

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОГО РИСКА С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА ИССЛЕДОВАНИЯ РАКУРС)

Н.П. Кутишенко¹, С.Ю. Марцевич^{1*}, О.В. Лерман¹, И.С. Балашов^{1,2}, В.А. Невзорова³,
И.И. Резник⁴, Г.В. Шавкута⁵, Д.А. Яхонтов⁶, рабочая группа исследования РАКУРС

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Тихоокеанский государственный медицинский университет. 690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2

⁴ Уральская государственная медицинская академия. 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

⁵ Ростовский государственный медицинский университет
344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

⁶ Новосибирский государственный медицинский университет
630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Цель. Оценить различия между группой пациентов, принимавших урсодезоксихолиевую кислоту (УДХК) на протяжении исследования, и группой пациентов, не принимавших УДХК, с помощью псевдорандомизации методом Propensity Score Matching (сопоставления с помощью индекса соответствия).

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 сердечно-сосудистых осложнений. 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. Использование метода Propensity Score Matching позволило сформировать две группы пациентов по 52 чел в каждой, которые не отличались между собой по основным клинико-демографическим показателям. У пациентов, получавших гипополипидемическую терапию в сочетании с назначением УДХК, через 6 мес наблюдения было более выраженное снижение общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП): до 4,0 ммоль/л и 1,92 ммоль/л, соответственно ($p < 0,001$), без УДХК – до 4,52 ммоль/л и 2,6 ммоль/л, соответственно ($p < 0,05$). На фоне приема статинов не было выявлено ухудшения в динамике АЛТ и АСТ, КФК, ЛДГ, а также повышения уровня билирубина сыворотки крови. К концу исследования благодаря приему статинов целевые значения ХС ЛПНП были достигнуты у 31% пациентов, получавших УДХК, а в группе без УДХК целевые показатели ХС ЛПНП не были достигнуты ни у одного из пациентов ($p < 0,001$). Пр продемонстрирована высокая приверженность терапии УДХК.

Заключение. Комбинированная терапия статинами и УДХК эффективна и безопасна для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сочетанной патологией печени. Совместное назначение статинов и УДХК перспективно в терапии гиперлипидемии у пациентов с низкой переносимостью статинов, однако, требуются дополнительные контролируемые исследования.

Ключевые слова: дислипидемия, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, статины, заболевания печени, урсодезоксихолиевая кислота, безопасность терапии, Propensity Score Matching анализ.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(3):297–303

Сведения об авторах:

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

Лерман Ольга Викторовна – к.м.н., с.н.с. того же отдела

Балашов Иван Сергеевич – лаборант-исследователь того же отдела; студент 6 курса Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

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, зав. кафедрой общей врачебной (семейной) практики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов РостГМУ

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

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)

N.P. Kutishenko¹, S.Yu. Martsevich^{1*}, O.V. Lerman¹, I.S. Balashov^{1,2}, V.A. Nevzorova³, I.I. Reznik⁴, G.V. Shavkuta⁵, D.A. Yakhontov⁶, the working group of the RAKURS study
¹State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

³Vladivostok State Medical University. Ostryakova pr. 2, Vladivostok, 690002 Russia

⁴Ural State Medical Academy. Repina ul. 3, Ekaterinburg, 620028 Russia

⁵Rostov State Medical University. Nakhichevskii per., 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

⁶Novosibirsk State Medical University. Krasnii prospekt 52, Novosibirsk, 630091 Russia

Aim. To evaluate the differences between a group of patients treated with ursodeoxycholic acid (UDCA) during the study period and a group of patients not treated with UDCA by pseudo-randomization using Propensity Score Matching.

Material and methods. 262 patients aged 60.1 ± 8.9 years, taking statins for the secondary prevention of cardiovascular complications were included into a 6-month observational cohort study. The UDCA intake was recommended to all the patients due to the presence of liver and/or bile duct diseases. One part of the patients strictly followed medical recommendations and used UDCA, while the other part of the patients wasn't taking UDCA. This allowed comparing the effect of UDCA in these groups.

Results. Propensity Score Matching method allowed forming two groups of patients of 52 people each with similar main clinical and demographic characteristics. A more significant decrease in the levels of total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (up to 4.0 mmol/L and 1.92 mmol/L, respectively; $p < 0.001$) after 6 months was found in patients treated with lipid-lowering therapy in combination with UDCA as compared with patients without UDCA (up to 4.52 mmol/L and 2.6 mmol/L, respectively; $p < 0.05$). No ALT, AST, CPK, LDH activity deterioration and no bilirubin serum level increase was found. Due to statin treatment the target levels of LDL-C by the end of the study were achieved in 31% of the patients of UDCA-group. Target levels of LDL-C were not achieved in any of the patients of the group without UDCA ($p < 0.001$). There was demonstrated a high adherence to UDCA therapy.

Conclusion. Combined therapy with statins and UDCA is effective and safe in patients with high cardiovascular risk and concomitant liver disease. Co-administration of statins with UDCA is promising in the treatment of hyperlipidemia in patients with low tolerance to statins. However, additional controlled studies are required.

Key words: dyslipidemia, high cardiovascular risk, statins, liver disorders, ursodeoxycholic acid, safety of the therapy, propensity score matching analysis.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(3):297-303

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

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться одной из ведущих причин смертности среди взрослого населения во всех развитых странах мира. Одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска ССЗ является гиперлипидемия, а ее медикаментозная коррекция играет важную роль в программах первичной и вторичной профилактики ССЗ. Статины (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы) являются основой современной терапии нарушений липидного обмена и показаны большинству больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [1]. Многолетний клинический опыт применения статинов убедительно доказал, что длительная терапия статинами в целом достаточно безопасна [2-6].

К сожалению, далеко не все пациенты, которым показаны статины, их получают. В рамках исследования PURE было показано, что, несмотря на то, что значительная часть сердечно-сосудистых заболеваний приходится на государства со средним и низким доходом на душу населения, доля назначения статинов в этих странах в целях вторичной профилактики ССЗ колеблется от 4,5% до 21%, соответственно [7]. В российском регистре острого нарушения мозгового кровообращения ЛИС-2 доля пациентов, получавших терапию статинами до референсной госпитализации, составляла всего 0,7%, хотя это были пациенты высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений: 86% больных имели в анамнезе артериальную гипертензию, 21% – сахарный диабет, 26% – фибрилляцию предсердий, 21% ранее перенесли мозговую инсульт и 13% – инфаркт миокарда [8]. Согласно данным регистра ПРОГНОЗ ИБС, среди пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском только у 15,8% был достигнуты целевые значения холестерина липопротеидов низкой плотности [9]. В амбулаторно-поликлиническом регистре пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями РЕКВАЗА ($n=3690$) частота назначения статинов составила 21,9%, а доля пациентов с достижением уровня общего холестерина менее 5 ммоль/л на фоне назначения статинов составила 29,6% [10].

Довольно частая причина неназначения статинов или их назначения в неадекватных дозировках – опасение развития нежелательных явлений со стороны печени. Нередко такая необоснованная осторожность исходит

как от самих врачей, так и от пациентов [11, 12]. В клинической практике в условиях коморбидности вопрос контроля эффективности и безопасности терапии статинами становится достаточно актуальным, в частности, у пациентов с наличием сопутствующей патологии со стороны печени и желчевыводящих путей или с исходно измененными показателями активности ферментов печени [13-15]. 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 в три раза верхний предел лабораторной нормы (ВПЛН) [16]. Абсолютными противопоказаниями к назначению статинов в соответствии с инструкциями FDA (Food And Drug Administration) являются заболевания печени в активной фазе и длительный ничем необъяснимый высокий уровень трансаминаз [17].

Данные ряда отечественных и зарубежных исследований продемонстрировали, что для предупреждения нарушения функции печени у таких больных можно использовать так называемые гепатопротекторы, в частности, урсодезоксихолиевую кислоту (УДХК) [18-21]. В наблюдательной программе РАКУРС по изучению влияния на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с нарушенной функцией печени УРсодезоксихолевой кислоты было четко и убедительно продемонстрировано, 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. С клинической точки зрения очень важным результатом данного проекта оказался факт дополнительного положительного влияния УДХК на показатели липидного спектра в составе комбинированной терапии: совместный прием статинов и УДХК приводил к дополнительному снижению показателей общего холестерина ($p < 0,01$) [22, 23].

В рамках исследования РАКУРС была выполнена дополнительная статистическая обработка полученных данных, результаты одного из таких анализов представлены

в настоящей публикации. Цель дополнительного анализа: оценить различия между группой пациентов, принимавших УДХК на протяжении исследования, и группой пациентов, не принимавших УДХК, с помощью метода Propensity Score Matching (сопоставления с помощью индекса соответствия).

Материал и методы

По своему дизайну проект соответствовал когортному исследованию, для проведения которого был создан специальный регистр больных, отвечавших требованиям протокола: пациенты высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, у которых регистрировались клинико-лабораторные изменения со стороны печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей. Протокол наблюдательной программы РАКУРС был подробно описан ранее [22]. Если больной уже получал статины, то врач рекомендовал добавить к терапии УДХК. Если больной не получал статины, то врач сначала рекомендовал больному начать их прием, а затем к лечению статинами рекомендовал добавить УДХК. Общая продолжительность наблюдения пациента – 6 мес. Препарат УДХК (Урсосан, компания PRO.MED.CS Praha) рекомендовалось принимать по стандартной схеме в соответствии с инструкцией по применению. Из препаратов УДХК только Урсосан на момент проведения программы (2012 г.) имел полный спектр показаний для лечения заболеваний печени, в том числе для неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита. Необходимо отметить, что в данной программе препарат УДХК не выдавался, а только был рекомендован пациентам для лечения. Такой подход позволил создать в рамках когорты две подгруппы пациентов, принимавших и не принимавших Урсосан, что в дальнейшем позволило провести сравнительный анализ эффективности комбинированной терапии и монотерапии статинами между данными группами. Для контроля за приверженностью назначенной врачом терапии была создана специальная анкета, одобренная Независимым этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

Оценку данных проводили с помощью пакета R для Windows – статистического программного обеспечения для анализа данных с расширением MatchIt. Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), а также и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.), значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для количественных данных приведена медиана и межквартильный интервал [Me (МКИ)], для качественных – количество пациентов и доля от общего числа в группе. При проведении анализа Propensity Score Matching использован метод сопоставления наблюдений

с наиболее близкими значениями propensity score и соотношение между группами 1:1

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/м², при этом у 43 (33,8%) пациентов ИМТ был выше 30 кг/м², у женщин ИМТ оказался выше, и составил в среднем $30,0 \pm 4,8$ кг/м², у 67 (49,6%) пациенток ИМТ превышал 30 кг/м².

Общая характеристика включенных пациентов представлена в табл. 1. Все больные имели либо доказанные заболевания сердечно-сосудистой системы атеросклеротического характера, либо сахарный диабет (или их сочетание). В этой же таблице представлена частота, с которой регистрировались те или иные заболевания печени и желчевыводящих путей. Повышение показателей АЛТ более 40 Ед/л в начале программы регистрировалось у 81 пациента, т.е. примерно у каждого третьего пациента, повышение АСТ более 40 Ед/л – у 58 пациентов, а повышение общего билирубина более 20,5 мкмоль/л – у 50, т.е. примерно у каждого пятого пациента.

Исходно статины принимали 184 больных, ни у одного из пациентов не был достигнут целевой уровень общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). До начала проекта статины не принимали 78 человек, на этапе включения в программу у всех пациентов имелись показания для назначения статинов (ОХС $\geq 4,5$ ммоль/л или ХС ЛПНП $\geq 2,0$ ммоль/л в соответствии с условиями протокола). Среди пациентов, ранее принимавших статины, доля назначений аторвастатина составила 61%, симвастатина – 17% и розувастатина – 22%. Примерно такое же распределение соотношения по международным непатентованным названиям статинов произошло и у пациентов, которым статины были назначены в рамках данного проекта: аторвастатин – 56%, симвастатин – 14% и розувастатин – 30%.

Для проведения дополнительного анализа были выбраны и соблюдены следующие критерии приверженности приема УДХК: пациенты были отнесены к группе не принимавших УДХК, если при завершении программы врачом указано, что пациент нерегулярно принимал терапию; если при завершении программы врачом указано, что пациент отказался от приема терапии, но при этом нет указаний, что пациент от-

Таблица 1. Общая характеристика больных (n=262)

Параметр	n	%
Заболевания/состояния, подтверждающие высокий сердечно-сосудистый риск		
Подтверждение стенозов в коронарных артериях (КАГ/сцинтиграфия)	82	31,3
Ранее перенесенный инфаркт миокарда	74	28,2
Выполненная ранее чрескожная коронарная ангиопластика	48	18,3
Проба с дозированной физической нагрузкой (положительная)	94	35,9
Признаки атеросклероза периферических артерий	118	45
Перенесенные ранее мозговой инсульт или ТИА	25	9,5
Сахарный диабет	113	43,1
Хронические заболевания печени		
Неалкогольная жировая болезнь печени	162	61,8
Желчнокаменная болезнь, неосложненная	78	29,8
Постхолецистэктомический синдром	30	11,5
Хронический вирусный гепатит	20	7,6
Дискинезия желчевыводящих путей	92	35,1
Синдром Жильбера	3	1,1

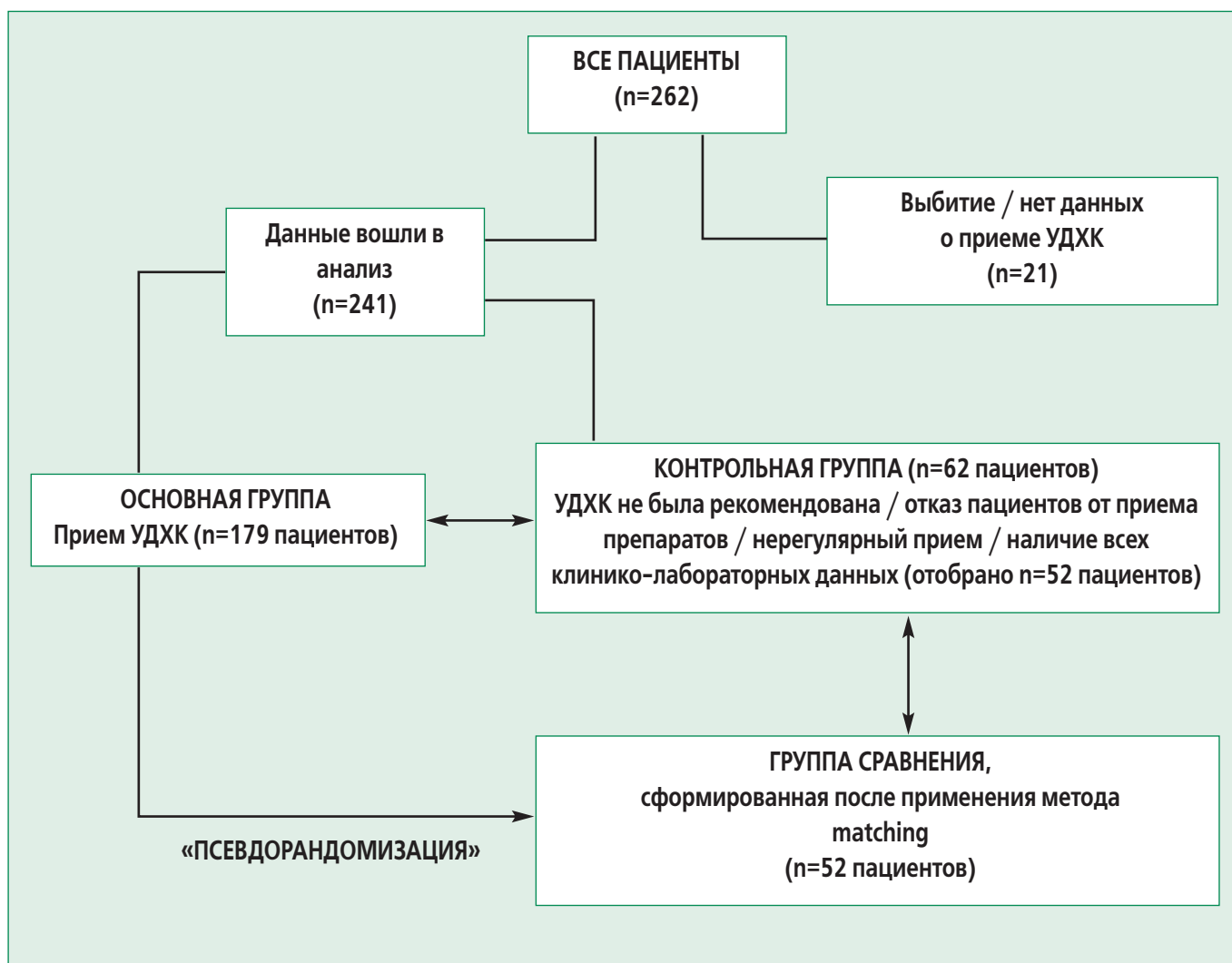


Рисунок 1. Схема проведения дополнительного анализа («псевдорандомизация»)

Таблица 2. Данные пациентов, принимавших и не принимавших УДХК

Показатель	Принимавшие УДХК (n=52)	Не принимавшие УДХК (n=52)
Возраст, лет	61 (6)	61 (10,5)
Мужчины	31	31
Женщины	21	21
ИМТ, кг/м ²	28,2 (5,3)	28,9 (5,1)
ОТ, см	98 (12)	97 (10)
Биохимические показатели ДО НАЧАЛА ПРОГРАММЫ		
АЛТ, Е/л	23 (18,9)	26 (18)
АСТ, Е/л	25,9 (19,2)	26 (11)
Общ. билирубин, мкмоль/л	12,7 (9,6)	12 (5,3)
Непр. билирубин, мкмоль/л	10,8 (6,95)	10,05 (6,1)
ГГТП, Е/л	40 (24,25)	41 (33)
ЩФ, Е/л	122 (89,25)	138 (90)
ОХ, ммоль/л	6 (1,5)	6,3 (1,6)
ЛПНП, ммоль/л	3,9 (1,48)	4,1 (1,8)
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,3)	1,2 (0,4)
ТГ, ммоль/л	1,9 (0,5)	1,9 (1,09)
КФК, Е/л	106 (71)	135 (52)
Биохимические показатели через 6 мес ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ПРОГРАММЫ		
АЛТ, Е/л	20 (11,1)	24 (10,5)
АСТ, Е/л	22 (10)	24 (7)
Общ. билирубин, мкмоль/л	12,2 (7,2)	10,9 (6,5)
Непр. билирубин, мкмоль/л	10,3 (6,35)	9,4 (4,5)
ГГТП, Е/л	30 (19)	40 (28)
ЩФ, Е/л	110 (58)	126 (104,5)
ОХ, ммоль/л	4,0 (0,85)	4,52 (0,68)*
ЛПНП, ммоль/л	1,92 (0,73)	2,6 (0,7)*
ЛПВП, ммоль/л	1,24 (0,29)	1,2 (0,29)
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,56)	1,3 (0,64)
КФК, Е/л	105 (72)	126 (50)
Данные представлены в виде Ме (МКИ). *p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе		
ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа; гамма-ГТТ – глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ОХ – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; N.S. – статистически не значимо		

казался от приема статинов; если при завершении программы врачом указано, что пациент отказался от приема УДХК; если при завершении программы врачом указано, что пациент отказался от приема обоих препаратов. Обязательным условием было наличие у пациентов информации обо всех клинико-лабораторных данных. Все остальные пациенты в рамках данного дополнительного анализа были отнесены в группу пациентов, принимавших УДХК на момент завершения программы (рис. 1). При соблюдении выбранных критериев количество отнесенных к группе не принимавших УДХК пациентов составило 52 человека. Для

снижения количества неоднородных параметров между группами, принимавших и не принимавших УДХК пациентов, применен метод псевдорандомизации: подбора группы по индексу соответствия или propensity score matching. Поскольку количество пациентов, не принимавших УДХК, оказалось достаточно небольшим, то применить большое количество факторов уравнивания было невозможно, поэтому в модель были включены такие показатели как пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ). Основные показатели пациентов обеих групп представлены в табл. 2. Очевидно, что после прове-

дения сопоставления и выравнивания между группами различия пациентов по основным клинико-лабораторным показателям оказались незначимыми. Это дало возможность оценить влияние приема УДХК, исключив влияние ряда других факторов. Сравнение данных пациентов, принимавших и не принимавших УДХК, в конце программы также представлено в табл. 2. Таким образом, после уменьшения влияния посторонних факторов, оказалось, что прием УДХК совместно со статинами приводит к более выраженному снижению показателей ОХС и ХС ЛПНП, чем при приеме только одних статинов ($p < 0,05$). Кроме того, к концу исследования целевые значения ХС ЛПНП были достигнуты у 31% пациентов, получавших УДХК, тогда как в группе, не принимавших УДХК, целевые показатели ХС ЛПНП не были достигнуты ни у одного из пациентов ($\chi^2 = 18,9$; $p < 0,001$).

За время проведения программы было зарегистрировано 8 нежелательных явлений, с приемом изучаемых препаратов были связаны существенное повышение активности ферментов печени (у одного пациента) и диспепсия (у одного пациента). В целом отмечалась тенденция к снижению активности ферментов печени: в группе пациентов, принимавших УДХК, она была выражена ярче, хотя и не достигала уровня статистической значимости.

Обсуждение

Поскольку программа РАКУРС проводилась в рамках обычной клинической практики, при этом изначально предполагалось спонтанное (произвольное) формирование подгрупп пациентов как выполняющих, так и по разным причинам не выполняющих рекомендации врача, в том числе, и рекомендации по дополнительному приему УДХК. Такой подход, безусловно, отличается от строгих методических правил рандомизации при проведении контролируемых клинических исследований, но вполне допустимо при проведении исследований наблюдательного характера [24]. В ходе выполнения программы состоялось намеченное разделение участников на две подгруппы, что позволило провести сравнительное изучение гиполипидемической эффективности комбинированной терапии УДХК и статинами в сравнении с монотерапией статинами. С клинической точки зрения очень важным результатом оказался факт дополнительного положительного влияния УДХК на показатели липидного спектра в составе комбинированной терапии: совместный прием статинов и УДХК приводил к дополнительному снижению показателей ОХС в сравнении с аналогичными данными пациентов, которые УДХК не принимали ($p < 0,01$) [22]. Кроме того, при первичном анализе выявлено, что среди больных, получавших УДХК, целевой уровень ХС ЛПНП достигался

значимо чаще, чем среди больных, не получавших УДХК или прекративших ее прием (37% и 20%, соответственно, $p = 0,01$) [23]. Хотя программа РАКУРС была исключительно наблюдательной, мы попытались привести полученные данные к более высокому методическому уровню – уровню рандомизированного исследования [25]. Привлечение специальных и более сложных статистических подходов, воспроизводивших рандомизацию (Propensity Score Matching), позволило еще раз подтвердить полученные ранее данные в отношении эффективности комбинированной терапии с УДХК.

Следует отметить, что в данном проекте примерно в половине случаев назначался аторвастатин. Известны опасения, что совместное назначение УДХК и аторвастатина может способствовать ослаблению его эффекта из-за того, что аторвастатин, так же, как ловастатин и симвастатин, метаболизируется с участием изофермента CYP3A4, а УДХК может вызвать его индукцию и снизить эффективность статина. Однако прямых доказательств, указывающих на отрицательное влияние УДХК на метаболизм статинов, не получено [21]. В связи с этим нельзя забывать и о собственном гиполипидемическом действии УДХК, поэтому совместное назначение УДХК и статина не должно оказывать негативного клинического влияния на гиполипидемическую эффективность [26].

Важным итогом программы стало подтверждение достаточно высокой приверженности пациентов назначению УДХК. По результатам анализа приверженности примерно только пятая часть пациентов или не начинала прием УДХК, или отказалась от него, тогда как остальные пациенты принимали УДХК в течение всего периода наблюдения. Как уже обсуждалось ранее, Урсосан в данном исследовании пациенты в большинстве случаев должны были приобретать самостоятельно, поэтому финансовый фактор не мог не отразиться на рекомендуемых дозах УДХК, которые в большинстве своем были ниже официально зарегистрированных и представленных в инструкции к препарату [22].

Не менее важен и тот факт, что при проведении дополнительного анализа в исследовании РАКУРС никакой отрицательной динамики показателей, отражающих функцию печени, зафиксировано не было. Анализ ряда других исследований, в которых изучалась монотерапия статинами у больных без заболеваний печени, нередко выявлял небольшое, но статистически значимое повышение уровня печеночных трансаминаз [27]. Отсутствие такового в нашем исследовании позволяет предположить, что УДХК действительно обладает определенными защитными свойствами в отношении печени.

Заключение

Наблюдательная программа РАКУРС показала, что комбинированная терапия статинами и УДХК эффективна и безопасна для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сочетанной патологией печени. Продемонстрирована достаточно высокая приверженность терапии УДХК. Снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП на фоне комбинированной терапии возможно объяснить собственным гиполипидемическим действием УДХК, а отсутствие повышения активности ферментов печени, билирубина и креатинфосфокиназы при применении статинов на протяжении 6 мес наблюдения можно объяснить гепатопротективным действием УДХК. Совместное назначение статинов и УДХК перспективно в терапии гиперлипидемии у пациентов с низкой переносимостью статинов, однако, требуются дополнительные контролируемые исследования.

Конфликт интересов. Выполнение проекта проводилось за счет гранта, полученного от компании PRO.MED.CS Praha.

Рабочая группа исследования РАКУРС:

Акимова А.В. (Москва), Андреева Е.В. (Москва), Аноприенко Е.С. (Ростов-на-Дону), Бакушина С.А. (Москва), Балашов И.С. (Москва), Балякина Е.В. (Москва), Булыгина Е.Д. (Ростов-на-Дону), Гайсенек О.В. (Москва), Дроздова Л.Ю. (Москва), Егоров В.А. (Москва), Емельянова Г.Ю. (Москва), Иванченко Г.М. (Москва), Крючкова Л.М. (Москва), Кумпан И.В. (Ростов-на-Дону), Мокшина М.В. (Владивосток), Окулина Е.Н. (Екатеринбург), Панченко Н.Н. (Ростов-на-Дону), Свистунова С.Ю. (Новосибирск), Сладкова Т.А. (Москва), Суворов А.Ю. (Москва), Шугаева Е.Н. (Москва), Юмаев Н.Г. (Ростов-на-Дону).

Литература

- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011; 32: 1769-818.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006; 97(Suppl): 52-60.
- 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.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. The Lancet 2010; 375(9716): 735-42.
- 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.
- 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.
- Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet 2011; 378: 1231-43.
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Suворov A., et al., On behalf of the working group LIS-2 study. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included in the register of LIS-2 (Lyubertsy study of mortality in patients after cerebral stroke). Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2015; 11 (1): 18-24. Russian (Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Суворов А.Ю., и др. от имени рабочей группы исследования «ЛИС-2». Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015; 11(1):18-24).
- Tolpygina SN, Polyanskaya YN, Martsevich SY. Lipid-lowering therapy in patients with chronic coronary heart disease in 2004-2010. According to the register "PROGNOZ IBS" Ration Pharmacother Cardiol 2015; 11 (1): 18-24. 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(1):18-24).
- Boyrtsov SA, Lukyanov MM, Jakushin SS, et al. Register cardiovascular disease (REKVAZA): diagnosis, concomitant cardiovascular disease, comorbidity and treatment in a real ambulatoriopoliklinicheskoy practice. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2014; (6): 44-50. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2014; (6): 44-50.
- Drapkina OM. To a question about the safety of statins. Review of data. Ration Pharmacother Cardiol 2013; 9 (2): 143-8. Russian (Драпкина О.М. К вопросу о безопасности статинов. Обзор данных. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; 9(2): 143-8).
- Martsevich SY, Lerman OV, Kutishenko NP, Suворov AY. The problem of statins in patients with cardiovascular diseases and related liver diseases. What do think about it clinicians? Ration Pharmacother Cardiol 2015; 11 (2): 173-5. Russian (Марцевич С.Ю., Лерман О.В., Кутищенко 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): 173-5).
- 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.
- 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):349-356.
- Cueto R., Valdivielso P., Lucena M.I., et al. Statins: Hepatic disease and hepato-toxicity risk. The Open Gastroenterology Journal 2008; 2: 18-23.
- 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 Car-diol 2006; 97(suppl): 89-94.
- Lipitor (atorvastatin Calcium Tablets). Information on medications. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020702s057lbl.pdf. Accessed by 20.06.2015
- Korneeva ON, Drapkina OM. Applications ursodezokisiholevoy kitty items and statins to reduce cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. Rossiyskie Meditsinskie Vesti 2011; 16 (3): 57-64. 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): 57-64).
- 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.
- Cabezas GR. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial. Rev Clin Esp 2004; 204(12): 632-5.
- Korneeva ON, Drapkina OM. How to avoid the appointment of statin hepatotoxicity in patients with obesity and hepatic pathology? Focus on a combination of ursodeoxycholic acid and atorvastatin. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2012; 11 (6): 81-4. 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).
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Drozdova LY, et al. The influence of ursodez-oksisholevoy acid on the efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gallbladder and / or bile ducts (the RAKURS study). Ration Pharmacother Cardiol 2014; 10 (2): 147-52. Russian (Марцевич С.Ю., Кутищенко 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 SY, Kutishenko NP, Drozdova LY, et al. Study ANGLE: in improving the efficiency and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver-ne, gall bladder and / or bile ducts with using ursodeoxycholic kitty lots. Terapevticheskiy Arkhiv 2014; 12: 48-52. Russian (Марцевич С.Ю., Кутищенко 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).
- Lauer M.S., D'Agostino R.B. The randomized registry trial – the next disruptive technology in clinical research? N Engl Med 2013; 363(17): 1579-1581.
- D'Agostino R.B. Tutorial in biostatistics propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. Statist Med 1998; 17: 2265-81.
- Poupon RE, Ougueram K, Chrétien Y, et al. Cholesterol-lowering effect of ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 1993; 17(4):577-82.
- Bhardwaj S., Chalasani N. Lipid lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. Clin Liver Dis 2007; 11(3): 597-614.

Поступила: 15.06.2015
Принята в печать: 18.06.2015