тривале вживання статинів на фоні проведення адекватного лікування стеатогепатозу призводить до зниження ступеня фібротизації печінкової паренхіми, що підтверджується як даними зсувнохвильової еластометрії, так і даними шкали NAFLD Fibrosis Score. У той же час, різниця між показниками після проведеної терапії в групах пацієнтів, які отримували розувастатин, симвастатин, аторвастатин та ловастатин не мала ознак достовірності, що може свідчити про позитивний вплив саме інгібування гідроксиметилглутарил коензим А редуктази на прогресування фіброзних змін паренхіми печінки. Використання статинів у складі комплексної терапії пацієнтів із стеатогепатитом окрім нормалізації ліпідного профілю плазми крові дозволяє зменшити рівень фіброзних змін паренхіми печінки. Необхідно відмітити відсутність переваги будь – якого серед досліджених нами препаратів. У той же час, використання статинів у досліджених нами пацієнтів не мало ефекту гепатотоксичності.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатоз, фіброз печінки, зсувнохвильова еластометрія, статини.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів», № держ. реєстрації № 0118 U004461.

Статини в клінічній практиці використовуються понад 30 років. За цей час їхні позиції в різних клінічних рекомендаціях істотно зміцнилися. Якщо спочатку цю групу препаратів використовували виключно з метою лікування пацієнтів зі значним підвищенням рівнів атерогенних ліпопротеїнів, то з плином часу показання до їх призначення суттєво розширилися, а тактика використання змінилася [1].

У 2019 році була опублікована оновлена версія рекомендацій робочої групи Європейського товариства кардіологів (ESC) і Європейського товариства з вивчення атеросклерозу (EAS) щодо лікування дисліпідемій [1,2]. Відповідно до цих рекомендацій, для вирішення питання про призначення статинів та їх дозування необхідно передусім зважати на два показники: ССР, незалежно від причин його підвищення (первинна чи вторинна профілактика, цукровий діабет – ЦД, хронічна хвороба нирок – ХХН) і вихідний рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [1,2].

Слід зазначити, що називаються й інші за-

хворювання, при яких терапія статинами може виявляти позитивний ефект (аритмії, жовчнокам'яна хвороба, остеопороз і т.д.). Однак, поки немає переконливих доказів застосування цих препаратів при вищеперелічених станах [3]. Питання безпеки тривалого прийому статинів є предметом активної дискусії як серед лікарів, так і серед пацієнтів. Після виходу цієї групи препаратів на фармацевтичний ринок спочатку їм приписували велику кількість небажаних ефектів, включаючи онкопатологію, катаракту, когнітивне зниження, токсичні ураження печінки, інсульт тощо. Проте страхи з приводу цих побічних ефектів виявилися сильно перебільшеними. Реальними побічними ефектами можна вважати підвищення трансаміназ, яке зазвичай має транзиторний характер, міалгії, незначне збільшення ризику розвитку ЦД 2 типу та вкрай рідкісні випадки рабдоміолізу [1,8,10].

Досить частими є виникнення ускладнень від терапії статинами, які можуть бути сприйняті, як розвиток коморбідної патології. Одним із поширених ускладнень є ураження печінки на фоні

статинотерапії. Безсимптомне підвищення рівня печінкових трансаміназ є одним з найбільш частих побічних ефектів статинів і спостерігається у 0,5-2,0% хворих. Даний клас-ефект носить дозозалежний характер, зазвичай спостерігається в перші 12 тижнів застосування статинів та нормалізується при зниженні їх дози. Помірне підвищення аланінамінотрасферази (АЛТ) або аспартатамінотрасферази (АСТ) не є індикатором дисфункції печінки та не потребує відміни статинів [2,10-18].

Стійке і суттєве підвищення рівня трансаміназ часто обумовлено взаємодією статинів з іншими лікарськими препаратами, застосуванням високих доз і наявністю супутніх захворювань. Перед призначенням статинів необхідно проведення базисних глікемічних тестів, визначення рівня печінкових трансаміназ і креатинінази для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку побічних ефектів. Прогресування печінкової недостатності на тлі прийому статинів буває вкрай рідко. Статини дозволені до застосування в пацієнтів з алкогольним ураженням печінки чи хронічними захворюваннями печінки поза загостренням. Вони не погіршують прогноз у разі хронічних вірусних гепатитів [1,10]. Підвищення рівня трансаміназ часто редукується при зменшенні дози чи заміні препарату на інший статин [2,10]. Крім того, для зменшення ризику розвитку гепатотоксичності необхідним є ретельне опитування пацієнта з метою виключення прийому алкоголю, лікарських препаратів, метаболізм яких пов'язаний з цитохромом P4503A4 (наприклад, аміодарон, сульфаніламід, метилдофа, циклоспорин і ін.) [10,11,12]. Статини не слід призначати пацієнтам з активним гострим вірусним гепатитом до тих пір, поки рівні АСТ / АЛТ, загального білірубину і лужної фосфатази в сироватці не повернуться до норми. На думку EAS помірне підвищення активності ферментів печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та високим ризиком ССЗ не повинно бути перешкодою для призначення статинів [2,10,11].

Механізм підвищення печінкових трансаміназ недостатньо вивчений. Підвищення рівня АЛТ пов'язують зі зниженням рівнів CoQ10, зміною ліпідних компонентів мембрани гепатоцитів і генерацією вільних радикалів, що веде до підвищення проникливості їх мембрани, а отже, уразливості іншими токсинами [10,11,12]. Базуючись на результатах численних досліджень, експерти не рекомендують рутинне моніторування АЛТ / АСТ при проведенні терапії статинами [1, 4]. У той же час, перед призначенням статинів і через 4-12 тижнів після початку або зміни лікарської терапії показано визначення АЛТ / АСТ. При підвищенні рівня трансаміназ > 3 ВМН (верхня межа норми) лікування слід припинити або знизити дозу препарату. Якщо активність АЛТ / АСТ ≤ 3 ВМН - лікування можна продовжити, повторно перевірити рівень ферментів через 4-6 тижнів [2,10]. Якщо встановлений чіткий причинно-

наслідковий зв'язок підвищення трансаміназ з прийомом статинів, препарат потрібно скасувати і перейти на альтернативну терапію (езетіміба) [2,10].

Більшість досліджень, присвячених вивченню ефективності статинів і їх побічних ефектів, є наглядовими або ретроспективними, в зв'язку з чим, існує необхідність у проведенні більш великих проспективних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з тривалим періодом спостереження [1,8].

При призначенні лікарських засобів на додаток до статинам, необхідно перевірити чи дозволений їхній спільний прийом. Особливо багато фармакологічних протипоказань мають симвастатин, ловастатин, правастатин, флувастатин. [2,3]

Побічні ефекти на тлі прийому статинів у деяких людей розвиваються частіше, ніж у інших. До факторів ризику відносяться: алкоголізм, захворювання печінки, нирок, в тому числі в минулому, недостатність щитовидної залози, високі фізичні навантаження, непереносимість інших статинів. Одночасний прийом декількох медикаментів для зниження холестерину, генетична схильність до м'язових захворювань, старечий вік (старше 65), виражена гіпотензія, жіноча стать, низький індекс маси тіла [3].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) - захворювання, яке в останні 20 років займає провідне місце в сучасній медичній науці і привертає все більшу увагу вчених і лікарів різних спеціальностей [19].

НАЖХП характеризується надлишковим накопиченням жиру в печінці, асоціюється з інсулінорезистентністю (ІР) і визначається при наявності стеатоза в більш ніж 5% гепатоцитів за результатами гістологічного дослідження або при протонної щільності жирової фракції > 5,6% за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії (ПМРС) або кількісної оцінки співвідношення жиру і води МРТ (магнітно-резонанс-НСНО томографії). Поняття НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ) і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Тяжкість захворювання при НАСГ вельми варіабельна, включаючи фіброз, цироз і гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) [20,22]. Діагноз НАЖХП ставлять при виключенні вторинних причин і значного вживання алкоголю (більше 30 г в день для чоловіків і 20 г в день для жінок) [20,22]. Вживання алкоголю в дозах, що перевищують зазначені, вказує вже на алкогольну хворобу печінки. Зв'язок між алкоголем і ураженням печінки залежить від декількох кофакторів (вид алкогольного напою, тип споживання алкоголю і час його впливу, індивідуальна і генетична схильність), що робить визначення простого порогового значення частково довільним. Зокрема, помірні кількості алкоголю може спровокувати розвиток НАЖХП у пацієнтів з метаболічними факторами ризику. Слід

зазначити, що загальний вплив метаболічних факторів ризику на розвиток стеатозу перевищує вплив алкоголю у цих хворих [20,22]. Для встановлення остаточного діагнозу НАСГ слід виконати біопсію печінки [20].

НАЖХП тісно пов'язана з порушенням поглинання глюкози не тільки тканинами печінки, але і м'язової і жирової [20,23] і МС метаболічного синдрому (МС). Останній визначається при наявності будь-яких трьох з наступних п'яти проявів, пов'язаних з ІР: порушена глікемія натщесерце (ПГН) або ЦД2, гіпертригліцеридемія, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), скоригований по підлозі, збільшена окружність талії, скоркориговані за етнічною приналежністю, і високий артеріальний тиск [20,24]. Оскільки всі компоненти МС корелюють з вмістом жиру в печінці незалежно від ІМТ, при наявності МС у будь-якого пацієнта необхідно оцінити ризик розвитку НАЖХП і, навпаки, при НАЖХП слід оцінити наявність компонентів МС [20].

Накопичення триацилгліцеролів у печінці супроводжується порушенням енергетичного обміну [20,25] і здатності інсуліну пригнічувати продукцію глюкози і ліпопротеїнів дуже низької щільності в печінці [20,26], що призводить до гіперглікемії, гіпертригліцеридемії і гіперінсулінемії. У осіб, які не страждають на діабет, індекс НОМА-ІR (рівень глюкози натще (ммоль / л) × інсулін (МО / мл): 22,5) може служити в якості сурогату ІР [20,27] і, отже, вважається прийнятною альтернативою більш дорогого і часозатратного динамічного тестування. Прогресування хвороби печінки корелює з тривалістю або погіршенням метаболічних порушень, в тому числі індексу НОМА-ІR [20,28,29].

Беручи до уваги відсутність доказів про зростання ризику серйозних побічних ефектів серед хворих НАЖХП і НАСГ від прийому статинів, ці препарати можуть використовуватися для лікування дисліпідемії у пацієнтів з НАЖХП [19].

У пацієнтів з випадково виявленими стеатозом необхідно детально вивчити сімейний і особистий анамнез патології, пов'язаної з НАЖХП, і виключити вторинні причини стеатоза. Аналіз метаболічних показників повинен включати ретельну оцінку всіх компонентів МС [20,35]. Також при ожирінні / ЦД2 або випадково виявлене підвищення печінкових ферментів у пацієнтів з метаболічними факторами ризику слід проводити неінвазивний скринінг для виявлення стеатозу, НАСГ і фіброзу. У кожного пацієнта з НАЖХП важливо оцінити сурогатні маркери фіброзу (NFS, FIB-4, ELF або FibroTest), щоб виключити виражений фіброз ($\geq F2$), і якщо такої можливості немає, слід направити пацієнта в спеціалізовану клініку для виконання транзиторною еластографією [20].

Трирічне проспективне дослідження GREACE [1,9] показало, що менш ніж 1% хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, котрі приймали статини, повністю припинили прийом

препарату через підвищення рівня АСТ або АЛТ >3 верхньої межі норми (ВМН). Було більше, в підгрупі хворих із початково підвищеною концентрацією АЛТ, АСТ або γ -глутаміл-транспептидази, котрі приймали статини, на тлі розпочатої терапії відзначено поліпшення біохімічних показників функції печінки. Протягом 3 років показники функції печінки нормалізувалися у 89% хворих. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень знизився на 68% [1,8].

Метою нашої роботи стало визначення впливу статинотерапії на фіброз печінкової тканини у пацієнтів зі стеатогепатозом.

Матеріали і методи

Нами було обстежено 87 пацієнтів із неалкогольним стеатогепатозом та фіброзом печінки, 43 обстежених склали жінки, 44 - чоловіки. Середній вік пацієнтів становив $46,2 \pm 4,6$ років. Дослідження проводились на базі науково – практичного центру кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету та ревматологічного центру ПОКЛ.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Для включення в дослідження усім пацієнтам виключали наявність вірусних гепатитів В, С, у дослідження включали пацієнтів із нормальними значеннями аланін та аспартатамінотрансферази для виключення псевдопозитивної діагностики фіброзу печінки внаслідок ущільнення печінкової тканини на фоні запалення.

Ступінь фіброзу печінки встановлювали на основі проведення 2D зсувнохвильової еластометрії транскутанним доступом методом зсувної хвилі в режимі SWE за допомогою конвексного датчика налаштованого на частоту 3,5МГц на ультразвуковому сканері Ultima PA Expert (Radmir, Україна). Ступінь «жорсткості» паренхіми печінки по SWE вимірювали в кПа. У дослідження включали пацієнтів із фіброзом печінки F2 – F3 по METAVIR.

Усі пацієнти протягом дослідження отримували лікування, призначене на покращення функції паренхіми печінки та активне лікування стеатогепатозу, а також статинотерапію, а саме: 22 пацієнти отримували розувастатин у добовій дозі 20 мг, 21 пацієнт отримував аторвастатин у добовій дозі 20 мг, 22 пацієнти отримували симвастатин у добовій дозі 20 мг, 22 пацієнти отримували ловастатин 20 мг на добу.

Оцінку ступеня фіброзу додатково проводили

за допомогою NAFLD Fibrosis Score - шкали фіброзу при неалкогольній жировій хворобі печінки.

Оцінку ступеня фіброзних змін, а також показників біохімічного аналізу крові, а саме аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гаммаглутамілтранспептидази, лужної фосфатази, рівнів ліпопротеїдів високої щільності, низької та дуже низької щільності, тригліцеридів проводили у пацієнтів із стеатогепатозом при включенні в дослідження та через рік регулярно прийому препаратів.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою статистичних програм Statistica 6,0. Для описання якісних ознак розра-

ховувались абсолютні та відносні частоти (n, %). Для опису кількісних показників використовували середнє значення (M)±стандартне відхилення (SD). Для порівняння груп для незалежних змінних використовували U-критерій Манна-Уїтні. Для виявлення предикторів нормалізації показників потенційні фактори тестувалися за допомогою бінарного регресійного аналізу, розраховувались відношення шансів (ВШ, odds ratio) та 95% довірчі інтервали (ДІ). Значення вважались статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження представлені в таблиці.

Таблиця 1.
Результати обстеження пацієнтів до початку статинотерапії

Показники	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Ловастатин
Жорсткість паренхіми печінки, кПа	8,53±0,51 кПа	8,29±0,49 кПа	7,91±0,59 кПа	7,87±0,69 кПа
NAFLD Fibrosis Score	0,763±0,025	0,867±0,043	0,784±0,051	0,738±0,093
Тригліцериди	3,2±0,3 ммоль/л	3,5±0,4 ммоль/л	3,5±0,5 ммоль/л	3,3±0,4 ммоль/л
Холестерин загальний	7,6±0,8 ммоль/л	6,9±0,7 ммоль/л	7,2±0,6 ммоль/л	6,8±0,5 ммоль/л
Холестерин ЛПНП	5,7±0,8 ммоль/л	5,3±0,5 ммоль/л	5,8±0,7 ммоль/л	5,5±0,6 ммоль/л

Через рік терапії нами були отримані наступні результати

Таблиця 2.
Результати обстеження пацієнтів через рік статинотерапії

Показники	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Ловастатин
Жорсткість паренхіми печінки, кПа	6,71±0,41 кПа*	6,23±0,55 кПа*	7,1±0,39 кПа	5,87±0,78 кПа*
NAFLD Fibrosis Score	-1,35±0,35*	-1,49±0,23*	-1,59±0,68*	-1,51±0,63*
Тригліцериди	1,1±0,3 ммоль/л*	1,5±0,2 ммоль/л*	1,3±0,4 ммоль/л*	1,5±0,4 ммоль/л*
Холестерин загальний	4,3±0,5 ммоль/л*	4,8±0,8 ммоль/л*	4,4±0,5 ммоль/л*	6,8±0,5 ммоль/л*
Холестерин ЛПНП	2,7±0,7 ммоль/л*	2,9±0,9 ммоль/л*	3,1±0,9 ммоль/л*	2,8±0,7 ммоль/л*

* - $p < 0,05$ у порів'янні з початковим рівнем

Таким чином, слід відмітити, що окрім зменшення рівня ліпопротеїдів низької щільності, загального холестерину, тригліцеридів, системне та тривале вживання статинів на фоні проведення адекватного лікування стеатогепатозу призводить до зниження ступеня фібротизації печінкової паренхіми, що підтверджується як даними зсувнохвильової еластометрії, так і даними шкали NAFLD Fibrosis Score. У той же час, різниця між показниками після проведеної терапії в групах пацієнтів, які отримували розувастатин, симвастатин, аторвастатин та ловастатин не мала ознак достовірності, що може свідчити про позитивний вплив саме інгібування гідроксиметилглютарил коензим А редуктази на прогресування фіброзних змін паренхіми печінки.

Необхідно пам'ятати, що більшість пацієнтів з НАЖХП і НАСГ мають порушення ліпідного обміну і піддаються підвищеному ризику серцево-судинних захворювань, що дає підстави для застосування статинів у хворих з даною патологією [19,30]. Статини є важливим класом препаратів для лікування дисліпідемії. Проведені протягом останніх десятиліть дослідження [19,31] встановили, що статини є безпечними у пацієнтів із захворюваннями печінки, не існує ніяких доказів того, що пацієнти з хронічними захворю-

ваннями печінки, в тому числі НАЖХП і НАСГ, піддаються більш високому ризику серйозних пошкоджень печінки, індукованих статинами. Кілька досліджень показали, що статини можуть покращувати біохімічну і гістологічну картину печінки у пацієнтів з НАСГ [19,32, 33]. Недавній аналіз застосування статинів у хворих з НАЖХП і супутньою серцево-судинною патологією показав поліпшення біохімічних показників печінки і відсутність серйозних побічних ефектів при застосуванні статинів у даної групи хворих.

Застосування статинів при НАЖХП безпечно, що не супроводжується підвищенням ризиком гепатотоксичності і навіть може значно знизити рівень амінотрансфераз [20,34].

Висновки

Використання статинів у складі комплексної терапії пацієнтів із стеатогепатитом окрім нормалізації ліпідного профілю плазми крові дозволяє зменшити рівень фіброзних змін паренхіми печінки. Необхідно відмітити відсутність переваги будь – якого серед досліджених нами препаратів. У той же час, використання статинів у досліджених нами пацієнтів не мало ефекту гепатотоксичності.

Подальшою перспективою досліджень має стати визначення дозозалежності гепатопротек-

торного та гепатотоксичного ефекту статинів в залежності від використовуваного препарату.

Література

- Kochuyev HI. Suchasni hrani statynoterapiji v praktysi simeynoho likarya: zapytannya ta vidpovidi [Modern aspects of statin therapy in the practice of a family doctor: questions and answers]. Zdorov'ya Ukrainy 21 storichchya.2021. 4 (497):12-14. (Ukrainian)
- Onovleni rekomendatsiyi ESC/EAS shchodo menezhdzhenntu osob iz dyslipidemiyyu 28.12.2019 [internet].:https://health-ua.com/article/45298-onovlen-rekomendatc-ESCEAS-shodo-menezhdzhenntu-osb-zdislpdemyu (Ukrainian).
- Dolzhenko MM., Bazilevich AYA, Simagina TV. The use of statins in patients with coronary heart disease. [internet].: https://www.webcardio.org/zastosuvannja-statyniv-u-khvorykh-na-ikhhs.aspx 19.10.2021 (Ukrainian)
- Jose J. Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations. J Pharm Bioallied Sci. 2016;8(1):23-28. doi:10.4103/0975-7406.171699. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4766774/
- Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. J Hepatol. 2012 Feb;56(2):374-80. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.023. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21889469. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889469/
- Perdices EV, Medina-Cáliz I, Hernando S, Ortega A, Martín-Ocaña F, Navarro JM, Peláez G, Castiella A, Hallal H, Romero-Gómez M, González-Jiménez A, Robles-Díaz M, Lucena MI, Andrade RJ. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. Rev Esp Enferm Dig. 2014 Apr;106(4):246-54. PMID: 25075655. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25075655/
- Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. Liver Int. 2017 Feb;37(2):173-178. doi: 10.1111/liv.13308. Epub 2016 Nov 27. PMID: 27860156. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27860156/
- Saha A, Garg A. Severe Liver Injury Associated With High-Dose Atorvastatin Therapy. J Investig Med High Impact Case Rep. 2021 Jan-Dec; 9:23247096211014050. doi: 10.1177/23247096211014050. PMID: 33966478; PMCID: PMC8114276. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33966478
- Carrascosa MF, Salcines-Caviedes JR, Lucena MI, Andrade RJ. Acute liver failure following atorvastatin dose escalation: is there a threshold dose for idiosyncratic hepatotoxicity? J Hepatol. 2015 Mar;62(3):751-2. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.019. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25463547. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25463547/
- Dyadyk AI, Kugler TE, Suliman YUV, Zborovskiy SR, Zdikhovskaya II. Pobochnyye efekty statinov:mekhanizmy razvitiya, diagnostika, profilaktika i lecheniye [Side effects of statins: mechanisms of development, diagnosis, prevention and treatment.]. Arkhiv" vnutrenney meditsiny.2018(4):266-276. (Russian).
- Banach M, Rizzo M, Toth PP et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Archives of Medical Science: AMS. 2015.11(1): 1-23. doi:10.5114/aoms.2015.49807
- Ivashkin VT, Drapkina OM, Buyeverova YEL. Chto gastroenterolog dolzhen znat' o statinakh? [What should a gastroenterologist know about statins?]. Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2014; 1: 3-15. (Russian).
- Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. J. Am. Coll. Cardiol. 2016; 67(20):2395-2410. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.071
- Pasternak RC; Smith SC; Bairey-Merz CN et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J Am Coll Cardiol 2002; 40(3):567-72.
- Jill Seladi-Schulman. How Can I Safely Come Off Statins? September 22, 2017. [internet]: https://www.healthline.com/health/high-cholesterol/how-to-safely-come-off-statins
- Alyson Lozicki, PharmD. Know the Facts: Why Some People Think Statins Are Bad for You 2017. September 29, 2018. [internet]: https://www.healthline.com/health/high-cholesterol/why-statin-drugs-may-be-bad-for-you
- Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. Acta Cardiol Sin. 2016 Nov;32(6):631-639. doi: 10.6515/acs20160611a. PMID: 27899849; PMCID: PMC5126440.
- Lynch M, Higgins E, McCormick PA, Kirby B, Nolan N, Rogers S, Lally A, Vellinga A, Omar H, Collins P. The use of transient elastography and FibroTest for monitoring hepatotoxicity in patients receiving methotrexate for psoriasis. JAMA Dermatol. 2014 Aug;150(8):856-62. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.9336. PMID: 24964792. Электронний ресурс: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24964792/
- Solomentseva TA. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni, sovremennyye printsipy diagnostiki i lecheniya: obzor klinicheskikh rekomendatsiy [Non-alcoholic fatty liver disease, modern principles of diagnosis and treatment: a review of clinical guidelines]. Ostryye i neotlozhnyye sostoyaniya v praktike likarya. 2014;2-3 (39). [internet]: https://urgnet.com.ua/ru-issue-article-49.
- Klinicheskiye rekomendatsii EASL–EASD–EASO po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Clinical guidelines EASL – EASD – EASO for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. Journal of Hepatology. 2016 ; 64 : 1388–1402.
- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol 2010;53:372–384.
- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med 2000;132:112–117.
- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. Nutrients 2013;5:1544–1560.
- Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C–natural history and cofactors. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:74–78.
- Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with nonalcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. Cell Metab 2015;21:739–746.
- Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:901–910.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412–419.
- McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosis-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol 2015;62:1148–1155.
- Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. J Hepatol 2013;59:550–556.
- Foster T, Budoff MJ, Saab S et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: The St. Francis Heart Study Randomized Clinical Trial. Am. J. Gastroenterol.2011;106:71–77.
- Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Aliment. Pharmacol. 2009;29:172–182.
- Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV. et al. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology.2011;54:328–343.
- Gerss J, Kopcke W. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality – inconsistent results of different meta-analytic approaches. Cell Mol. Biol.2009;55:1111–1120.
- Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. J Hepatol 2015;63:705–712.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2014. Diabetes Care 2014;37:14–80.

Реферат

ОЦЕНКА ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА СТАТИНОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СДВИГОВОВОЛНОВОЙ ЭЛАСТОМЕТРИИ

Ждан В.М., Лебедь В.Г., Иваницкий И.В., Ищейкина Ю.В., Боряк Х.Р.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатоз, фиброз печени, сдвиговолновая эластометрия, статины.

Статины в клинической практике используются более четверти века. За это время их позиции в разных клинических рекомендациях существенно укрепились. Сначала эту группу препаратов использовали исключительно для лечения пациентов со значительным повышением уровней атерогенных липопротеинов, то со временем показания к их назначению существенно расширились, а тактика испо-

льзования изменилась. Целью нашей работы явилось определение влияния статиноterapiи на фиброз печеночной ткани у пациентов со стеатогепатозом. Нами было обследовано 87 пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и фиброзом печени, 43 обследованных составили женщины, 44 – мужчины. Средний возраст пациента составлял $46,2 \pm 4,6$ лет. Исследования проводились на базе научно-практического центра кафедры семейной медицины и терапии Полтавского государственного медицинского университета и ревматологического центра Полтавской областной клинической больницы. Степень фиброза печени устанавливали на основе проведения 2D сдвиговолновой эластометрии транскутанным доступом методом сдвиговой волны в режиме SWE с помощью конвексного датчика настроенного на частоту 3,5 МГц на ультразвуковом сканере Ultima PA Expert (Radmir, Украина). Степень «жесткости» паренхимы печени по SWE измеряли в кПа. В исследование включали пациентов с фиброзом печени F2-F3 по METAVIR. Все пациенты в течение исследования получали статиноterapiю, а именно: 22 пациента получали розувастатин в суточной дозе 20 мг, 21 пациент получал аторвастатин в суточной дозе 20 мг, 22 пациента получали симвастатин в суточной дозе 20 мг, 22 пациента получали ловастатин 20 мг/сут. Кроме уменьшения уровня липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов, системное и длительное употребление статинов на фоне проведения адекватного лечения стеатогепатоза приводит к снижению степени фибротизации печеночной паренхимы, что подтверждается как данными сдвиговолновой эластометрии, так и данными шкалы. В то же время разница между показателями после проведенной терапии в группах пациентов, получавших розувастатин, симвастатин, аторвастатин и ловастатин не имела признаков достоверности, что может свидетельствовать о положительном влиянии именно ингибирования гидроксиметилглутарил коэнзим А редуктазы на прогрессирование фиброзных изменений. Использование статинов в комплексной терапии пациентов со стеатогепатитом кроме нормализации липидного профиля плазмы крови позволяет уменьшить уровень фиброзных изменений паренхимы печени. Необходимо отметить отсутствие преимуществ какого-либо из исследованных нами препаратов. В то же время использование статинов у исследованных нами пациентов не имело эффекта гепатотоксичности.

Summary

EVALUATION OF THE HEPATOTOXIC EFFECT OF LONG-TERM USE OF STATINS BASED ON THE RESULTS OF SHEAR WAVE ELASTOMETRY

Zhdan V.M., Lebed V.G., Ivanytskyi I. V., Ishchejkina Ju. A., Boriak Kh.R.

Key words: non-alcoholic steatohepatosis, liver fibrosis, shear wave elastometry, statins.

Statins have been used in clinical practice for more than a quarter of a century. Over this period, their positions in various clinical guidelines have significantly strengthened. First, this group of drugs was used exclusively for the treatment of patients with a pronounced increase in the levels of atherogenic lipoproteins, but over time, the indications for their prescription have expanded considerably as well as the tactics of their use. The aim of our work is to determine the effect of statin therapy on hepatic tissue fibrosis in patients with steatohepatosis. We examined 87 patients (43 women and 44 men) with non-alcoholic steatohepatosis and liver fibrosis. The average age of the patient was 46.2 ± 4.6 years. The studies were carried out at the scientific and practical centre of the Department of Family Medicine and Therapy, Poltava State Medical University, and the Rheumatology Centre, Poltava Region Clinical Hospital. The severity of liver fibrosis was established based on 2D shear wave elastometry by transcutaneous shear wave approach in SWE mode using a convex transducer tuned to 3.5 MHz on an Ultima PA Expert ultrasound scanner (Radmir, Ukraine). The level of "stiffness" of the liver parenchyma by SWE was measured in kPa. The study included patients with liver fibrosis F2-F3 according to METAVIR. All patients received statin therapy during the study: 22 patients received rosuvastatin at a daily dose of 20 mg, 21 patients received atorvastatin at a daily dose of 20 mg, 22 patients received simvastatin at a daily dose of 20 mg, and 22 patients received lovastatin in a daily dose of 20 mg. In addition to a decrease in the level of low density lipoproteins, total cholesterol, triglycerides, systemic and long-term use of statins under the adequate treatment of steatohepatosis has led to a decrease in the severity of fibrotization of the hepatic parenchyma that is confirmed by both shear wave elastometry data and the scale data. At the same time, the difference between the indicators after the therapy in the groups of patients receiving rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin and lovastatin showed no signs of reliability that may indicate a positive effect of inhibition of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase on the progression of fibrotic changes. The use of statins in the integrated therapy of patients with steatohepatitis, in addition to normalizing the plasma lipid profile, can reduce the fibrotic changes in the liver parenchyma. It should be noted that there is no advantage to any of the medicines we investigated. Moreover, the statins used did not produce hepatotoxic effects.