

## Как избежать гепатотоксичности при назначении статинов у пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени? Фокус на комбинацию урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина

Корнеева О. Н.\*, Драпкина О. М.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Одновременное наличие у тучных пациентов дислипидемии (ДЛП) и повышенного уровня трансаминаз, как проявления неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), требует обдуманного подхода к назначению статинов. В реальной клинической практике статины назначаются в низких, недостаточно эффективных дозах тучным пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей НАЖБП из-за необоснованных страхов по поводу их влияния на функциональное состояние печени. Альтернативной терапией ДЛП служит комбинация статинов с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Длительный прием статинов и УДХК у данной группы пациентов поднимает проблему межлекарственного взаимодействия, необходимость знаний механизмов метаболизма лекарственных препаратов. Аторвастатин в высокой дозе является безопасным и хорошо переносится. Наиболее серьезные побочные эффекты, связанные с использованием аторвастатина, — миопатии

и рабдомиолиз — крайне редки. На настоящий момент в литературных источниках отсутствует подтверждение тому, что совместное применение УДХК и аторвастатина может иметь какое-то негативное клиническое значение и увеличивать токсические свойства друг друга. Приведенные в статье данные демонстрируют необходимость внедрения новых подходов к лечению ДЛП при ожирении и НАЖБП. Комбинация УДХК и аторвастатина безопасна и эффективна, приводит к достижению целевых уровней липидов крови с параллельным улучшением функционального состояния печени.

**Ключевые слова:** ожирение, урсодезоксихолевая кислота, аторвастатин, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, межлекарственное взаимодействие.

Поступила 12/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 81-84

### How to avoid statin hepatotoxicity in patients with obesity and liver disease? Focus on the combination of ursodeoxycholic acid and atorvastatin

Korneeva O. N.\*, Drapkina O. M.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Obese patients demonstrate the combination of dyslipidemia (DLP) and elevated transaminase levels, as a manifestation of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Therefore, statins should be administered with care in this clinical group. In the real-world clinical practice, obese patients with high cardiovascular risk and concomitant NAFLD often receive low, inadequately effective doses of statins, due to the fear of their adverse effects on the hepatic function. An alternative method of DLP treatment is a combination of statins with ursodeoxycholic acid (UDCA). The need for a long-term combination treatment with statins and UDCA stresses the importance of the problem of drug interaction and the mechanisms of drug metabolism. Even high doses of atorvastatin are safe and well tolerated. The most

severe adverse effects – myopathy and rhabdomyolysis – are very rare. Currently, there is no available evidence of adverse clinical effects of the combination of UDCA and atorvastatin. Presented results emphasise the need for a wider use of new therapeutic strategies in patients with DLP, obesity, and NAFLD. The combination of UDCA and statins is safe and effective. It facilitates not only the achievement of target lipid levels, but also the improvement in the hepatic function.

**Key words:** obesity, ursodeoxycholic acid, atorvastatin, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease, drug interaction.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 81-84

Ожирение (Ож) неразрывно связано с развитием не только сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2 типа (СД-2), но и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Клинически НАЖБП почти не имеет проявлений и протекает в виде стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Лабораторными признаками НАСГ являются повышение уровней сывороточных трансаминаз аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ). По нашим данным, НАЖБП в 100% встречается у пациентов с абдоминальным ожирением (АО) и МС, НАСГ — у 42% [1].

Множественная сочетанная патология у больных с Ож обуславливает прием нескольких лекарственных препаратов, в первую очередь, кардиологических. Для предотвращения сердечно-сосудистых катастроф тучные больные нуждаются в приеме ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы — статинов. Результаты крупных, рандомизированных, клинических исследований (РКИ) статинов произвели революцию в современной кардиологии. Мета-анализ 10 масштабных исследований с участием ~80 тыс. пациентов, показал, что статины приводят к снижению частоты сердечно-сосудистых событий

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: doctorok@land.ru

[Корнеева О. Н. (\*контактное лицо) – врач-кардиолог, Драпкина О. М. – профессор].

(ССС) на 27%, инсультов (МИ) — на 18%, общей смертности (ОС) — на 15% [2].

Однако при превышении значений АСТ/АЛТ >3 от верхней границы нормы (ВГН), назначение статинов противопоказано. В этом случае эффективны препараты, направленные на улучшение функционального состояния печени, снижения уровня АСТ/АЛТ. Широко применяется препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (Урсосан, PRO. MED. CS Praha a.s., Чешская республика). НАЖБП не является противопоказанием для назначения статинов. Это доказано многими данными, в т.ч. у больных МС и биохимическими и ультразвуковыми признаками НАЖБП, которые служат суррогатными маркерами НАЖБП (повышение трансаминаз и гиперэхогенность паренхимы печени) [3].

Каким пациентам показана комбинация статинов и УДХК?

Лечение статинами, назначенное пациентам с гиперхолестеринемией (ГХС) как для первичной, так и для вторичной профилактики, может снизить риск смертельных исходов по любой причине на 30% и частоту заболеваний коронарных артерий (КА) на 25-60%. Лечение статинами снижает необходимость коронарных вмешательств в виде ангиопластики или операции коронарного шунтирования (КШ), снижает риск развития стенокардии, частоту и степень тяжести МИ [3].

Особо следует отметить, что проблема назначения статинов и достижения целевых значений липидов крайне актуальна в России. Если в Европе ~90% нуждающихся пациентов получают статины, и из них 57% достигают целевого уровня, то в России лишь 30% пациентов назначаются статинотерапия, из них 8% достигают целевых значений липидов [4,5].

Как правило, при НАСГ значения АСТ/АЛТ не превышают >3 ВГН и колеблются от 1,5 до 2,5 ВГН. Однако практикующие врачи при умеренном повышении АСТ/АЛТ до 3 ВГН, что часто наблюдается при Ож, статины пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) не назначают. В результате чего эти больные с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) остаются без надлежащего жизненно необходимого лечения.

Для параллельного лечения НАСГ, усиления эффекта статинов перспективно и оправдано назначение комбинации препарата Урсосан и аторвастатина. Группой (гр.) выбора для совместного назначения Урсосана и аторвастатина служат тучные пациенты с высоким риском ССО и повышением уровня АСТ/АЛТ в рамках НАЖБП. В российской популяции врачей и пациентов это особенно актуально. Не только среди пациентов, но и среди врачей реальной клинической практики существует необоснованное мнение о высокой гепатотоксичности статинов. Однако как было доказано, в исследовании TNT (Treating to New Targets) с участием 10 001 пациента с доказанной ИБС, которые были рандомизированы в гр. 10 мг/сут. или 80 мг/сут. аторвастатина в течение 5 лет, повышение АСТ/АЛТ >3 ВГН варьировало от 0,2% до 1,2% в зависимости от дозы [6]. Иными словами, частота повышения АСТ/АЛТ >3 ВГН крайне низкая. Добавление урсосана к лечению статинами усилит преимущества и мотивирует врачей на назначение статинов совместно с Урсосаном больным с умеренным повышением АСТ/АЛТ и ИБС. Активно обсуждается благотворное влияние статинов на состояние печени и их терапевтический потенциал при хронических заболеваниях печени. Выход за рамки гиполлипидемических свойств за счет множества плеiotропных эффектов позволяет статинам быть универсальными средствами как

для профилактики сердечно-сосудистых катастроф у тучных больных, так и для замедления процессов фиброза при заболеланиях печени [7].

На российской популяции пациентов с высоким риском ССО — МС, атерогенная ДЛП и НАСГ, была изучена не только эффективность, но и безопасность совместного применения статинов и Урсосана. Обследованы 60 пациентов с МС: средний возраст  $48 \pm 13$  лет; индекс массы тела (ИМТ)  $33,6 \pm 5,2$  кг/м<sup>2</sup>; окружность талии (ОТ)  $113,2 \pm 11,1$  см, с подтвержденной результатами клинико-лабораторных, ультразвуковых исследований (УЗИ) НАЖБП и лабораторно доказанной ДЛП. Стеатоз печени диагностирован у всех пациентов с МС, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — у 42%. У 52% больных с МС и НАЖБП выявлена атерогенная ДЛП. Пациенты получали Урсосан в дозе 15 мг/кг в сут. и симвастатин по 20 мг/сут. в течение 6 мес. На фоне лечения через 6 мес. в гр. больных НАСГ активность АСТ снизилась до  $35,1 \pm 5,3$  МЕ/л, АЛТ до  $33,9 \pm 16,3$  МЕ/л ( $p < 0,0003$ ). Через 3 нед. не зафиксировано ни одного случая повышения активности АСТ и АЛТ при совместной терапии симвастатином и Урсосаном. У 96% пациентов с НАСГ нормализовались уровни сывороточных трансаминаз. У всех пациентов улучшились показатели липидного спектра: уровень общего холестерина (ОХС) снизился с  $232,1 \pm 48,7$  до  $170,2 \pm 23,3$  мг/дл, триглицеридов (ТГ) — с  $263,7 \pm 121,6$  до  $160,3 \pm 49,4$  мг/дл, липопротеидов низкой плотности (ЛНП) — со  $130,9 \pm 49,7$  до  $82,8 \pm 23,7$  мг/дл, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП) увеличился с  $40,9 \pm 14,1$  до  $48,2 \pm 11,7$  мг/дл в конце исследования ( $p < 0,01$ ). Не было зарегистрировано ни одного случая токсического действия подобной комбинации, уровни АСТ и АЛТ снижались, повышение креатинфосфокиназы (КФК) выявлено не было [8].

Следует отметить, что и в других странах применяется сочетанная терапия УДХК и аторвастатина для лечения больных с ГХС. Было проведено проспективное РКИ по изучению действия УДХК в сочетании со статинами для лечения ГХС [9]. В него вошли 48 пациентов с первичной или семейной ГХС, которые не ответили на монотерапию симвастатином или аторвастатином. Пациентам была назначена удвоенная доза статинов или лечение, сочетающее симвастатин или аторвастатин с УДХК, в течение 4 мес. Были измерены уровни концентрации ОХС, ЛНП, ЛВП и ТГ в плазме крови. Показано, что прием симвастатина в дозе 20 мг/сут. и УДХК 300 мг/сут. привел к значительному снижению уровня ЛНП в плазме крови, по сравнению с гр. пациентов, получавших терапию только симвастатином 40 мг/сут. —  $118,8 \pm 8,6$  vs  $154,8 \pm 12,2$ , соответственно ( $p = 0,0034$ ). Кроме того, для снижения уровня ЛНП после 4 мес. лечения, добавление аторвастатина 20 мг/сут. к УДХК 300 мг/сут. оказалось более эффективным, чем монотерапия аторвастатином 40 мг/сут. однократно —  $94,6 \pm 6,1$  vs  $138,7 \pm 9,0$ , соответственно ( $p = 0,0037$ ). Касааясь нежелательных явлений, стоит отметить отсутствие серьезных клинических признаков и симптомов во всех изучаемых гр. Также не было замечено изменений, которые могли бы указывать на гепатотоксичность, миопатию или нарушение функции почек [9]. Такие результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности комбинированной терапии статинов и УДХК для лечения первичной или семейной ГХС у пациентов, не реагирующих на монотерапию симвастатином или аторвастатином.

#### Побочные эффекты статинов

Несмотря на все благоприятные эффекты статинов в отношении влияния на течение и прогноз ССЗ, некоторые

отрицательные побочные эффекты (ПЭ), среди которых выделяются по своей частоте гепатотоксичность и миопатия, иногда вынуждают прерывать лечение [10].

ПЭ на фоне статинов могут быть обусловлены межлекарственным взаимодействием. Большинство статинов первично метаболизируются в печени. Система ферментов СYP играет важную роль в метаболизме большинства статинов, увеличивая риск клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися при помощи данной системы. Период полужизни аторвастатина составляет 14 ч, что намного больше, чем у правастатина (2 ч) и короче розувастатина (20 ч). Активные формы аторвастатина (пара-гидрокси- и орто-гидрокси-аторвастатин) метаболизируются системой СYP3A4. Аторвастатин – единственный статин, лишь 2% которого выводится через почки, что не требует коррекции дозы у больных хроническими заболеваниями почек, включая пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Отмечен повышенный риск развития миопатии при сочетании статинов с циклоспорином или фибратами. Такой эффект был доказан для комбинации церивастатина и гемфиброзила [11].

Статины могут влиять на концентрацию других лекарственных препаратов, таких как дигоксин, приводя к изменению их эффекта, что требует тщательного наблюдения и мониторинга. При наличии сопутствующей терапии, обладающей способностью замедлять метаболизм статинов, необходимо выявлять и мониторировать все признаки и симптомы миопатии или рабдомиолиза. При клинической необходимости статины в этих случаях должны быть временно отменены.

#### **Проблема межлекарственного взаимодействия УДХК и аторвастатина**

Учитывая массовое назначение лекарственных средств, прием сразу нескольких препаратов у полиморбидных лиц с Ож, подробнее остановимся на проблеме межлекарственного взаимодействия УДХК и статинов, в частности аторвастатина. Как показали результаты упомянутых исследований у больных ИБС, с МС, ГХС продемонстрирована эффективность и безопасность совместного применения УДХК и статинов. Что касается системы цитохромов, где происходит метаболизм большинства лекарственных препаратов, то внимания в отношении взаимодействия УДХК и аторвастатина заслуживает изофермент цитохрома р450 – СYP3A4. Высказываются опасения возможного развития повышенной токсичности или ослабления действия аторвастатина при его совместном назначении с УДХК ввиду того, что аторвастатин метаболизируется с участием субстрата изофермента СYP3A4, а УДХК может вызывать индукцию СYP3A4 и снизить эффективность аторвастатина.

Известно, что УДХК может вызвать индукцию изоферментов СYP3A4 и уменьшать биодоступность некоторых лекарственных препаратов. Изофермент СYP 3A4 предположительно метаболизирует ~ 60% всех лекарственных веществ. Это основной цитохром печени и кишечника. От общего количества цитохромов он составляет 60%. Активность его может изменяться под влиянием следующих препаратов: амиодарон, amitриптилин, аторвастатин, бупренорфин, карбамазепин, кларитромицин, кломипрамин, клоназепам, кокаин, кортизол, циклофосфамид, циклоспорин, дексаметазон, дигоксин, дилтиазем, диазепам, доксорубин, эритромицин, фелодипин, фентанил, имипрамин, кетоконазол, лоратадин, миконазол, мидазолам, нифедипин, эстрадиол, омепразол, пропafenон, хинидин, симвастатин,

теофиллин, верапамил, винкристин, варфарин. Доказанными индукторами СYP 3A4 служат: карбамазепин, глюкокортикоиды, фенитоин, рифампицин, сульфадимидин [12].

В свою очередь, препарат аторвастатин также метаболизируется с участием СYP3A4. ПЭ на фоне статинов могут быть обусловлены межлекарственным взаимодействием с участием данного изофермента, увеличивая риск клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися при помощи данной системы. Концентрация в плазме и риск миотоксичности аторвастатина увеличиваются на фоне сильных ингибиторов СYP3A4 (итраконазол, кларитромицин, ритонавир), в то время как слабые и умеренные потенциальные ингибиторы СYP3A4 (верапамил и дилтиазем) вполне могут сочетаться с низкими дозами аторвастатина [13].

УДХК же является индуктором (не ингибитором!) СYP3A4, т.е. усиление токсичности и повышение частоты ПЭ на фоне комбинированной терапии аторвастатином и УДХК произойти не могут.

Следует особо подчеркнуть, что в настоящее время отсутствуют данные о том, что совместное применение УДХК и аторвастатина может иметь какие-либо негативные последствия.

Отсутствуют доказательства, указывающие на отрицательное влияние УДХК на метаболизм препарата аторвастатин. Учитывая тот факт, что УДХК оказывает гипополипидемическое действие, его совместное применение с аторвастатином не может оказывать негативного клинического влияния в отношении гипополипидемической эффективности. Наоборот, в реальной практике комбинация УДХК и аторвастатина служит альтернативной терапией ДЛП при патологии печени. Известно лишь о взаимодействии УДХК с другими лекарственными препаратами, не относящимися к группе статинов.

При совместном применении УДХК с антацидами, содержащими алюминий, и ионообменными смолами (колестирамин) снижается абсорбция УДХК; при одновременном использовании с фибратами, особенно клофибратом, эстрогенами, неомицином или прогестинами, увеличивающими насыщение желчи холестерином, может снижаться способность УДХК растворять холестериновые желчные конкременты [14].

Таким образом, крайне сомнительно, что комбинация УДХК с препаратом аторвастатин может каким-то образом усугублять состояние печени и повышать количество ПЭ. Наоборот, УДХК входит в схемы лечения лиц с лекарственными поражениями печени [15].

#### **Заключение**

Ож вышло за рамки сердечно-сосудистой патологии. НАЖБП является одним из самых распространенных заболеваний, ассоциированных с Ож. Тучным больным высокого риска развития ССО показан прием статинов, что при сопутствующем наличии НАЖБП поднимает вопрос об их безопасности. Знание тонких механизмов межлекарственного взаимодействия позволяет избавиться от мифов и разумно подходить к лечению полиморбидных тучных пациентов, вынужденных одновременно принимать несколько лекарственных препаратов. Высокая распространенность сочетания ССЗ и НАЖБП диктует разработку новых подходов к лечению ДЛП при Ож. Комбинация УДХК и аторвастатина безопасна и эффективна, позволяет избежать гепатотоксичность, приводит к достижению целевых уровней липидов крови с параллельным улучшением функционального состояния печени.

## Литература

1. Ivashkin VT, Drapkina OM, Korneeva ON. Clinical variants of Metabolic Syndrome, Moscow: MIA 2011; 235 p. Russian (Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома, Москва: МИА 2011; 235 с).
2. Cheung B, Lauder I, Lau C, Kumana C. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. Br J Clin Pharmacol 2004; 57 (5): 649-51.
3. Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, et al. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe, European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2011; 18 (4): 627-34.
4. Kotseva K, Wood D, Backer GD, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev and Rehabil 2009; 16: 121-37.
5. Susekov AV, Zubareva MY, Deev AD, et al. The main results of the Moscow Statin Survey (MSS). Heart 2006, Vol. 5(6): 324-8. Russian (Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце 2006; 5 (6): 324-8).
6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.; for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 1425-35.
7. Drapkina OM, Korneeva ON. Statins in the liver disease treatment: Is it possible in the XXI century? Actual problems of heart and vessels disease 2011; 3: 20-3. Russian (Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Статины в лечении заболеваний печени: возможно ли такое в XXI веке? Актуальн вопрос бол сердца и сосудов 2011; 3: 20-3).
8. Korneeva ON, Drapkina OM. Opportunities of ursodeoxycholic acid and statins in reducing cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. Russian medicine news 2011; 3: 57-63. 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. Рос мед вести 2011; 3: 57-63).
9. Cabezas Gelabert R. Efecto del ácido ursodesoxicólico combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clínico prospectivo. Rev Clin Esp 2004; 204(1): 632-5.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHR Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
11. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when co-administered with cytochrome P450 inhibitors. Am J Cardiol 2004; 94: 1140-6.
12. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 963-72.
13. Law MR, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006; 97(Suppl): 52C-60.
14. Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1998; 38: 389-430.
15. Butorova LI, Kalinin AV, Loginov AF. Drug-induced liver diseases. Educational and methodical book, 2010 – 51-62. Russian (Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие 2010; 51-62).