

ПРОБЛЕМА НАЗНАЧЕНИЯ СТАТИНОВ БОЛЬНЫМ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И СОПУТСТВУЮЩИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПЕЧЕНИ. ЧТО ПРЕПЯТСТВУЕТ ПРЕОДОЛЕНИЮ СТАТИНОФОБИИ?

С.Н. Бельдиев*

Тверской государственный медицинский университет. 170100, Тверь, ул. Советская, 4

Согласно результатам недавно проведенного исследования достаточно часто, а в ряде случаев и необоснованно российские врачи считают невозможным назначение статинов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими хроническими болезнями печени.

Анализ отечественных публикаций последних лет позволяет выделить следующие факторы, которые могут препятствовать преодолению статинофобии: 1) фрагментарное и противоречивое изложение проблемы «Статины и печень» в российских клинических рекомендациях по ведению больных с высоким сердечно-сосудистым риском; 2) неоправданное мнение об изолированном повышении трансаминаз в ответ на прием статинов как о показателе «цитолитического синдрома»; 3) неоправданно завышенная оценка гипополипидемической эффективности комбинированной терапии малыми дозами статинов и урсодезоксихолевой кислоты; 4) представление о недопустимости применения статинов у пациентов с уровнем сывороточных трансаминаз более трех верхних границ нормы.

Для преодоления указанных недостатков и заблуждений представляется целесообразным создание национальных клинических рекомендаций по применению статинов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сопутствующими заболеваниями печени и/или с повышенным уровнем трансаминаз.

Ключевые слова: статины, дислипидемия, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, нарушение функции печени, урсодезоксихолевая кислота, безопасность терапии.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):325-330

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-325-330>

The problem of statin use in patients with cardiovascular diseases and concomitant liver diseases. What prevents overcoming statinophobia?

S.N. Bel'diev*

Tver State Medical University. Sovetskaja ul. 4, Tver, 170100 Russia

According to a recent study, Russian physicians often and sometimes unreasonably find it impossible to use statins in patients with cardiovascular diseases and concomitant chronic liver diseases.

Analysis of domestic publications of recent years reveals the following factors which can impede overcoming statinophobia: 1) fragmentary and contradictory statement of the problem "Statins and liver" in Russian clinical guidelines for management of patients with high cardiovascular risk; 2) common perception that isolated transaminase increase in response to statin therapy is an indicator of "cytolysis" or "cytolytic syndrome"; 3) unreasonably overestimated lipid-lowering activity of combination therapy with low doses of statins and ursodeoxycholic acid; 4) view of the inadmissibility of statin use in patients with transaminase levels more than three upper limit of normal.

To overcome these shortcomings and mistakes it seems appropriate to issue national clinical guidelines on statin use in high cardiovascular risk patients with underlying liver disease and/or with elevated transaminases.

Keywords: statins, dyslipidemia, high risk of cardiovascular disease, liver diseases, ursodeoxycholic acid, the safety of therapy.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):325-330

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-325-330>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sbeldiev@yandex.ru

Введение

Во втором номере журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» за 2015 г. опубликована статья С.Ю. Марцевича и соавт. «Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что о ней думают практические врачи?» [1]. Проведя одномоментное анкетирование случайной выборки врачей, авторы установили, что 22,9% опрошенных полностью исключают возможность назначения статинов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), если у них выявлены сопутствующие заболевания печени, а 70% считают возможным назначение статинов пациентам с заболеваниями печени только при определенных условиях. Из этих 70% только треть, преимущественно

терапевты, готовы назначить статины при допустимом исходном изменении трансаминаз [<3 -х верхних границ нормы (ВГН)], а почти половина рассматривает возможность назначения статинов при сопутствующих заболеваниях печени только в случае нормального уровня трансаминаз сыворотки крови [1]. Причем из тех же 70% врачей почти каждый третий считает допустимым применение статинов у пациентов с ССЗ и сопутствующими болезнями печени только при условии одновременного приема гепатопротекторов [1].

Обсуждая результаты опроса, авторы статьи отмечают, что современные клинические рекомендации и официальные инструкции по применению статинов не считают статины противопоказанными при хронически протекающих заболеваниях печени, если только при этом не наблюдается существенного повышения уровня трансаминаз, превышающего ВГН более чем в 3 раза [1]. Кроме того, как подчеркивают авторы, в настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что у пациентов

Сведения об авторе:

Бельдиев Сергей Николаевич – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФДПО ТГМУ

с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений умеренное повышение активности ферментов печени не должно служить барьером для назначения статинов даже в высоких дозах [1]. Обращает внимание, что эти положения подкреплены в статье ссылками на зарубежные литературные источники: клинические рекомендации, подготовленные Национальной липидной ассоциацией США (National Lipid Association – NLA; 2006) [2, 3], и опубликованную в 2013 г. работу с анализом данных исследования IDEAL [4].

В этой связи можно предположить, что опрошенные врачи в большинстве своем не знакомы с указанными источниками и, отвечая на вопросы анкеты, скорее всего, опирались на отечественные публикации. Последнее же, с нашей точки зрения, весьма противоречиво освещают проблему назначения статинов больным с ССЗ и сопутствующими болезнями печени.

Неоднозначность отечественных клинических рекомендаций

В Национальных рекомендациях по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике ССЗ (2011) в разделе «Контроль безопасности длительной гиполипидемической терапии» говорится: «По заключению экспертов NLA при исходно повышенной активности печеночных тестов, а также при хронических заболеваниях печени, включая неалкогольный стеатогепатит, статины могут применяться без повышенного риска повреждения печени. Лишь декомпенсированный цирроз, острая печеночная недостаточность и активные заболевания печени (гепатиты) являются абсолютным противопоказанием для лечения статинами. Если появились признаки активного заболевания печени (симптомы желтухи, усталость, недомогание, летаргия), статины нужно отменить» [5]. Казалось бы, все однозначно. Вместе с тем, ранее приводится таблица «Основные классы гиполипидемических препаратов», из которой следует, что при острых или хронических заболеваниях печени статины противопоказаны [5]. Причем в таблице не поясняется, о каких формах острых или хронических заболеваний печени идет речь, вследствие чего можно ошибочно предположить, что любые заболевания печени являются противопоказанием к применению статинов. Остается надеяться, что читатель обратит внимание не только на таблицу, выделенную цветом и полужирным шрифтом, но и на фрагмент с заключением экспертов NLA, никак не выделенный в тексте, и к тому же расположенный в другом разделе рекомендаций.

В рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр; 2012) отмечается: «Статины противопоказаны при заболеваниях печени

в активной фазе, гиперферментемии любой этиологии (повышение активности АСТ и АЛТ >3 ВГН)... С осторожностью нужно назначать статины лицам с заболеваниями печени в анамнезе, жировым гепатозом с умеренной гиперферментемией» [6]. На первый взгляд, все понятно: при умеренной гиперферментемии (АЛТ/АСТ <3 ВГН) больным с хроническими болезнями печени статины назначать можно и даже нужно, хотя и с осторожностью. Вместе с тем, несколько ранее, в подразделе «Статины и печень» указано: «Пациентам с хроническими болезнями печени, неалкогольным стеатогепатитом или жировым гепатозом с нормальным уровнем печеночных ферментов терапия статинами не противопоказана» [6]. Фраза «с нормальным уровнем печеночных ферментов» выделена в тексте рекомендаций полужирным шрифтом, что выглядит как предостережение: терапия статинами не противопоказана только тем пациентам с хроническими болезнями печени, у которых уровень печеночных ферментов нормальный.

Миф о статиновом цитолизе

В рекомендациях NLA подчеркивается, что возникающее при терапии статинами изолированное (без сопутствующего подъема уровня билирубина) повышение трансаминаз не является показателем повреждения печени, так как при этом не обнаруживаются гистологические признаки острого или хронического поражения печени [2]. В отличие от американских рекомендаций, в российских Национальных рекомендациях по эффективности и безопасности лекарственной терапии (2011) используются менее четкие формулировки. Так, в разделе «Контроль безопасности длительной гиполипидемической терапии» отмечается: «Повышение уровня билирубина – более объективный показатель повреждения печени при терапии статинами, чем гиперферментемия» [5]. И далее: «Повышение уровня билирубина более важно при оценке медикаментозного повреждения печени, чем активность АЛТ, АСТ» [5]. При таком построении предложений остается впечатление, что изолированное повышение активности АЛТ/АСТ все-таки является показателем медикаментозного повреждения печени при терапии статинами, пусть и не столь объективным и важным, как повышение билирубина.

Обращает также внимание, что в российских рекомендациях использован термин «повреждение» печени, который, на наш взгляд, адресован скорее западному, чем отечественному врачу. В США и ряде других зарубежных стран повышение активности трансаминаз традиционно рассматривается как лабораторный маркер так называемого «повреждения» (англ. «damage», «injury») гепатоцитов [7-9]. Более привычный для российского врача термин «цитоллиз» в англоязычных пуб-

ликациях практически не встречается, а в тех редких случаях, когда он используется, речь опять-таки идет о «гепатоцеллюлярном или цитолитическом повреждении» («hepatocellular or cytolytic injury») [10]. Чтобы подчеркнуть различие между «повреждением» гепатоцитов и бессимптомным изолированным повышением трансаминаз в ответ на прием статинов, некоторые зарубежные авторы даже используют отдельный термин – «трансаминит» [11-13]. С формальной точки зрения, термин неудачен, так как дословно означает «воспаление трансаминаз» [14]. Тем не менее, он продолжает применяться, так как выполняет важную практическую функцию, напоминая врачу о том, что бессимптомное повышение трансаминаз без сопутствующего подъема уровня билирубина – это «трансаминит», а не «повреждение» печеночных клеток статинами.

В отечественных публикациях изолированное повышение трансаминаз в ответ на прием статинов нередко рассматривается как проявление «цитоллиза» или «цитолитического синдрома» [15, 16]. Причем даже в тех случаях, когда используется термин «трансаминит», последний фактически приравнивается к «цитоллизу» [17]. Как свидетельствует наш опыт преподавания и практической работы, врачи тоже достаточно часто трактуют изолированное повышение трансаминаз в ответ на прием статинов как «цитоллиз» или как «показатель цитолитического синдрома». На наш взгляд, Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии (2011) не устраняют это заблуждение, так как не содержат прямого указания на то, что вызываемое статинами бессимптомное повышение трансаминаз без сопутствующего подъема уровня билирубина не является признаком цитоллиза. Более того, рекомендации могут даже косвенно поддерживать представление о «цитолитическом» действии статинов, так как предлагают у пациентов со «скомпрометированной» печенью (сопутствующими заболеваниями печени и умеренной гиперферментемией) наряду со статинами использовать гепатопротекторы, в том числе урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) [5]. В многочисленных работах, посвященных совместному применению статинов и УДХК, подчеркивается не только ее гиполипидемическое, но и цитопротективное действие [18-22]. В результате у врачей закрепляется мнение о том, что без «цитопротекции» статины, вызывающие «цитоллиз», представляют определенную угрозу для клеток печени вообще, и для клеток «скомпрометированной» печени в особенности.

Незабываемое исследование Кабесаса Хелаберта

В российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр,

2009 г.) в подразделе «Комбинированная терапия статинами и УДХК у пациентов с гиперхолестеринемией и хроническими заболеваниями печени» отмечается:

«Данные многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по применению УДХК у больных с первичной и вторичной дислипидемиями подтвердили хорошую переносимость и безопасность комбинированной терапии.

При комбинированной терапии симвастатином 20 мг/сут и УДХК 300 мг/сут в течение 4 мес, по сравнению с монотерапией симвастатином в дозе 40 мг/сут было достигнуто более выраженное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП: $118,8 \pm 8,6$ мг/дл и $154,8 \pm 12,2$ мг/дл соответственно; $p=0,0034$). Сходные данные по снижению уровня ХС ЛПНП были получены в этом же исследовании в группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут и УДХК в дозе 300 мг/сут, по сравнению с монотерапией аторвастатином в дозе 40 мг/сут ($94,6 \pm 6,1$ мг/дл и $138,7 \pm 9,0$ мг/дл, соответственно; $p=0,0037$).

Исследования, в которых изучалась комбинированная терапия статинов с УДХК, немногочисленны, поэтому данные, полученные в них, не могут быть экстраполированы на всех больных с первичной гиперхолестеринемией. Вместе с тем, вполне оправдано добавлять УДХК к терапии статинами у больных с хроническими заболеваниями печени» [23].

При ознакомлении с приведенным текстом читатель может прийти к заключению, что процитированное во втором абзаце исследование принадлежит к числу многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых и поэтому полученные в нем данные обладают достаточно высоким уровнем доказательности. Читатель также может сделать вывод, что добавление УДХК к терапии статинами у больных с хроническими заболеваниями печени не только оправдано, но и более эффективно для достижения целевого уровня ХС ЛПНП, чем удвоение доз статинов. Ведь согласно результатам исследования, у пациентов, принимавших аторвастатин 20 мг/сут и УДХК 300 мг/сут достигнутые значения ХС ЛПНП составили в среднем 94,6 мг/дл (2,45 ммоль/л), а это – целевой уровень для больных с высоким сердечно-сосудистым риском ($<2,5$ ммоль/л). В то же время у пациентов, принимавших аторвастатин 40 мг/сут, достигнутые показатели ХС ЛПНП оставались существенно выше целевого уровня (в среднем $138,7$ мг/дл = $3,59$ ммоль/л).

При обращении непосредственно к статье, в которой описаны результаты исследования [24], выясняется, что исследование – одноцентровое (выполнено на базе больницы Сант-Пау, Барселона, Испания), небольшое по объему (включено 48 амбулаторных больных, распределенных на 4 группы по 12 человек), без

плацебо-контроля и, судя по всему, без адекватной рандомизации. В пользу последнего предположения свидетельствует тот факт, что автор статьи, Кабесас Хелаберт (Cabezas Gelabert), не уточняет, как осуществлялась рандомизация, и не приводит исходные показатели в группах наблюдения, ограничиваясь заверением, что исходно не было выявлено значимых различий между группами по уровню ХС ЛПНП и других показателей липидного спектра. Вместе с тем автор статьи сообщает, что в группе «аторвастатин 20 мг+УДХК 300 мг» за 4 мес лечения уровень ХС ЛПНП снизился на $36,35 \pm 4,8$ мг/дл, а в группе «аторвастатин 40 мг» – на $32,3 \pm 3,6$ мг/дл [24]. Сложив средние величины приведенных показателей со средними показателями ХС ЛПНП, достигнутыми в конце исследования, получаем, что уже исходно ХС ЛПНП в группе «аторвастатин 20 мг+УДХК 300 мг» был ниже ($36,35 + 94,6 = 131$ мг/дл = $3,39$ ммоль/л), чем в группе «аторвастатин 40 мг» ($32,3 + 138,7 = 171$ мг/дл = $4,43$ ммоль/л). Следовательно, вопреки заверению автора, группы с самого начала существенно отличались друг от друга по уровню липидов, а возможно, и по другим параметрам (например, возраст, масса тела, сопутствующие заболевания и т.д.).

На первый взгляд, все сказанное не отменяет того факта, что в группе «аторвастатин 20 мг+УДХК 300 мг» за 4 мес терапии ХС ЛПНП снизился несколько больше (на $36,35 \pm 4,8$ мг/дл), чем в группе «аторвастатин 40 мг» (на $32,3 \pm 3,6$ мг/дл), из чего следует, что УДХК в дозе 300 мг, как минимум, не уступает по гиполипидемической эффективности аторвастатину в дозе 20 мг. Однако даже этот факт вызывает сомнение, так как в полном тексте статьи и в резюме имеется несоответствие. В тексте утверждается, что у пациентов, не достигших на аторвастатине 20 мг/сут целевого уровня ХС ЛПНП, к аторвастатину 20 мг/сут добавлялась УДХК 300 мг/сут, либо доза аторвастатина доводилась до 40 мг/сут [24]. В резюме же сообщается, что добавление аторвастатина 20 мг/сут к УДХК 300 мг/сут было более эффективно для снижения ХС ЛПНП, чем монотерапия аторвастатином 40 мг/сут [24]. В итоге остается неясным, что к чему добавлял автор, и не включались ли в группу «аторвастатин 20 мг+УДХК 300 мг» пациенты, получавшие до этого УДХК, а не аторвастатин.

Учитывая изложенное, неудивительно, что в американских, европейских и даже в испанских рекомендациях по ведению дислипидемии исследование Кабесаса Хелаберта не упоминается [25-27]. В последних российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (V пересмотр; 2012), в отличие от рекомендаций IV пересмотра, это исследование тоже не упоминается [6]. Однако ссылка на IV пересмотр остается в ныне действующих Национальных рекомендациях по эффективности и без-

опасности лекарственной терапии (2011), в том самом месте, где говорится про «скомпрометированную» печень и УДХК [5]. Кроме того, ссылка на IV пересмотр приводится в ряде опубликованных уже после 2012 г. работ, посвященных совместному применению статинов и УДХК [28, 29]. В результате создается впечатление, что IV пересмотр все еще актуален. Главная же проблема состоит в том, что фрагмент с результатами исследования Кабесаса Хелаберта (уже со ссылкой на само исследование) из года в год продолжает цитироваться в отечественных журналах, методических руководствах для врачей и в материалах образовательных мероприятий [18-20, 22, 30-32]. Тем самым врачам вновь и вновь напоминают о том, что пациентам с ССЗ и сопутствующими болезнями печени предпочтительно назначать не монотерапию высокими дозами статинов, а небольшие дозы статинов в комбинации с почти символическими дозами УДХК, после чего можно месяцами выжидать, пока не разовьется обещанный гиполипидемический эффект.

Представление о недопустимости применения статинов при повышении трансаминаз >3 ВГН

Согласно российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (V пересмотр; 2012), «статины противопоказаны при заболеваниях печени в активной фазе, гиперферментемии любой этиологии (повышение активности АСТ и АЛТ >3 ВГН)» [6]. В рекомендациях отмечается также: «Если активность АСТ/АЛТ >3 ВГН – статины нужно отменить. Если активность АСТ/АЛТ ≤3 ВГН – лечение можно продолжить с периодическим (один раз в 3 мес) контролем ферментов... При повышении активности трансаминаз печени >3 ВГН необходимо повторить анализ крови еще раз. Кроме того, необходимо исключить другие причины гиперферментемии» [6]. Перечень причин, которые необходимо исключить, в рекомендациях 2012 г. не приводится, но он есть в Национальных рекомендациях по эффективности и безопасности лекарственной терапии 2011 г.: «Прием алкоголя накануне, холелитиаз, хронический гепатит или другие первичные и вторичные заболевания печени» [5].

В приведенных положениях обращает внимание следующее:

Во-первых, в перечне отсутствуют внепеченочные причины повышения трансаминаз, например, транзиторный подъем при инфаркте миокарда или после интенсивной физической нагрузки. При этом некорректный термин «трансаминазы печени» (вместо «трансаминазы сыворотки крови») может способствовать тому, что такие причины не будут учтены врачом при уточнении этиологии гиперферментемии.

Во-вторых, даже при выявлении тех или иных причин повышения АЛТ/АСТ > 3 ВГН тактика терапии статинами не меняется. Ведь статины, согласно российским рекомендациям, противопоказаны при гиперферментемии любой этиологии. Характерно, что в рекомендациях NLA (2006) предлагается более гибкий подход [3]. По мнению экспертов NLA, если у пациента, принимающего статин, при рутинном обследовании обнаруживается бессимптомное изолированное повышение трансаминаз > 3 ВГН, анализ крови следует повторить. Если активность трансаминаз вновь окажется > 3 ВГН, необходимо исключить другие причины гиперферментемии. При этом решение о продолжении терапии статином, снижении его дозы или прекращении приема должно приниматься на основе клинической оценки [3].

В-третьих, в современных рекомендациях по лекарственным поражениям печени показаниями для отмены подозреваемого препарата считаются: 1) АЛТ/АСТ > 8 ВГН хотя бы в одном анализе; 2) АЛТ/АСТ > 5 ВГН на протяжении > 2 нед; 3) АЛТ/АСТ > 3 ВГН в сочетании с общим билирубином > 2 ВГН или международным нормализованным отношением > 1,5; 4) АЛТ/АСТ > 3 ВГН в сочетании с клиническими признаками поражения печени или лекарственной болезни (слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, желтуха, лихорадка, сыпь и/или эозинофилия > 5%) [33-35]. Очевидно, что бессимптомное изолированное повышение АЛТ/АСТ > 3 ВГН в данном списке отсутствует. В этой связи непонятно, почему критерий для отмены статинов должен быть более строгим, чем для других лекарственных препаратов.

И наконец, рекомендация отменять статины при повышении АЛТ/АСТ > 3 ВГН не учитывает исходный уровень трансаминаз. Возникает парадоксальная ситуация. Например, если у пациента с исходным уровнем АЛТ 25 МЕ/л (при норме до 40 МЕ/л) активность АЛТ на фоне терапии статином повысится до 100 МЕ/л, т.е. четырехкратно, то прием статина можно продолжать, т.к. АЛТ остается при этом < 3 ВГН (< 120 МЕ/л). В то же время, если у пациента уровень АЛТ уже исходно составляет 100 МЕ/л и на фоне терапии статином повышается до 125 МЕ/л, т.е. всего лишь на четверть, то статин нужно отменить, т.к. уровень АЛТ вышел за пределы допустимого. При столь жестком ограничении не исключено, что в том случае, когда активность трансаминаз еще до назначения статина близка к 3 ВГН, врач вообще не рискнет назначить статин даже в низкой, не говоря уже о высокой дозе. Выходом из данной ситуации мог бы стать пересмотр существующих ограничений. Например, так, как это сделано в рекомендациях, подготовленных в 2015 г. Международной группой экспертов по липидам [36]. Согласно этим рекомендациям, у пациентов с исходно повышенным уровнем трансаминаз прием ста-

тина следует прекратить, если на фоне лечения активность АЛТ или АСТ возрастает в 2 и более раза по отношению к исходному уровню [36]. Соответственно, у пациента с исходным уровнем АЛТ 100 МЕ/л становится допустимым бессимптомное повышение активности АЛТ не до величины ≤ 120 МЕ/л, а до величины < 200 МЕ/л, что может существенно облегчить врачу принятие решения о назначении статина.

Заключение

Проведенные в последние годы в России исследования показывают, что реальная практика назначения статинов часто не соответствует современным клиническим рекомендациям [37-40]. Среди причин данного несоответствия исследователи выделяют недостаточную осведомленность врачей, особенно врачей первичного звена, в содержании рекомендаций [38]. Вместе с тем отмечается, что даже при условии знакомства с рекомендациями врач может игнорировать их по целому ряду обстоятельств. Причем одним из таких обстоятельств может оказаться «непоследовательность одних и тех же или разных клинических рекомендаций, иногда противоречащих друг другу и заставляющих врача сомневаться в их совершенстве» [37].

Именно такая ситуация складывается, на наш взгляд, вокруг проблемы назначения статинов больным с ССЗ и сопутствующими болезнями печени. Рекомендации NLA, как 2006 г., так и обновленный вариант (2014) [41], малоизвестны отечественным практическим врачам, а в российских рекомендациях проблема «Статины и печень» представлена слишком кратко и к тому же фрагментарно. При этом, как показывают приведенные выше примеры, фрагменты даже одних и тех же рекомендаций недостаточно согласованы друг с другом. В результате врач, опираясь на тот или иной произвольно выбранный фрагмент, может отыскать обоснование для любой тактики применения статинов, вплоть до полного отказа от их назначения при наличии у пациента сопутствующего заболевания печени.

Учитывая изложенное, представляется целесообразным создание национальных рекомендаций, более подробно освещающих проблему «Статины и печень» и содержащих пошаговый алгоритм действий врача в случае обнаружения у пациента повышенного уровня сывороточных трансаминаз. Выпуск такого рода рекомендаций мог бы способствовать уменьшению распространенности и выраженности статинофобии как у врачей, так и у пациентов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. Authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Martsevich S.Y., Lerman O.V., Kutishenko N.P., Suvorov A.Y. The problem of statin use in patients with cardiovascular diseases and concomitant liver diseases. What do practicing physicians think about it? *Ration Pharmacother Cardiol* 2015;11(2):167-9. In Russian (Марцевич С.Ю., Лерман О.В., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что о ней думают практические врачи? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(2):167-9).
- Cohen D.E., Anania F.A., Chalasani N.; National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):77C-81C.
- McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A., Guyton J.R.; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):89C-94C.
- Tikkanen M.J., Fayyad R., Faergeman O., et al.; IDEAL Investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol* 2013;168(4):3846-52.
- National guidelines for the efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Available at: <http://scardio.ru/content/images/recommendation/effektivnost.pdf>. Accessed by May 08, 2016. In Russian (Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Доступно на: <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/effektivnost.pdf>. Дата доступа: 08.05.2016).
- Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision. Moscow 2012. Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Accessed by May 08, 2016. In Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. М., 2012. Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Дата доступа 08.05.2016).
- Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L., et al.; eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. McGraw-Hill Medical; 2008. pp. 1923-26.
- Dooley J.S., Lok A.S.F., Burroughs A.K., Heathcote E.J.; eds. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system*, 12th ed. Wiley-Blackwell; 2011. pp. 20-35.
- Aragon G., Younossi Z.M. When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients. *Cleve Clin J Med* 2010;77(3):195-204.
- Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354(7):731-9.
- Dujovne C.A. Side effects of statins: hepatitis versus «transaminitis» – myositis versus CPKitis. *Am J Cardiol* 2002;89:1411-3.
- Calderon R.M., Cubeddu L.X., Goldberg R.B., Schiff E.R. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010;85(4):349-56.
- Jose J. Statins and its hepatic effects: newer data, implications, and changing recommendations. *J Pharm Bioallied Sci* 2016;8(1):23-8.
- Stellpflug S.J. Transaminitis: the lab test that has inflammation. *J Med Toxicol* 2011;7(3):252-3.
- Bakulin I.G., Sandler Yu.G. Hypolipidemic therapy and the liver. *Russian Medical News* 2012;17(1):43-51. In Russian (Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Гиполипидемическая терапия и печень. Российские Медицинские Вести 2012;17(1):43-51).
- Titov V.N. The basic principles of primary prevention of atherosclerosis. *Klinicheskaja Medicina* 2014;12:19-29. In Russian (Титов В.Н. Основы первичной профилактики атеросклероза. Клиническая Медицина 2014;12:19-29).
- Manyakin I.S., Basova E.A., Sturov N.V., Kobilyanu G.N. Safety of statins in internal medicine practice. *Zemskij Vrach* 2012;3(14):20-2. In Russian (Манякин И.С., Басова Е.А., Стуров Н.В., Кобыляну Г.Н. Безопасность статинов в клинике внутренних болезней. Земский Врач 2012;3(14):20-2).
- Grigorieva I.N., Pozdnyakov Y.M. Statins and ursodeoxycholic acid: cooperation or neutrality? *Ration Pharmacother Cardiol* 2009;5(6):51-4. In Russian (Григорьева И.Н., Поздняков Ю.М. Статины и урсодезоксихолевая кислота: сотрудничество или нейтралитет? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009;5(6):51-4).
- Tolpygina S.N. Advantages and drawbacks of combined hypolipidemic therapy. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti* 2010;15(3):79-91. In Russian (Толпыгина С.Н. Преимущества и проблемы комбинированной гиполипидемической терапии. Российские Медицинские Вести 2010;15(3):79-91).
- Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Bueverova E.L. What should gastroenterologist know on statins? *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii* 2014;1:3-15. In Russian (Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Бувеева Е.Л. Что гастроэнтеролог должен знать о статинах? Клинические Перспективы Gastroenterologii, Гепатологии 2014;1:3-15).
- Galeeva Z.M., Gimaletdinova I.A., Amirov N.B. Nonalcoholic fatty liver disease and atherogenic dyslipidemia. What problems cardiologist? *Vestnik Sovremennoj Klinicheskoi Mediciny* 2014;7(1):55-9. In Russian (Галеева З.М., Гималетдинова И.А., Амиров Н.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени и атерогенная дислипидемия. Какие проблемы возникают у кардиолога? Вестник Современной Клинической Медицины 2014;7(1):55-9).
- Drapkina O.M., Bueverova E.L. Ursodeoxycholic acid: A therapeutic niche in an internist's practice. *Ter Arkhiv* 2015;4:84-90. In Russian (Драпкина О.М., Бувеева Е.Л. Ур-содезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста. Терапевтический Архив 2015;4:84-90).
- The national guidelines for the diagnosis and correction of lipid ex-change for the prevention and treatment of atherosclerosis (IV revision). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2009; 6 suppl 3:1-58. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2009; 6 Приложение 3: 1-58).
- Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial [Article in Spanish]. *Rev Clin Esp* 2004;204(12):632-5.
- 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
- Millán J.; Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular. Treatment of dislipemia in patients with metabolic syndrome or diabetes mellitus [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2007;128(20):786-94.
- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Drozdova L.Y., et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (The RAKURS study). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014;10(2):147-52. In Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(2):147-52).
- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Drozdova L.Y., et al. Ursodeoxycholic acid-enhanced efficiency and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or biliary tract diseases: The RACURS study. *Ter Arkhiv* 2014;12:48-52. In Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты. Терапевтический Архив 2014;12:48-52).
- Korneyeva O.N., Drapkina O.M. How to avoid statin hepatotoxicity with obesity and liver disease? Focus on the combination of ursodeoxycholic acid and atorvastatin. *Cardiovascular therapy and prevention* 2012;11(6):81-4. In Russian (Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Как избежать гепатотоксичности при назначении статинов у пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени? Фокус на комбинацию урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2012;11(6):81-4).
- Komissarenko I.A., Levchenko S.V. Correction of dyslipidemia in the practice of the therapist: a guide. Moscow: Prima Print; 2014. In Russian (Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Коррекция дислипидемии в практике терапевта: методическое руководство. Москва: Прима Принт; 2014).
- Liver and atherosclerosis. XXI joint Russian gastroenterological week. Satellite symposium of PROMED.CS Praha a.s. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya* 2015;51(4):14-20. Russian (Печень и атеросклероз. XXI объединенная российская гастроэнтерологическая неделя. Сателлитный симпозиум компании PROMED.CS Praha a.s. Эффективная фармакотерапия. Gastroenterologiya 2015;51(4):14-20).
- Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008;14(44):6774-85.
- Food and Drug Administration. Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. July 2009. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/././Guidances/UCM174090.pdf>. Accessed by May 08, 2016.
- Galimova S.F. Drug-induced liver injuries (Part 2). *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii* 2014;1:21-8. In Russian (Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 2-я). Российский Журнал Gastroenterologii, Гепатологии, Колопроктологии 2014;1:21-8).
- Banach M., Rizzo M., Toth P.P., et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2015;11(1):1-23.
- Martsevich S.Y., Gaisenk O.V., Tripkosh S.G., et al. Real practice of statins use and its dependence on follow-up in the specialized medical center in patients with high cardiovascular risk (according to the PROFILE register). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013;9(4):362-7. In Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенко О.В., Трипкош С.Г. и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(4):362-7).
- Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S., et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014;10(6):612-6. In Russian (Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(6):612-6).
- Tolpygina S.N., Polyanskaya Y.N., Martsevich S.Y. Hypolipidemic therapy in patients with chronic ischemic heart disease in 2004-2010 according to the PROGNOS IBS register. *Ration Pharmacother Cardiol* 2015;11(2):153-8. In Russian (Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004-2010 гг. по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(2):153-8).
- Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):253-60. In Russian (Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): Часть I. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(3):253-60).
- Bays H., Cohen D.E., Chalasani N., Harrison S.A.; The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8(3 Suppl):S47-57.

Поступила: 09.05.2016
Принята в печать: 19.05.2016