

Схема совместного назначения статинов и урсодезоксихолевой кислоты пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени: проблемы практического применения

Сергей Николаевич Бельдиев*

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

Отечественные врачи нередко опасаются назначать статины пациентам высокого сердечно-сосудистого риска с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и другими заболеваниями гепатобилиарной системы, особенно в тех случаях, когда у пациента выявляется повышенный уровень сывороточных трансаминаз. Чтобы расширить применение статинов у данной категории больных, в 2014 г. была разработана схема совместного назначения статинов и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), включенная в 2016 г. в российские клинические рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП. В рекомендациях, наряду со схемой, приводятся результаты клинических исследований, в которых продемонстрированы гепатопротективные, гиполипидемические и антиатерогенные эффекты УДХК у пациентов с НАЖБП. В настоящей работе представлен критический обзор этих исследований, а также обсуждаются положения схемы, которые могут способствовать неоправданно отсроченному назначению и недостаточно интенсивному применению статинов у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей НАЖБП.

Ключевые слова: статины, урсодезоксихолевая кислота, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия, трансаминазы, безопасность терапии.

Для цитирования: Бельдиев С.Н. Схема совместного назначения статинов и урсодезоксихолевой кислоты пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей неалкогольной жировой болезнью печени: проблемы практического применения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1):129-135. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-129-135>

Scheme for Combined Use of Statins and Ursodeoxycholic Acid in Patients with a High Risk of Cardiovascular Events and Concomitant Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Problems of Practical Application

Sergey N. Bel'diev*

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

Russian physicians often afraid to use statins in patients with high cardiovascular risk and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) or other hepatobiliary diseases, especially in cases when elevated levels of serum transaminases are detected. To expand the use of statins in these patients, a scheme of statins and ursodeoxycholic acid (UDCA) co-administration was developed in 2014 and subsequently in 2016 it was included into the Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of NAFLD. In addition to the scheme, the guidelines contain the results of clinical trials that demonstrated hepatoprotective, lipid-lowering and anti-atherogenic effects of UDCA in patients with NAFLD. This paper presents a critical review of these trials, as well as it discusses the points of the scheme, which may contribute to unduly delayed prescribing and insufficiently intensive use of statins in patients with high risk of cardiovascular complications and associated NAFLD.

Keywords: statins, ursodeoxycholic acid, high risk of cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease, dyslipidemia, transaminase, safety of therapy.

For citation: Bel'diev S.N. Scheme for Combined Use of Statins and Ursodeoxycholic Acid in Patients with a High Risk of Cardiovascular Events and Concomitant Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Problems of Practical Application. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):129-135 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-129-135>

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

Введение

Согласно результатам недавно проведенного опроса отечественных врачей терапевтических специальностей более половины из них предпочитают воздерживаться от назначения статинов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующи-

ми болезнями печени, особенно если последние сопровождаются повышением активности сывороточных трансаминаз [1]. Вместе с тем в российском многоцентровом исследовании РАКУРС показано, что в повседневной клинической практике вполне реально добиться более широкого назначения статинов пациентам с заболеваниями печени, а одним из доступных путей решения данной проблемы является сочетанное применение статинов с урсодезоксихолевой кислотой

Received / Поступила: 27.07.2016

Accepted / Принята в печать: 28.09.2016

(УДХК), предотвращающей прирост активности трансаминаз в ответ на прием статинов [2, 3].

С учетом результатов исследования РАКУРС в методических рекомендациях для врачей первичного звена «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» (2014) [4] предложена следующая схема совместного назначения статинов и УДХК пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и сопутствующей патологией печени:

«Если у пациента уровень трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН), то рекомендуется начинать лечение с назначения УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 3-х мес. После снижения уровня трансаминаз рекомендуется присоединить к терапии статины. Доза статинов может быть меньше рекомендуемой. Совместное назначение статинов и УДХК позволяет добиться нормализации показателей липидного спектра без повышения уровня трансаминаз. Если же уровень трансаминаз не превышает трех норм, то пациентам с патологией печени (в том числе неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом) с высоким уровнем общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) можно сразу назначить комбинированную терапию: статин+УДХК 15 мг/кг массы тела курсом от 3 до 6 мес или до нормализации уровня трансаминаз» [4]. В методических рекомендациях отмечается, что совместное применение статинов и УДХК не только сопровождается снижением уровня трансаминаз, но и приводит к более существенному, по сравнению с монотерапией статинами, снижению показателей общего ХС и ХС ЛПНП [4].

В 2016 г. опубликованы клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [5]. Последняя в настоящее время является самым распространенным заболеванием печени и регистрируется более чем у 1/3 взрослого населения Российской Федерации [6]. В рекомендациях процитирована вышеприведенная схема совместного назначения статинов и УДХК. При этом отмечается, что УДХК у пациентов с НАЖБП не только «приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, согласно некоторым данным, фиброза печени», но также «дает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает инсулинорезистентность и приводит к уменьшению толщины комплекса интима-медиа» [5].

Учитывая значительную распространенность НАЖБП, ее частое сочетание с дислипидемией, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями мож-

но ожидать, что с выходом в свет рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП схема совместного назначения статинов и УДХК будет все шире использоваться в повседневной клинической практике. В связи с этим представляется целесообразным подробно рассмотреть некоторые положения схемы, которые, на наш взгляд, могут оказаться препятствием для своевременного назначения статинов в адекватных дозах пациентам с высоким риском ССО и сопутствующей НАЖБП.

Продолжительность монотерапии урсодезоксихолевой кислотой

В соответствии со схемой у пациентов с исходным уровнем трансаминаз >3 ВГН рекомендуется начинать лечение с назначения УДХК 15 мг/кг/сут в течение 3 мес. После снижения трансаминаз рекомендуется присоединить к терапии статины.

Приведенное положение может быть воспринято врачами как рекомендация добавлять статины к УДХК не ранее чем через 3 мес от начала ее приема. Основанием именно для такой трактовки является разработанный в помощь практикующему врачу «Алгоритм диагностики и лечения нарушений липидного обмена у больных с метаболическим синдромом» (соавт. В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, Е.Л. Буеверова) [7, 8]. Согласно алгоритму «у больных с метаболическим синдромом и неалкогольным стеатогепатитом в случае повышения уровня сывороточных трансаминаз более чем в 2 раза целесообразно назначение УДХК в дозе 15 мг/кг; через 3 мес терапии рекомендуется добавление симvastатина в дозе 40 мг/сут» [7, 8].

Продление срока монотерапии УДХК до 3 мес может восприниматься как вполне приемлемое еще и потому, что в рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП неоднократно, со ссылками на клинические исследования, подчеркивается позитивное влияние УДХК на показатели, определяющие риск развития ССО, такие как общий ХС, ХС ЛПНП и толщина интима-медиа (ТИМ) [5]. В результате врач может предположить, что УДХК сама по себе, даже без сочетания со статинами, способствует снижению риска ССО у пациентов с НАЖБП и, следовательно, нет острой необходимости спешить с добавлением к лечению статинов.

Такое предположение вряд ли бы возникло, если бы результаты клинических исследований были представлены в рекомендациях более подробно и при этом сопровождалось характеристикой методологических достоинств (или недостатков) каждого из исследований. Например, из трех процитированных в рекомендациях исследований эффективности монотерапии УДХК у пациентов с НАЖБП наиболее безупречным в методическом отношении является многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, проведен-

ное V. Ratziu и соавт. [9]. В рекомендациях сообщается, что, согласно результатам этого исследования, у пациентов, принимавших в течение 12 мес УДХК в дозе 30 мг/кг, значительно снизилась активность трансаминаз в сравнении с таковой у больных, получавших плацебо [5]. Вместе с тем в рекомендациях не приводятся полученные в этом же исследовании данные о том, что и в группе УДХК, и в группе плацебо показатели липидного спектра [общий ХС, ХС ЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды] остались без изменений [9]. Характерно, что еще одно исследование УДХК при НАЖБП, аналогичное по дизайну (многочетное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое), но более продолжительное (18 мес), тоже не выявило преимуществ высоких доз УДХК перед плацебо по влиянию на липиды сыворотки крови [10]. Однако в рекомендациях это исследование не упоминается.

Методическое качество двух других процитированных в рекомендациях исследований ниже, чем исследования V. Ratziu и соавт. Так, исследование M. Mueller и соавт. [11], охарактеризованное в рекомендациях как рандомизированное и контролируемое, являлось таковым лишь частично. В этом исследовании пациенты с морбидным ожирением за 3 нед до проведения бариатрической операции (шунтирование желудка) в рандомизированном порядке распределялись в группу открытого приема УДХК 20 мг/кг/сут или в контрольную группу наблюдения. Через 3 нед в полученных при проведении операции образцах печеночной и белой жировой ткани были выявлены изменения, свидетельствующие о благоприятных тканевых эффектах УДХК. Попутно было установлено, что в группе приема УДХК через 3 нед терапии, по сравнению с исходным уровнем снизились сывороточные концентрации общего ХС и ХС ЛПНП при одновременном повышении уровня триглицеридов и отсутствии динамики ХС ЛПВП [11]. Поскольку соответствующие показатели в контрольной группе через 3 нед наблюдения не оценивались, исследование M. Mueller и соавт. в этой своей части не может рассматриваться как рандомизированное и контролируемое, а относится к категории «исследование до и после вмешательства» [12], что снижает достоверность полученных в нем данных о влиянии УДХК на показатели липидного спектра крови.

Недостаточно убедительными выглядят и результаты исследования B.D. Ozel Coskun и соавт. [13], которое в рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП ошибочно (по-видимому, вследствие опечатки) представлено как «проведенное V. Ratziu и соавт.» [5]. В этом исследовании, тоже принадлежащем к категории «до и после вмешательства», у пациентов с НАЖБП, получавших УДХК по 15 мг/кг/сут, через 6 мес терапии со-

держание в крови общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов и аполипопротеина В оставалось без изменений по отношению к исходному уровню. В то же время выявлено умеренное повышение ХС ЛПВП и аполипопротеина А1 (соответственно, на 6% и 6,5% от исходных значений) [13]. Несмотря на сравнительно скромные положительные сдвиги в липидном спектре крови, отмечено выраженное уменьшение средней ТИМ каротидных артерий: с $0,56 \pm 0,15$ мм исходно до $0,47 \pm 0,12$ мм по окончании исследования, т.е. в среднем на 0,09 мм за 6 мес лечения [13].

Результат более чем впечатляющий, если учесть, что, например, в исследовании ARBITER применение аторвастатина по 80 мг/сут приводило к двукратному снижению ХС ЛПНП, при этом средняя ТИМ каротидных артерий уменьшалась через 6 мес терапии на 0,016 мм, а через год – на 0,034 мм по отношению к исходным значениям [14]. Можно также вспомнить исследование ARBITER 2, в котором прием никотиновой кислоты по 1000 мг/сут приводил к приросту ХС ЛПВП на 21%, при этом через год терапии средняя ТИМ каротидных артерий оказалась только на 0,03 мм меньше, чем в группе плацебо [15]. Примечательно, что в обоих этих исследованиях оценка каротидных ультрасонограмм осуществлялась с использованием «слепого» метода [14, 15], тогда как исследование B.D. Ozel Coskun и соавт. было открытым [13]. Возможно, это привнесло некоторый субъективизм в интерпретацию каротидных ультрасонограмм, зарегистрированных до и после лечения. Не исключено также, что измерение ТИМ выполнялось недостаточно корректно, на что указывают авторы критического отклика, опубликованного некоторое время спустя в том же журнале [16], что и само исследование B.D. Ozel Coskun и соавт.

Таким образом, результаты рассмотренных выше исследований не дают основания уверенно утверждать, что у пациентов с НАЖБП монотерапия УДХК оказывает позитивное влияние на показатели, определяющие риск развития ССО. Следовательно, у пациентов с НАЖБП и уровнем трансаминаз >3 ВГН при наличии высокого риска ССО целесообразно свести к минимуму промежуток времени между началом приема УДХК и последующим присоединением к терапии статинов.

Насколько малым может быть этот промежуток? В работе О.Н. Корнеевой и О.М. Драпкиной показано, что у больных с метаболическим синдромом и НАЖБП с исходным уровнем трансаминаз >3 ВГН назначение УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки уже через 3 нед приводило к снижению активности трансаминаз, что позволило добавить к лечению симвастатин [17].

По-видимому, промежуток может быть еще короче, о чем косвенно свидетельствуют результаты многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования J.N. Lewis и со-

авт. [18]. В этом исследовании оценивалась безопасность правастатина в максимальной суточной дозе (80 мг) у пациентов с гиперхолестеринемией и сопутствующими хроническими компенсированными заболеваниями печени, в основном с НАЖБП. Критерием небезопасности считался прирост активности трансаминаз в 2 раза или более от исходного уровня. Оказалось, что такой прирост регистрировался в группе правастатина реже, чем в группе плацебо, причем данная тенденция прослеживалась и у пациентов с исходно нормальным, и у пациентов с исходно повышенным уровнем трансаминаз, включая тех, у кого исходный уровень превышал 3 ВГН. Авторы приходят к заключению, что высокие дозы правастатина у пациентов с хроническими компенсированными заболеваниями печени вполне безопасны [18].

Резонно предположить, что назначение любых других статинов пациентам с НАЖБП и уровнем трансаминаз >3 ВГН, но уже не в виде монотерапии, а под «прикрытием» УДХК, должно быть как минимум столь же безопасным, как назначение правастатина в исследовании J.H. Lewis и соавт. и, следовательно, начинать терапию статинами можно одновременно с началом приема УДХК.

На практике формальным основанием для отказа от столь раннего присоединения статинов к УДХК может служить запрет на их применение при уровне трансаминаз >3 ВГН, который содержится в официальных инструкциях к некоторым статинам, а также в российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (V пересмотр; 2012). Так, в отечественной инструкции к розувастатину среди противопоказаний к применению препарата значится «любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН» [19], а в рекомендациях V пересмотра отмечается, что статины противопоказаны при гиперферментемии (повышении активности трансаминаз >3 ВГН) любой этиологии [20].

Вместе с тем в отечественной инструкции к аторвастатину противопоказанием к применению препарата считается не любое повышение трансаминаз >3 ВГН, а повышение трансаминаз >3 ВГН неясного генеза [21]. Весьма похожая формулировка содержится и в инструкции к симвастатину: назначение препарата противопоказано при «стойком повышении активности трансаминаз в плазме крови неясной этиологии» [22]. Соответственно, при установленной этиологии (например, при наличии у пациента НАЖБП) повышение трансаминаз >3 ВГН уже не может рассматриваться как противопоказание к назначению статинов (за исключением случаев декомпенсированного цирроза печени или острой печеночной недостаточности). Именно такой точки зрения придерживаются эксперты нацио-

нальной липидной ассоциации США, как следует из доклада, опубликованного в 2014 г. [23].

Характерно, что и в российских рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП (2016), в отличие от рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена V пересмотра (2012), не содержится прямых указаний на недопустимость назначения статинов пациентам с уровнем трансаминаз >3 ВГН. Отмечается лишь, что «на стадии декомпенсированного цирроза печени статины не назначают», в то время как «пациентам с компенсированной функцией печени терапия статинами не противопоказана» [5]. Причем, как подчеркивается в рекомендациях, лабораторными признаками нарушения функции печени служат «снижение уровня альбумина и увеличение протромбинового времени, повышение уровня общего билирубина и международного нормализованного отношения», но не изолированное повышение активности трансаминаз, отражающее клеточную дистрофию и обычно не превышающее ВГН более чем в 4-5 раз [5].

Дозы статинов при совместном приеме с урсодезоксихолевой кислотой

В рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП отмечается, что в клинических исследованиях по применению статинов у пациентов с НАЖБП «наиболее хорошо изучены эффективность и безопасность симвастатина и аторвастатина в дозе 20-40 мг на ночь, а также правастатина, ловастатина, розувастатина» [5]. Немного далее говорится, что, согласно результатам российского мультицентрового исследования РАКУРС, «применение УДХК в сочетании со статинами приводит к более существенному снижению показателей общего ХС и ХС ЛПНП, чем монотерапия статинами» [5]. И наконец, вслед за изложением результатов исследования РАКУРС в рекомендациях приводится схема совместного назначения статинов и УДХК, из которой следует, что «доза статинов может быть меньше рекомендуемой» и «совместное назначение статинов и УДХК позволяет добиться нормализации показателей липидного спектра без повышения уровня трансаминаз» [5].

Исходя из приведенных положений, можно прийти к заключению, что для эффективной и безопасной коррекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП и уровнем трансаминаз <3 ВГН оптимальным является сочетание УДХК со статинами в указанных дозах, причем последние могут быть и меньше.

Оправдано ли такое заключение? В 2015 г. опубликованы результаты дополнительного анализа данных исследования РАКУРС, из которых следует, что у пациентов с высоким риском ССО и сопутствующими заболеваниями печени (в основном НАЖБП) комбинированная терапия статинами и УДХК в течение 6 мес позволила достичь целевых значений ХС ЛПНП только в 31 % слу-

чаев [24]. И это несмотря на то, что большинство участников исследования принимали самые мощные по гиполипидемической эффективности статины – аторвастатин либо розувастатин [24]. С другой стороны, результат вполне предсказуемый, если учесть, что в исследовании РАКУРС высокие дозы статинов назначались пациентам достаточно редко и при этом почти каждый пятый из них получал симвастатин [2, 24].

Кроме того, нельзя не учитывать, что исследование РАКУРС не предоставило бесспорных доказательств способности УДХК в комбинации со статинами оказывать дополнительный гиполипидемический эффект сверх того, который оказывает монотерапия статинами. Действительно, анализ данных исследования РАКУРС показал, что на момент его завершения в группе комбинированной терапии (статины+УДХК) регистрировались более низкие уровни общего ХС и ХС ЛПНП, чем в группе монотерапии статинами [2, 3, 24]. Однако формирование групп для анализа осуществлялось ретроспективно, причем в группу монотерапии включались не только пациенты, принимавшие статин и не принимавшие УДХК, но также и те, кто в период исследования отказался от приема обоих препаратов [24]. Очевидно, что при таких условиях более низкие показатели общего ХС и ХС ЛПНП в группе комбинированной терапии могли быть обусловлены не столько действием УДХК, сколько более высокой частотой применения статинов, а возможно, и более высокими их дозами.

В ходе дополнительного анализа исследователи попытались устранить различия между группами с помощью статистической обработки методом Propensity Score Matching (сопоставления с помощью индекса соответствия), чтобы привести полученные данные к более высокому методическому уровню – уровню рандомизированного исследования [24]. При этом удалось уравнивать группы по возрасту, полу, индексу массы тела, окружности талии и большинству исходных биохимических показателей крови [24]. Однако частота приема статинов и их дозы при статистической обработке не принимались в расчет. В итоге без ответа остался вопрос, действительно ли УДХК усиливала гиполипидемическое действие статинов или ее прием был всего лишь маркером более высокой приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций, в первую очередь, рекомендаций по приему статинов.

Основанием для сомнений в способности УДХК потенцировать гиполипидемическое действие статинов являются результаты итальянского перекрестного исследования, более строгого в методическом отношении, хотя и меньшего по продолжительности и числу участников, чем исследование РАКУРС [25]. В данном исследовании не удалось обнаружить преимуществ комбинированной терапии (симвастатин 10 мг/сут+УДХК 10 мг/кг/сут) перед монотерапией (симвастатин 10

мг/сут) по влиянию на липиды сыворотки крови [25]. Результаты небольшого испанского исследования, в котором такие преимущества были выявлены [26], малоубедительны ввиду серьезных методических нарушений, допущенных при его проведении [27].

Учитывая изложенное, в практической работе предпочтительно не возлагать особых надежд на гипохолестеринемическое действие УДХК, а исходить из предпосылки, что комбинация УДХК и небольших доз статинов не приведет к достижению целевых показателей ХС ЛПНП у большинства пациентов с высоким риском ССО и сопутствующей НАЖБП, в связи с чем большинству из них показано назначение УДХК в комбинации с наиболее эффективными статинами (аторвастатином или розувастатином) в максимальных суточных дозах.

Насколько безопасен столь «агрессивный» подход для пациентов с НАЖБП и повышенным уровнем трансаминаз? Согласно данным M.J. Tikkanen и соавт. [28] в исследовании IDEAL у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с умеренно повышенным уровнем трансаминаз (до 3 ВГН) аторвастатин в дозе 80 мг/сут несколько уступал по «печеночной безопасности» симвастатину в дозе 20-40 мг/сут. В частности, в группе аторвастатина через 3 мес от начала терапии отмечался прирост активности трансаминаз (в среднем на 10% от исходного уровня). Однако в последующие мес наблюдалась противоположная тенденция, в результате чего уже через год активность трансаминаз становилась ниже исходной и оставалась таковой на протяжении всех пяти лет исследования. В то же время, в группе симвастатина снижение активности трансаминаз (в среднем на 15% от исходного уровня) регистрировалось уже через 3 мес от начала терапии. Причем и в последующие мес, и на протяжении всего исследования активность трансаминаз оставалась не только ниже исходной, но и несколько ниже (в среднем на 4-5 МЕ/л), чем у пациентов, принимавших аторвастатин. Вместе с тем, аторвастатин вдвое эффективнее, чем симвастатин снижал уровень ХС ЛПНП, а частота ССО в группе аторвастатина через 5 лет терапии оказалась на 44% ниже, чем в группе симвастатина. Обобщая полученные данные, M.J. Tikkanen и соавт. приходят к заключению, что умеренное повышение активности трансаминаз не должно служить барьером для назначения статинов, даже в высоких дозах, пациентам с высоким риском ССО [28].

Следует добавить, что в упомянутом ранее исследовании V. Ratziu и соавт. у пациентов с НАЖБП и устойчиво повышенным уровнем трансаминаз прием УДХК по 30 мг/кг/сут приводил к снижению активности трансаминаз в среднем на 28% от исходных значений [9]. В исследовании IDEAL относительная величина транзитного повышения трансаминаз в ответ на прием

аторвастатина по 80 мг/сут составляла 10% [28], т.е. почти втрое меньше. Сопоставление приведенных показателей дает основание предполагать, что у пациентов с НАЖБП и повышенным уровнем трансаминаз прием УДХК даже в меньших дозах (например, по 15 мг/кг/сут, как это рекомендовано схемой) в дополнение к высоким дозам статинов способен полностью предотвратить транзиторный прирост трансаминаз, вызываемый высокими дозами статинов.

Заключение

Проведенные в последние годы в России исследования показывают, что число больных высокого сердечно-сосудистого риска, получающих статины, постепенно увеличивается, однако дозировки препаратов, как правило, остаются низкими или, в лучшем случае, достигают 50% от максимальных [29–31]. Исследователи констатируют, что сложившаяся практика весьма далека от той, которую предлагают современные клинические рекомендации [29–31].

Приведенные в настоящей работе примеры показывают, что одной из причин недостаточно активного

применения статинов могут быть и сами рекомендации, не всегда последовательно и бескомпромиссно отстаивающие приоритетное значение своевременной и высокоинтенсивной терапии статинами для профилактики осложнений атеросклероза у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Учитывая нередкое наличие у таких пациентов неалкогольной жировой болезни печени, а также достаточно распространенное среди врачей и пациентов мнение о «гепатотоксичности» статинов, представляются целесообразными разработка и внедрение в практику рекомендаций, детально освещающих вопросы гиполипидемической терапии у кардиологических больных с патологией печени. Появление такого рода рекомендаций могло бы способствовать более эффективному применению статинов в повседневной клинической практике.

Конфликт интересов. Чтение лекций для Геден Рихтер и Санофи-Авентис.

Disclosures. S.N. is a lecturer for Gedeon Richter and Sanofi-Aventis.

References / Литература

- Martsevich SY, Lerman OV, Kutishenko NP, Suvorov AY. 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]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-325-330
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Drozdova LY, 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]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Drozdova LY, et al. Ursodeoxycholic acid-enhanced efficiency and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or biliary tract diseases: The RAKURS 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].
- Boytsov SA, Chuchalin AG, eds. Dispensary observation of patients with chronic non-communicable diseases and patients with a high risk of their development. Methodical recommendations. Moscow: Russian Society of noncommunicable disease prevention; 2014. Available at: <http://rofnz.ru/wp-content/uploads/2015/06/DMB.pdf>. Accessed by July 05, 2016. (In Russian) [Бойцов С.А., Чучалин А.Г., ред. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: методические рекомендации. М.: Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний; 2014. Доступно на: <http://rofnz.ru/wp-content/uploads/2015/06/DMB.pdf>. Дата доступа: 05.07.2016].
- Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2016;26(2):24–42. (In Russian) [Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2016;26(2):24–42].
- Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2015;25(6):31–41. (In Russian) [Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2015;25(6):31–41].
- Drapkina OM, Bueverova EL. Ursodeoxycholic acid: A therapeutic niche in an internist's practice. *Ter Arkh.* 2015;4:84–90. (In Russian) [Драпкина О.М., Бувеев Е.Л. Урсодезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста. Терапевтический Архив. 2015;4:84–90].
- Buyeverova EL, Drapkina OM, Ivashkin VT. Disorders of lipid metabolism in patients with metabolic syndrome. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti.* 2014;19(2):23–32. (In Russian) [Бувеев Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом. Российские Медицинские Вести. 2014;19(2):23–32].
- Ratziv V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011;54(5):1011–9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030.
- Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2010;52(2):472–9. doi: 10.1002/hep.23727.
- Mueller M, Thorell A, Claudel T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol.* 2015;62(6):1398–404. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.034.
- Guyatt G, Rennie D; eds. User's guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice. Moscow: Media Sfera; 2003. (In Russian) [Гайтат Г., Ренни Д.; ред. Путеводитель читателя медицинской литературы. Принципы клинической практики, основанной на доказательном. М.: Медиа Сфера; 2003].
- Ozel Coskun BD, Yucesoy M, Gursoy S, et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(2):142–9. doi: 10.1097/MEG.0000000000000264.
- Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation.* 2002;106(16):2055–60. doi: 10.1161/01.CIR.0000034508.55617.65.
- Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation.* 2004;110(23):3512–7. doi: 10.1161/01.CIR.0000148955.19792.8D.
- Ozturk K, Uygun A, Demirci H, Bagci S. Effect of ursodeoxycholic acid on atherosclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(7):865. doi: 10.1097/MEG.0000000000000365.
- Korneyeva ON, Drapkina OM. Potentials of ursodeoxycholic acid and statins in decrease of cardiovascular risk at patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti.* 2011;16(3):57–63. (In Russian) [Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты и статинов для уменьшения сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Российские Медицинские Вести. 2011;16(3):57–63].

18. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology*. 2007;46(5):1453-63. doi: 10.1002/hep.21848.
19. The State Register of Medical Products. Crestor (rosuvastatin) prescribing information. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1402289&t=. Accessed by July 17, 2016. (In Russian) [Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Крестор (розувастатин). Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1402289&t=. Дата доступа: 17.07.2016].
20. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision (2012). Available at: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Accessed by July 18, 2016. (In Russian) [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр (2012). Доступно на: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf. Дата доступа 18.07.2016].
21. The State Register of Medical Products. Liprimar (atorvastatin) prescribing information. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=38667&t=. Accessed by July 17, 2016. (In Russian) [Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Липримар (аторвастатин). Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=38667&t=. Дата доступа: 17.07.2016].
22. The State Register of Medical Products. Zocor (simvastatin) prescribing information. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1408608&t=. Accessed by July 18, 2016. (In Russian) [Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зокор (симвастатин). Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=1408608&t=. Дата доступа: 18.07.2016].
23. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA; 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. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.011.
24. Kutishenko NP, Martsevich SY, Lerman OV, et al. The improvement of lipid-lowering therapy effectiveness in patients with high cardiovascular risk and concomitant liver disease (results of additional analysis of The RAKURS study). *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015;11(3):297-303. (In Russian) [Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лерман О.В. и др. Повышение эффективности гиплипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):297-303]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-297-303.
25. Lanzarotto F, Panarotto B, Sorbara R, et al. Effect of long term simvastatin administration as an adjunct to ursodeoxycholic acid: evidence for a synergistic effect on biliary bile acid composition but not on serum lipids in humans. *Gut*. 1999;44(4):552-6. doi:10.1136/gut.44.4.552.
26. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial. *Rev Clin Esp*. 2004;204(12):632-5. (In Spanish)
27. Bel'diev SN. The problem of statin use in patients with cardiovascular diseases and concomitant liver diseases. What prevents overcoming statinophobia? *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(3):325-30. (In Russian) [Бельдиев С.Н. Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что препятствует преодолению статинофобии? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(3):325-30]. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-325-330.
28. Tikkanen MJ, 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. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.024.
29. Martsevich SY, Gaisenk OV, Tripkosh SG, 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., Гайсенков 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]. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-4-362-367.
30. Tolpygina SN, Polyanskaya YN, Martsevich SY. Hypolipidemic therapy in patients with chronic ischemic heart disease in 2004-2010 according to the PROGNOZ 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]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-2-153-158.
31. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. *Ration Pharmacother Cardiol*. 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]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-253-260.

About the Author:

Sergey N. Bel'diev – MD, PhD, Associate Professor,
Chair of Internal Medicine, Faculty of Postgraduate Studies,
Tver State Medical University

Сведения об авторе:

Бельдиев Сергей Николаевич – к.м.н., доцент кафедры
внутренних болезней факультета дополнительного
профессионального образования, Тверской государственный
медицинский университет