

# ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ, ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И/ИЛИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (ИССЛЕДОВАНИЕ РАКУРС)

С.Ю. Марцевич<sup>1</sup>, Н.П. Кутищенко<sup>1\*</sup>, Л.Ю. Дроздова<sup>1</sup>, О.В. Лерман<sup>1</sup>, В.А. Невзорова<sup>2</sup>, И.И. Резник<sup>3</sup>, Г.В. Шавкута<sup>4</sup>, Д.А. Яхонтов<sup>5</sup>, рабочая группа исследования РАКУРС

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины  
101990 Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет. 690002, Владивосток, проспект Острякова, 2

<sup>3</sup> Уральская государственная медицинская академия. 123456, Екатеринбург, ул. Репина, 3

<sup>4</sup> Ростовский государственный медицинский университет. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

<sup>5</sup> Новосибирский государственный медицинский университет. 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

**Цель.** Оценить возможности урсodeзоксихолевой кислоты (УДХК) в предупреждении нарушения функции печени у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), имеющих показания для назначения статинов.

**Материал и методы.** В наблюдательном когортном исследовании продолжительностью 6 мес 262 пациента в возрасте 60,1±8,9 лет принимали статины с целью вторичной профилактики ССО. В связи с наличием заболеваний печени и/или желчевыводящих путей всем пациентам был рекомендован прием УДХК. Часть пациентов четко выполняла назначения врача и принимала УДХК, другая часть пациентов – УДХК не принимала, что позволило сравнить эффект УДХК в этих группах.

**Результаты.** Контролируемая гиполлипидемическая терапия в сочетании с назначением УДХК привела к существенному ( $p<0,001$ ) снижению уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) через 6 мес наблюдения до 4,3 ммоль/л и 2,3 ммоль/л, соответственно. При оценке лабораторных показателей, отвечающих за безопасность назначения статинов, не было выявлено ухудшения в динамике аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), гамма-глутаминтрансферазы (ГГТ), а также повышения уровня билирубина сыворотки крови. Напротив, в целом отмечалось статистически значимое снижение уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и ГГТ ( $p<0,001$ ), уровни общего билирубина и КФК сыворотки крови в конце исследования существенно не изменились ( $p=0,65$  и  $p=0,16$ , соответственно). Совместный прием статинов и УДХК привел к дополнительному снижению показателей ОХС и ХС ЛПНП в сравнении с монотерапией статинами ( $p=0,01$ ).

**Заключение.** Одним из доступных и эффективных путей решения проблемы более широкого назначения статинов пациентам с заболеваниями печени и желчевыводящих путей является их совместное назначение с УДХК.

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

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(2):147-152**

**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)**

S.Yu. Martsevich<sup>1</sup>, N.P. Kutishenko<sup>1\*</sup>, L.Yu. Drozdova<sup>1</sup>, O.V. Lerman<sup>1</sup>, V.A. Nevzorova<sup>2</sup>, I.I. Reznik<sup>3</sup>, G.V. Shavkuta<sup>4</sup>, D.A. Yakhontov<sup>5</sup>, working group of RAKURS study

<sup>1</sup>State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup>Pacific State Medical University. Prospect Ostryakova 2, Vladivostok, 690002 Russia

<sup>3</sup>Ural State Medical Academy. Repina ul. 3, Ekaterinburg, 123456 Russia

<sup>4</sup>Rostov State Medical University. Nakhichevanski per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

<sup>5</sup>Novosibirsk State Medical University. Krasny Prospekt 52, Novosibirsk, 630091 Russia

**Aim.** To assess the potential of ursodeoxycholic acid (UDCA) in the prevention of liver dysfunction in patients with cardiovascular diseases (CVD) and high risk of cardiovascular events (CVE) with indications for statins use.

**Material and methods.** Patients ( $n=262$ , age 60.1±8.9 years) took statins for secondary prevention of CVE in observational cohort study. The follow-up duration was 6 months. UDCA was recommended for all patients because of liver diseases and/or biliary tract. Some of the patients with high treatment compliance strictly followed recommendations to take UDCA, and another part of the patients with low treatment compliance did not take UDCA. Comparison of these groups allowed highlighting UDCA effects.

**Results.** Controlled lipid-lowering therapy in combination with UDCA resulted in a significant reduction in total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol levels after 6 months of follow-up to 4.3 mmol/L and 2.3 mmol/L, respectively ( $p<0.001$ ). Deterioration in the dynamics of alanine-aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinphosphokinase (CPK) and gamma glutamine transferase (GGT), as well as increase in serum bilirubin was not found. Moreover, in general significant decrease in ALT, AST, GGT and alkaline phosphatase ( $p<0.001$ ) was observed, the levels of total serum bilirubin and CPK did not change at the end of the study ( $p=0.65$  and  $p=0.16$ , respectively). Taking UDCA simultaneously with statins led to additional reduction in TC and low density cholesterol compared with statin monotherapy ( $p=0.01$ ).

**Conclusion.** One of the affordable and effective ways to deal with a wider statin use in patients with liver and biliary tract disorders is their co-administration with UDCA.

**Key words:** dyslipidemia, high risk of cardiovascular complications, statins, abnormal liver function, ursodeoxycholic acid, safety of treatment.

**Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(2):147-152**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nkutishenko@gnicpm.ru

Сведения об авторах:

**Марцевич Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

**Кутищенко Наталья Петровна** – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований того же отдела

**Дроздова Любовь Юрьевна** – к.м.н., с.н.с. той же лаборатории

**Лерман Ольга Викторовна** – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

**Невзорова Вера Афанасьевна** – д.м.н., профессор, проректор по научной работе ТГМУ

**Резник Инна Ильинична** – д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов УГМА

**Шавкута Галина Владимировна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов РостГМУ

**Яхонтов Давыд Александрович** – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета НГМУ

Статины являются основой современной терапии по коррекции нарушений липидного обмена и показаны большинству больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [1]. Многолетний клинический опыт применения статинов убедительно показал, что длительная терапия статинами в целом достаточно безопасна [2-6]. Менее ясен вопрос о безопасности длительной терапии статинами у больных с исходно нарушенной функцией печени. Поскольку больных с такими нарушениями достаточно много, вопрос о предупреждении побочных действий статинов у данной группы пациентов остается достаточно актуальным [7-11]. Рекомендации Национальной Липидной Ассоциации по вопросам безопасности лечения статинами обращают внимание врачей на то, что пациентам с хроническими заболеваниями печени, неалкогольным жировым гепатозом или неалкогольным стеатогепатитом терапия статинами не противопоказана в том случае, если уровень трансаминаз (АЛТ и АСТ) не превышает верхний предел лабораторной нормы (ВПЛН) в три раза [12].

Данные ряда отечественных и зарубежных исследований продемонстрировали, что для предупреждения нарушения функции печени у таких больных можно использовать так называемые гепатопротекторы, в частности, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) [13-15]. Этот факт нашел отражение в российских рекомендациях, согласно которым пациентам высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений может быть рекомендована комбинированная гиполипидемическая терапия с УДХК, позволяющая достичь большего гиполипидемического эффекта при хорошей переносимости лечения, при этом у больных с заболеваниями печени добавление УДХК к терапии статинами считается наиболее оправданным [16-17].

Однако до сих пор четкого подтверждения эффективности использования данного подхода в реальной клинической практике не было, поскольку исследования, в которых ранее изучалась комбинированная терапия статинами и УДХК, были немногочисленными по составу включенных пациентов, отличались по целям и задачам, не всегда проводились сравнительным методом, а продолжи-

тельность контролируемого лечения составляла всего несколько месяцев. В идеале этот вопрос должен быть изучен с помощью крупного контролируемого рандомизированного исследования, организация и проведение которого, как известно, достаточно сложный и длительный процесс. Тем не менее, существует возможность оценить гепатопротективный эффект УДХК и в рамках обычной клинической практики: с использованием данных клинического наблюдения за специально отобранной когортой пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и определенными заболеваниями печени, которым показана терапия статинами и УДХК [18-20].

С учетом вышеперечисленных организационных принципов была спланирована наблюдательная программа по изучению влияния на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с нарушенной функцией печени Урсодезоксихолевой кислоты (Урсосана) – исследование РАКУРС. Целью данного проекта стала оценка возможности УДХК предупреждать нарушения функции печени у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), имеющих прямые показания для назначения статинов.

## Материал и методы

По своему дизайну проект соответствовал когортному исследованию, для проведения которого был создан ограниченный регистр больных, отвечавших требованиям протокола: пациенты высокого и очень высокого риска ССО, у которых регистрировались клинико-лабораторные изменения со стороны печени (рис. 1). Данная программа представляла собой 6-месячное наблюдение за пациентами в условиях обычной клинической практики, а порядок назначения препаратов полностью отвечал существующим на тот период времени показаниям для их назначения. За время наблюдения было проведено 4 запланированных визита. На каждом визите с целью оценки безопасности и эффективности терапии выполнялись биохимические анализы крови с определением в сыво-

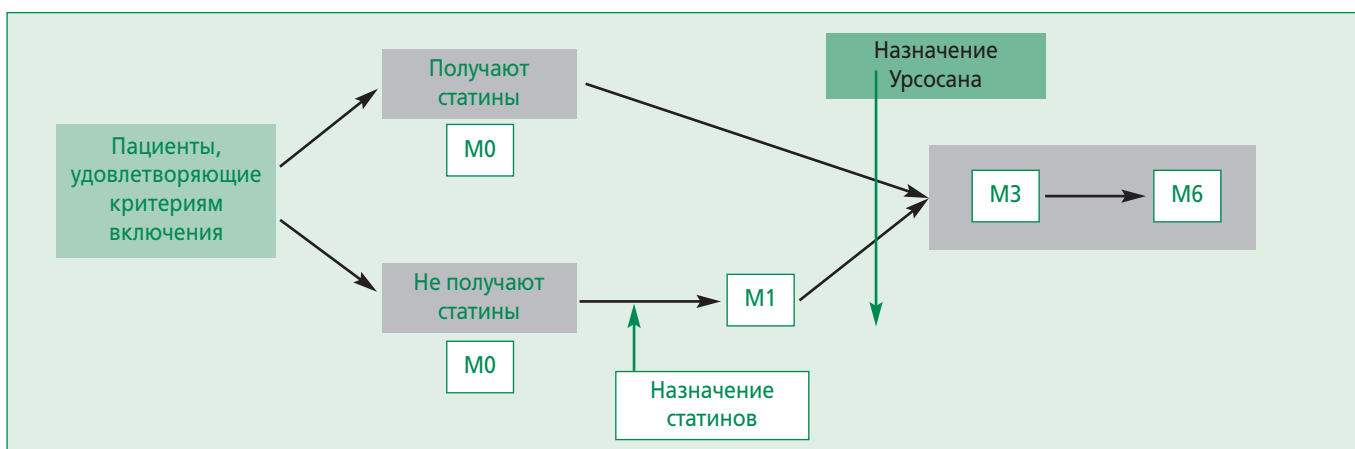


Рисунок 1. Схема проекта (продолжительность наблюдения 6 мес; пояснения в тексте)

ротке крови показателей цитолиза [активность аспарагиновой трансаминазы (АСТ), аланиновой трансаминазы (АЛТ), фракции билирубина (общий, прямой, непрямой)], холестаза [гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) (печеночная фракция)], активности креатинфосфокиназы (КФК), липидного спектра [общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ)].

На визите 1 (М0) проводилось обследование пациента, подтверждалось наличие ССЗ, заболеваний печени. Пациентам, ранее статины не принимавшим, был рекомендован их прием, а пациентам, уже получающим статины, рекомендовали принимать их в комбинации с УДХК (Урсосан, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.). Визит 2 (М1) проводился через 1 мес только для тех пациентов, которым статины были назначены впервые, после оценки безопасности терапии статинами рекомендовалось добавить УДХК. Через 3 мес и 6 мес после начала программы всем пациентам проводились, соответственно, Визит 3 (М3) и Визит 4 (М6), которые включали стандартный контроль безопасности и эффективности терапии, а также опрос о выполнении рекомендаций по приему УДХК. УДХК (Урсосан) рекомендовалось принимать по стандартной схеме в соответствии с инструкцией к препарату. Препараты УДХК имеют полный спектр показаний для лечения заболеваний печени, в том числе для неалкогольной жировой болезни печени. Необходимо отметить, что в данной программе пациентам Урсосан не выдавался, а только был рекомендован врачом. Такой подход позволил создать в рамках когорты две подгруппы пациентов – принимавших и не принимавших Урсосан.

Были определены следующие критерии включения: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз ССЗ, связанного с атеросклерозом, или сахарным диабетом, нарушение липидного обмена (ОХС  $\geq 4,5$  ммоль/л или ХС ЛПНП  $\geq 2,0$  ммоль/л), а также ранее верифицированный диагноз заболевания печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (по данным медицинских карт или выписок) и/или измененные лабораторные показатели, подтверждающие наличие патологии печени. Все пациенты подписывали согласие на обработку персональной информации в соответствии с Федеральным законом РФ «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27.06.06 2006 года. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

Не включались пациенты, принимавшие другие гепатопротекторы, пациенты с обтурационной желтухой, известной повышенной чувствительностью к препаратам УДХК, с рентгеноположительными (с высоким содержанием кальция) желчными камнями, нефункционирующим желчным пузырем, выраженными нарушениями функции почек, печени или поджелудочной железы, циррозом печени в стадии декомпенсации, с острыми инфекционно-

воспалительными заболеваниями желчевыводящих путей, наличием серьезных сопутствующих заболеваний, вторичной гиперлипидемией. Пациенты с высокой вероятностью несоблюдения стандартной диеты, базовой терапии, режима приема препаратов или расписания визитов в течение всего периода наблюдения также не включались в программу.

Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации – Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Использовали стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), дисперсионный анализ, а также и известные критерии значимости ( $\chi^2$ , t-критерий Стьюдента и т.д.).

## Результаты

В данной программе приняли участие 262 пациента: 127 (48,5%) мужчин и 135 (51,5%) женщин, средний возраст пациентов составил  $60,1 \pm 8,9$  лет (включались пациенты от 31 до 86 лет). Средний возраст мужчин составил  $58,2 \pm 8,8$  лет, из них 43% – пациенты старше 60 лет. Средний возраст женщин оказался больше, чем у мужчин, и составил  $61,9 \pm 8,6$  лет, из них 105 пациенток (75%) были старше 55 лет. Индекс массы тела (ИМТ) у мужчин в среднем составил  $28,5 \pm 4,0$  кг/м<sup>2</sup>, при этом у 43 (33,8%) пациентов ИМТ был выше 30 кг/м<sup>2</sup>, у женщин ИМТ оказался выше и в среднем составил  $30,0 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>, у 67 (49,6%) пациенток ИМТ превышал 30 кг/м<sup>2</sup>.

Наличие критериев включения в отношении ССЗ или сахарного диабета было подтверждено у всех пациентов. Примерно у половины пациентов в анамнезе регистрировался сахарный диабет 2 типа или атеросклеротические изменения в периферических артериях, около трети пациентов ранее перенесли острый инфаркт миокарда, артериальная гипертония была зафиксирована в диагнозе у 138 пациентов (52,7%). Более подробная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У всех включенных в программу пациентов регистрировались заболевания печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей, что было оговорено условиями протокола. Эти данные представлены в табл. 2, кроме того, у всех пациентов имелись показания для назначения статинов (ОХС  $\geq 4,5$  ммоль/л или ХС ЛПНП  $\geq 2,0$  ммоль/л). Повышение активности АЛТ  $> 40$  ЕД/л в начале программы регистрировалось у 81 пациента, т.е., примерно у каждого третьего пациента, повышение АСТ  $> 40$  ЕД/л – у 58 пациентов. Повышение общего билирубина  $> 20,5$  мкмоль/л выявлено у 50, т.е., примерно у каждого пятого пациента.

В соответствии с условиями протокола в исследование могли включаться пациенты как принимавшие, так и не принимающие статины на момент включения в программу, но имеющие четкие показания для их назначения. В целом

Таблица 1. Наличие сердечно-сосудистого заболевания или сахарного диабета (n=262)

Состояние	n (%)	Мужчины/ Женщины
Состояние после ЧКВ	48 (18,3)	38/10
Перенесенный ИМ	74 (28,2)	50/24
Проба с нагрузкой (положительная)	94 (35,9)	58/33
Данные КАГ/сцинтиграфии	82 (31,3)	58/24
Атеросклероз периферических артерий	118 (45)	53/65
Сахарный диабет	113 (43,1)	68/45
Мозговой инсульт или ТИА	25 (9,5)	11/14

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМ – инфаркт миокарда; КАГ – коронароангиография; ТИА – транзиторная ишемическая атака

Таблица 2. Наличие хронических заболеваний печени (n=262)

Заболевание	n (%)	Мужчины/ Женщины
НЖБП	162 (61,8)	83/79
ЖКБ неосложненная	78 (29,8)	30/48
Постхолецистэктомический синдром	30 (11,5)	11/19
Хронический вирусный гепатит	20 (7,6)	17/3
Дискинезия желчевыводящих путей	92 (35,1)	46/46
Синдром Жильбера	3 (1,1)	1/2

НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ЖКБ – желчно-каменная болезнь

контролируемая гиполипидемическая терапия в сочетании с назначением УДХК привела к существенному снижению показателей ОХС и ХС ЛПНП через 6 мес наблюдения, динамика этих показателей представлена на рис. 2. Следует отметить, что после стабилизации терапии статинами с увеличением сроков наблюдения регистрировалось увеличение гиполипидемического эффекта терапии.

При оценке лабораторных показателей, отвечающих за безопасность назначения статинов у пациентов с заболеваниями печени, не было выявлено ухудшения в динамике показателей АЛТ и АСТ, КФК, ГГТ, а также повышения уровня билирубина сыворотки крови. Напротив, в целом отмечалось статистически значимое снижение уровня АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ ( $p < 0,001$ ), уровни общего билирубина и КФК сыворотки крови в конце исследования существенно не изменились ( $p = 0,65$  и  $p = 0,16$  соответственно; рис. 3).

В зависимости от приема УДХК к концу 6-месячного наблюдения было сформировано две подгруппы пациентов, хотя и неравнозначные по количеству пациентов в каждой из них. Пациенты, реально выполнявшие назначения врача и принимавшие препараты УДХК к концу исследования, составили основную подгруппу (т.н. группу «вмешательства»), а пациенты, не принимавшие УДХК по любым причинам, составили «контрольную» подгруппу. Основные кли-

нические характеристики пациентов, вошедших две подгруппы в зависимости от приема УДХК, оказались вполне сопоставимы (табл. 3).

Совместный прием статинов и УДХК приводил к дополнительному снижению показателей ОХС в сравнении с аналогичными данными пациентов, которые УДХК в конце исследования уже не принимали. Результаты данного анализа представлены на Рисунке 4.

У пациентов, которые принимали статины совместно с УДХК, по завершении проекта показатель ОХС снизился на  $1,47 \pm 1,05$  ммоль/л, а у пациентов, принимающих только статины – на  $0,95 \pm 0,20$  ммоль/л, различие между подгруппами оказалось статистически значимым ( $p = 0,01$ ).

За время наблюдения выбыли из проекта 6 пациентов (на визите М1 – 1 пациент, на визите М3 – 5 пациентов), 28 человек завершили исследование с незначительными отклонениями от протокола. Всего было зарегистрировано 8 нежелательных явлений, с приемом изучаемых препаратов были связаны повышение ферментов печени (только у одного пациента) и диспепсия (также только у одного пациента), что потребовало временной отмены рекомендованных препаратов.

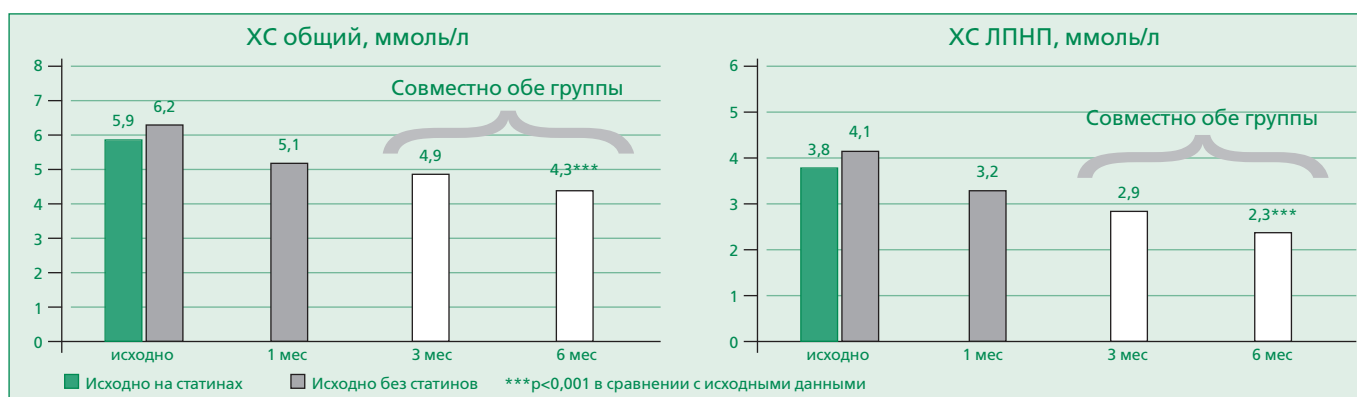


Рисунок 2. Динамика показателей липидного спектра

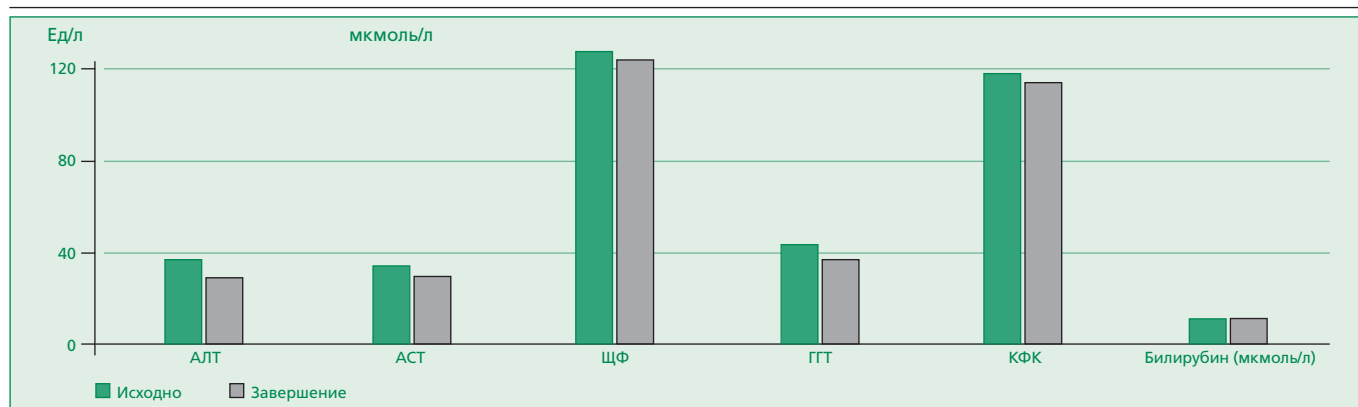


Рисунок 3. Лабораторные показатели по оценке безопасности терапии в динамике

Таблица 3. Исходная характеристика пациентов, принимавших и не принимавших УДХК

Показатель	Пациенты, принимавшие УДХК (n=189)	Пациенты, не принимавшие УДХК (n=62)
Возраст, лет	60,1 ± 8,9	60,8 ± 7,7
Вес, кг	83,7 ± 12,7	81,6 ± 11,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,3 ± 4,5	28,5 ± 3,6
Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> ), %	42%	39%
ОХС, ммоль/л	5,97 ± 1,17	6,02 ± 1,19
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,83 ± 1,13	3,98 ± 1,08

ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин;  
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

### Обсуждение

Поскольку исследование проводилось в рамках обычной клинической практики, изначально предполагалось спонтанное (произвольное) формирование подгрупп пациентов как выполняющих, так и не выполняющих по разным причинам рекомендации врача, в том числе – и рекомендации по дополнительному приему УДХК. Такой подход, безусловно, отличается от строгих методических правил рандомизации при проведении контролируемых исследований, но вполне допускается при проведении исследований наблюдательного ха-

рактера [18, 20]. Запланированное разделение участников программы на две подгруппы в ходе ее выполнения состоялось, при этом оказалось, что по основным клинико-лабораторным характеристикам подгруппы практически не различались.

Следует отметить, что в данном проекте высокие дозы статинов пациентам назначались достаточно редко. Возможно, это происходило из-за опасения рекомендовать такие дозы пациентам, исходно имеющим заболевания печени или желчного пузыря [21, 22, 23]. Это также могло быть обусловлено и другими причинами, например, недостаточной активностью врача в отношении достижения целевых показателей ХС ЛПНП или из-за незнания врачом целевых показателей ХС ЛПНП у пациентов очень высокого риска ССО [24, 25, 26]. Нельзя снимать со счетов и тот факт, что пациенты самостоятельно отказываются принимать препараты с известными нежелательными побочными действиями [27, 28].

Урсосан пациенты в большинстве случаев должны были приобретать самостоятельно, что наложило определенное влияние на формирование двух подгрупп пациентов, в то время как проблема назначения статинов решалась путем выписки льготных рецептов для большинства пациентов с ССЗ. Финансовый фактор не мог не отразиться и на рекомендуемых дозах УДХК: большинству пациентов были рекомендованы дозы от 500 до 1000 мг/сут, что оказалось ниже тех доз, которые согласно инструкции к препарату должны быть назначены пациентам в зависимости от их веса.

Как известно, проблема недостаточно широкого назначения статинов пациентам высокого и очень высокого риска заключается не в том, что у многих больных возникают побочные эффекты, а в том, что огромное число больных, которым необходимо назначение данной группы препаратов в качестве первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, их не получают. Часто статины не назначаются из-за боязни побочных эффектов со стороны печени, в том числе т.н. их гепатотоксических эффектов. В большей степени эта проблема касается пациентов с коморбидной патологией, в частности, пациентов с наличием сопутствующей патоло-

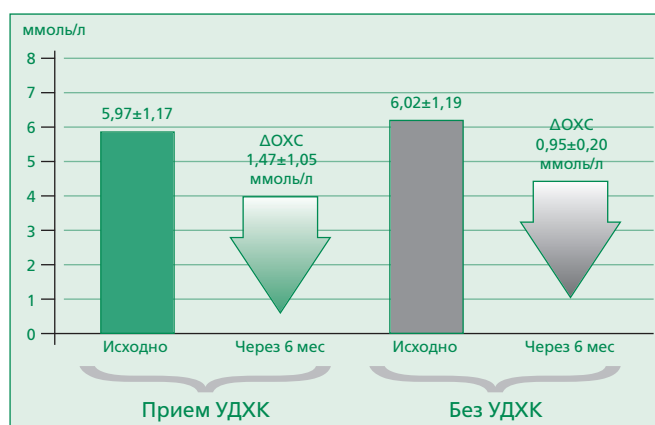


Рисунок 4. Изменение показателей общего холестерина в зависимости от назначения УДХК

гии со стороны печени и желчевыводящих путей или с исходно измененными показателями активности ферментов печени, которые нуждаются в приеме статинов [12, 29, 30].

В данном проекте довольно четко было показано, что гиполипидемическая терапия статинами при их совместном назначении с УДХК у пациентов с заболеваниями печени и/или желчевыводящих путей относительно безопасна и при этом достаточно эффективна [13]. С клинической точки зрения очень важным результатом данного проекта оказался факт дополнительного положительного влияния УДХК на показатели липидного спектра в составе комбинированной терапии. Полученные результаты полностью согласуются с данными ранее проведенных относительно небольших сравнительных исследований, показавших возможность дополнительного гиполипидемического действия УДХК [14, 15].

## Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют сделать обнадеживающие выводы о том, что в повседневной

## Литература

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32: 1769-818.
2. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006; 97(Suppl): 52-60.
3. Alsheikh-Ali A.A., Maddukuri P.V., Han H., Karas R.H. Effect of the Magnitude of Lipid Lowering on Risk of Elevated Liver Enzymes, Rhabdomyolysis, and Cancer. Insights From Large Randomized Statin Trials. J Am Coll Cardiol 2007;50:409-18.
4. Sattar N, Preiss D, Murrays HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010; 375(9716): 735-42.
5. Beydoun MA, Beason-Held LL, Kitner-Triolo MH, et al. Statins and serum cholesterol's associations with incident dementia and mild cognitive impairment. J Epidemiol Community Health 2011;65:949-57.
6. Macedo A.F., Taylor F.C., Casas J.F., Adler A. et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. BMC Medicine 2014;12:51.
7. Drapkina OM, Gatsolaeva DS, Ivashkin VT. Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. Russian Medical News 2010; (2): 72-8. Russian (Драпкина О.М., Гацолаева Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. Российские Медицинские Вести 2010; (2): 72-8).
8. Onofrei M.D., Butler K.L., Fuke D.C., Miller H.B. Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease. Pharmacotherapy 2008;28(4):522-9.
9. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N; for the 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.
10. Calderon R.M., Cubeddu L.X., Goldberg R.B., Schiff E.R. Statins in treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. Mayo Clin Proc 2010; 85(4):349-56.
11. Cueto R., Valdivielso P., Lucena M.I., Garcia-Arias N.B. et al. Statins: Hepatic disease and hepatotoxicity risk. The Open Gastroenterology Journal 2008; 2: 18-23.
12. McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A., Guyton J.R. Final Conclusions and Recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Am J Cardiol 2006; 97[suppl]:89-94.
13. Korneeva ON, Drapkina OM. Possible applications ursodizoksiholevyy acid and statins to reduce cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. Russian Medical News 2011; 16 (3): 57-64. Russian (Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Возможности применения урсодизоксихолевой кислоты и статинов для уменьшения сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Российские Медицинские Вести 2011; 16 (3): 57-64).
14. Kiyici M., Gulten M., Gurel S., et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Can J Gastroenterol 2003;17(12):713-8.
15. Cabezas GR. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial. Rev Clin Esp 2004; 204(12): 632-5.
16. The national guidelines for the diagnosis and correction of lipid ex-change for the prevention and treatment of atherosclerosis (IV revision). Cardiovascular Therapy and Prevention 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).
17. The efficacy and safety of drug therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Cardiovascular Therapy and The prevention, 2009; 6 Appendix 4: 1-56. Russian (Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике

клинической практике среди пациентов с заболеваниями печени и/или желчевыводящих путей и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений вполне реально увеличить количество людей, получающих гиполипидемические препараты (статины), а одним из доступных и эффективных путей решения данной проблемы является совместное назначение статинов и УДХК.

**Конфликт интересов.** Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В. - чтение лекций по образовательным программам PRO.MED.CS Praha a.s., грант на проведение проекта от PRO.MED.CS Praha.

## Рабочая группа исследования РАКУРС:

Акимова А.В., Андреева Е.В., Аноприенко Е.С., Бакушина С.А., Балашов И.С., Балякина Е.В., Булыгина Е.Д., Гайсенек О.В., Егоров В.А., Емельянова Г.Ю., Иванченко Г.М., Крючкова Л.М., Кумпан И.В., Мокшина М.В., Окулина Е.Н., Панченко Н.Н., Свистунова С.Ю., Сладкова Т.А., Суворов А.Ю., Шугаева Е.Н., Юмаев Н.Г.

сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2009; 6 Приложение 4: 1-56).

18. Lauer M.S., D'Agostino R.B. The randomized registry trial – the next disruptive technology in clinical research? N Engl Med 2013; 363(17): 1579-81.
19. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova LY. Registers in cardiology. Basic rules of conduct and a real opportunity. Cardiovascular Therapy and Prevention 2013; 12 (1): 4-9. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2013; 12(1): 4-9).
20. Martsevich SY, Drozdova LY, Kutishenko NP, Ginsburg ML. Registers as a way to study the effectiveness and safety of drugs. Clinician 2012; (3-4): 4-10. Russian (Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Клиницист 2012; (3-4): 4-10).
21. Drapkina OM, Ashimhin YI, Ivashkin VT. Statins and liver: friend or foe? A Critical Review. Heart 2011; 10 (1): 38-42. Russian (Драпкина О.М., Ашихмин Я.И., Ивашкин В.Т. Статины и печень: друзья или враги? Критический обзор. Сердце 2011; 10 (1): 38-42).
22. Bhardwaj S.S., Chalasani N. Lipid lowering Agents That Cause Drug-Induced Hepatotoxicity. Clin Liver Dis 2007; 11(3): 597-614.
23. Silva M., Matthews M.L., Jarvis C., et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. Clin Ther 2007; 29(2): 253-60.
24. Martsevich SY, Drozdova LY, Lukina YV, et al. As clinicians evaluate the possibilities of modern medical therapy in patients with chronic ischemic heart disease. The results of the poll in Moscow and Voronezh. Ration Pharmacother Cardiol 2010; 6 (2): 145-8. Russian (Марцевич С.Ю., Дроздова Л.Ю., Лукина Ю.В., и др. Как оценивают практические врачи возможности современной медикаментозной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца. Результаты опросов в Москве и Воронеже. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6 (2): 145-8).
25. Lipson A., Fallis W., Wang X., Yi Y. Are patients with hyperlipidemia undertreated? Canadian Family Physician 2007; 53: 1503-1507.
26. Julian D. Translation of clinical trials into clinical practice. Journal of Internal Medicine 2004; 255: 309-316.
27. Martsevich SY, Gaisenk OV, Tripkosh SG, et al. Real practice of prescribing statins and its dependence on the observations in the prefecture of specialized medical center for patients with high risk of cardiovascular complications (according to the PROFIL register). Ration Pharmacother Cardiol 2013; 9 (4): 362-7. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенек 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).
28. Jin J., Sklar G.E., Oh M.N.S., Li S.C. Factors affecting therapeutics compliance: A review from patient's perspective. Ther Clin Risk Manag 2008; 4(1): 269-86.
29. Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lorando A. Statins in disease: a molehill, an iceberg, or neither. Hepatology 2008; 48(2): 662-9.
30. Tzefos M, Olin JL. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor use in chronic liver disease: a therapeutic controversy. J Clin Lipidol 2011; 5(6): 450-9.

Поступила: 06.04.2014  
Принята в печать: 09.04.2014