



¹ Российский
университет дружбы
народов, Москва

² Центральная
клиническая больница
гражданской авиации,
Москва

Безопасность и эффективность комбинации розувастатина с эзетимибом для пациентов с метаболически ассоциированной болезнью печени с повышением трансаминаз более трех верхних границ нормы

Э.Р. Закаева^{1, 2}, Н.В. Мазурчик¹, Е.И. Кухарева¹, М.С. Аксенова¹

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Мазурчик, mazurchikn@yandex.ru

Для цитирования: Закаева Э.Р., Мазурчик Н.В., Кухарева Е.И., Аксенова М.С. Безопасность и эффективность комбинации розувастатина с эзетимибом для пациентов с метаболически ассоциированной болезнью печени с повышением трансаминаз более трех верхних границ нормы. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (13): 24–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-13-24-29

Применение статинов у пациентов с исходным превышением аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в три раза относительно верхней границы нормы (ВГН) традиционно ограничено из-за опасений гепатотоксичности. Однако такие пациенты часто имеют высокий сердечно-сосудистый риск и нуждаются в эффективной гиполипидемической терапии.

Цель – оценка безопасности и эффективности комбинации розувастатина и эзетимиба у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП) и исходным повышением активности аминотрансфераз более чем в три раза относительно верхней границы нормы, а также анализ динамики показателей стеатоза и фиброза печени.

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование включено 35 пациентов с МАЗБП, подтвержденным стеатогепатитом, уровнем АЛТ/АСТ более трех ВГН, высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском. Пациенты получали розувастатин (20 или 40 мг/сут) в комбинации с эзетимибом (10 мг/сут). Мониторинг трансаминаз проводили ежемесячно, стеатометрию и эластометрию (Echosens Fibroscan Touch 502) – каждые шесть месяцев. Длительность наблюдения в среднем составила 14 месяцев (95%-ный доверительный интервал 13,8–14,9).

Результаты. Целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) < 1,4 ммоль/л достигли 32 (91,4%) пациента. За время наблюдения не зарегистрировано ни одного случая повышения трансаминаз выше исходного уровня. Медианное значение АЛТ снизилось со 153 [144; 162] до 44 Ед/л ($p < 0,0001$), АСТ – со 139 [123; 158] до 41 Ед/л ($p < 0,0001$). У 22 (62,9%) пациентов уровень ферментов опустился ниже порога трех ВГН, у 13 (37,1%) пациентов наступила полная нормализация. Отмечено достоверное снижение стеатоза (контролируемый параметр затухания – Controlled Attenuation Parameter – с 351 до 293 дБ/м) ($p < 0,0001$). Нежелательных явлений с необходимостью отмены терапии не зафиксировано.

Заключение. Комбинация розувастатина и эзетимиба безопасна и хорошо переносится пациентами с МАЗБП и исходной гипертрансаминаземией более трех ВГН. Терапия сопровождается улучшением печеночных проб, регрессом стеатоза, что позволяет пересмотреть существующие ограничения на применение статинов в данной группе пациентов.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, розувастатин, эзетимиб, статины, гипертрансаминаземия, безопасность, эффективность, стеатоз, фиброз



Введение

В структуре глобальной смертности и инвалидизации населения лидирующие позиции занимают заболевания, обусловленные атеротромботическими изменениями сосудистого русла. К числу наиболее значимых модифицируемых факторов, определяющих индивидуальный сердечно-сосудистый прогноз, относят дисбаланс липидного профиля, повышенное артериальное давление, избыточную массу тела и нарушения метаболизма глюкозы. Указанные состояния нередко сосуществуют в рамках метаболического синдрома, с которым тесно ассоциирована метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП). По обобщенным эпидемиологическим данным, распространенность МАЗБП среди взрослого населения планеты достигает 25%, а при наличии компонентов метаболического синдрома этот показатель возрастает до 43–67%. Результаты российского исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» свидетельствуют, что стандартизованная частота индекса жировой дистрофии печени (Fatty Liver Index ≥ 60) составляет 42,3% [1].

В современной стратегии первичной и вторичной профилактики атеросклеротических осложнений ключевая роль отведена ингибиторам 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А-редуктазы (статинам). Классическое исследование P.S. Sever и соавт. подтвердило, что на фоне гиполипидемической терапии частота серьезных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, смерть от сердечно-сосудистых причин) снижается на 24–40% по сравнению с контрольной группой [2]. Однако использование статинов сопряжено с ограничениями, касающимися гепатобилиарной системы. В клинических рекомендациях по ведению пациентов с нарушениями липидного обмена (2023) повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в три раза относительно верхней границы нормы (ВГН) расценивается как показание к отмене статинов [3]. Аналогичные рекомендации по применению прописаны в официальных инструкциях к розувастатину и аторвастатину [4]. Эти положения фактически носят запретительный характер для пациентов с МАЗБП, протекающей со стеатогепатитом и сопровождающейся гипертрансаминазией выше трех ВГН [5].

В то же время накопленные к настоящему времени данные опровергают представления о высокой частоте статин-индуцированного поражения печени. Согласно информации, представленной на портале LiverTox (регистр Drug-Induced Liver Injury Network), отмена розувастатина рекомендуется лишь при превышении АЛТ более чем в 10 раз относительно ВГН, либо при длительной (без тенденции к снижению) гиперферментемии более пяти ВГН, либо в случае появления клинической симптоматики, свидетельствующей о повреждении гепатоцитов [6]. Метаанализ, выполненный Cholesterol Treatment

Trials' Collaboration (2025) с охватом более 150 000 участников, продемонстрировал, что абсолютный годовой риск повышения трансаминаз выше трех ВГН на фоне приема статинов составляет лишь 0,13% [7].

Кроме того, метааналитические данные свидетельствуют о потенциальной пользе статинов в отношении течения МАЗБП. В систематическом обзоре X. Fang и соавт. (2025) показано, что назначение статинов при МАЗБП сопровождается снижением уровня АЛТ (средняя разница – 8,4 Ед/л) и регрессом гистологических признаков стеатоза и лобулярного воспаления [8–9].

Особый интерес представляет комбинированная терапия статином и эзетимибом. Систематический обзор 2025 г. показал, что добавление эзетимиба к статину улучшает показатели АЛТ у лиц с гиперхолестеринемией и МАЗБП [10]. В клиническом исследовании применения фиксированной комбинации розувастатина (40 мг) с эзетимибом (10 мг) повышение трансаминаз более трех ВГН зафиксировано лишь у 0,05% пациентов [11].

Таким образом, несмотря на наличие многочисленных публикаций, посвященных гепатотоксичности статинов, остается недостаточно изученным вопрос о безопасности применения этой группы препаратов у пациентов с МАЗБП и исходным уровнем трансаминаз, превышающим три ВГН.

Цель – оценка безопасности и эффективности комбинации розувастатина и эзетимиба у пациентов с МАЗБП и исходным повышением активности аминотрансфераз более чем в три раза относительно ВГН, а также анализ динамики показателей стеатоза и фиброза печени.

Материал и методы

Настоящая работа является частью проспективного наблюдательного исследования оценки влияния терапии статинами на течение неалкогольной жировой болезни печени, в которую были включены 35 пациентов с МАЗБП, подтвержденным стеатогепатитом, уровнем АЛТ/АСТ (аспартатаминотрансферазы) более трех ВГН, высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском. Пациенты получали розувастатин (20 или 40 мг/сут) в комбинации с эзетимибом (10 мг/сут) в зависимости от сердечно-сосудистого риска. Исследование проводили на базе Центральной клинической больницы гражданской авиации в период с 2023 по 2025 г. Длительность наблюдения в среднем составила 14 месяцев (95%-ный доверительный интервал 13,8–14,9). Пациенты информированы о целях и задачах исследования, на проведение необходимых диагностических исследований получено письменное информированное добровольное согласие каждого пациента. Критерии включения: МАЗБП со стеатогепатитом с уровнем печеночных трансаминаз более трех ВГН; отсутствие приема статинов в анамнезе; дислипидемия, требующая гиполипидемической терапии; высокий или очень высокий сердечно-сосудистый



Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы, n = 35

Параметр	Значение
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	64 [58,0; 68,0]
Мужчины/женщины, n	15/20
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	34,2 [32,2; 36,6]
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	8 (23)
Артериальная гипертензия, n (%)	31 (88,5)
Высокий сердечно-сосудистый риск, n (%)	2 (5,7)
Очень высокий сердечно-сосудистый риск, n (%)	33 (94,3)
Нарушения углеводного обмена (всего), n (%)	27 (77,1)

Таблица 2. Исходные лабораторные и инструментальные показатели, n = 35

Показатель	Значение
Исходный АЛТ, Ед/л, Ме [Q1; Q3]	153 [144; 162]
Исходный АСТ, Ед/л, Ме [Q1; Q3]	139 [123; 158]
Общий холестерин, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	5,9 [5,8; 6,3]
ХС ЛПНП, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	4,3 [4,0; 4,9]
САР (стеатометрия), dB/m, Ме [Q1; Q3]	351 [342; 377]
Жесткость печени (эластометрия), кПа, Ме [Q1; Q3]	7,0 [5,9; 7,8]

Примечание. САР (Controlled Attenuation Parameter) – показатель, отражающий степень стеатоза печени; жесткость печени – показатель фиброза по данным эластометрии.

риск, в том числе по шкале Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2).

Критерии не включения: семейная гиперхолестеринемия; сахарный диабет 1-го типа; декомпенсированный цирроз печени (класс В/С по Чайлду – Пью); онкологические заболевания любой локализации; беременность и период лактации; хронические заболевания печени иной этиологии (вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, болезнь Вильсона и др.); ВИЧ-инфекция; прием алкоголя в гепатотоксичных дозах (подтвержденный опросниками CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener) и AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), потребление этанола более 30 г/сут для мужчин и более 20 г/сут для женщин); непереносимость статинов в анамнезе.

Критерии исключения в процессе наблюдения: значимое снижение массы тела (более 5% за последние шесть месяцев); инициация или повышение дозы любой сахароснижающей терапии в период наблюдения; инициация любой «гепатопротективной» терапии в период наблюдения; развитие непереносимости статинов.

Обследование пациентов включало: сбор анамнеза и физикальное обследование, антропометрию (рост, вес, окружность талии), расчет индекса массы тела (ИМТ), лабораторные исследования: АЛТ, АСТ, креатинфосфокиназа (КФК), билирубин, липидный спектр, глюкоза, гликированный гемоглобин, креатинин; инструментальные исследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эластометрия и стеатометрия (FibroScan Touch 502), электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий, ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей. На ос-

новании полученных данных оценивали сердечно-сосудистый риск, в том числе по шкале SCORE2 с определением целевого уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Мониторинг трансаминаз проводили ежемесячно, стеатометрию и эластометрию – каждые шесть месяцев.

Изначально в исследование были включены 36 пациентов, далее один пациент исключен из-за значимого (более 5%) снижения массы тела. В окончательный анализ вошли 35 пациентов, среди которых 15 (42,9%) мужчин, 20 (57,1%) женщин, возраст по медиане – 64 [58; 68] года.

По ИМТ пациентов распределили следующим образом: избыточная масса тела была у 2 (5,7%) пациентов, ожирение I степени – у 21 (60%) пациента, ожирение II степени – у 12 (34,3%) пациентов. По степени сердечно-сосудистого риска: 2 (5,7%) пациента имели высокий риск и 33 (94,3%) – очень высокий риск. Гипертоническая болезнь диагностирована у 31 (88,6%) пациента, при этом I стадия – у 12 (38,7%) пациентов, II стадия – у 11 (34,5%), III стадия – у 8 (25,9%); у всех пациентов было достигнуто целевое артериальное давление на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. Среди 35 наблюдаемых пациентов у 27 (77%) имелось нарушение углеводного обмена; у 19 (54%) человек диагностированы различные варианты преддиабетических нарушений – нарушение толерантности к глюкозе и/или гипергликемия натощак, 7 из них получали ранее назначенную терапию метформином 1000 мг. У 8 (23%) включенных пациентов был сахарный диабет 2-го типа, верифицированный до инициации гиполипидемической терапии, из них 3 человека находились на терапии метформином, 2 пациента – на терапии производными сульфонилмочевины и 3 пациента на комбинированной терапии (метформин с производными сульфонилмочевины). У всех пациентов был достигнут целевой уровень гликированного гемоглобина. Исходные данные пациентов представлены в табл. 1, исходные лабораторные и инструментальные показатели – в табл. 2.

В зависимости от исходного уровня ЛПНП пациентам назначили прием: розувастатина 40 мг в комбинации с эзетимибом 10 мг – 12 человек, розувастатина 20 мг с эзетимибом 10 мг – 23 человека. Препараты назначали одномоментно, без периода титрования. Сопутствующая антигипертензивная и сахароснижающая терапия оставалась стабильной на протяжении всего исследования.

Дизайн исследования предусматривал ежемесячный мониторинг уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и КФК, а также оценку липидного профиля (общий холестерин, ЛПНП, триглицериды). Эластометрию и стеатометрию на аппарате FibroScan Touch 502 проводили исходно, через 6 и 12 месяцев. Все пациенты прошли контрольные визиты через 6 и 12 месяцев.

Статистическую обработку данных исследования проводили на персональном компьютере с исполь-



зованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22. В ходе проверки вида распределения количественных данных с помощью критерия Шапиро – Уилка выявлено отклонение от нормального распределения, в связи с чем описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде медианы и значений 25%-ного и 75%-ного квартилей. Для оценки взаимосвязи зависимых переменных (динамика основных показателей) на фоне гиполипидемической терапии применяли критерий Вилкоксона. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Сравнительный анализ между ними проведен путем составления таблиц сопряженности. Различия показателей в группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На 4–8-й неделях после инициации гиполипидемической терапии целевого уровня ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л для очень высокого риска, менее 1,8 ммоль/л для высокого риска) достигли 32 (91,4%) пациента. Три пациента из категории очень высокого риска достигли уровня ЛПНП менее 1,5 ммоль/л, что расценено как частичный успех. Таким образом, общая эффективность по достижению целевых значений составила 91,4% (32 из 35). Динамика липидного профиля отражена в табл. 3.

За весь период наблюдения не зарегистрировано ни одного случая повышения АЛТ или АСТ выше исходного уровня. Напротив, у всех пациентов отмечено прогрессивное, статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня ферментов. Динамика трансаминаз представлена в табл. 4.

По данным стеатометрии и эластометрии, отмечено статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение стеатоза и тенденция к снижению жесткости ткани печени. Динамика этих показателей представлена в табл. 5.

Случаев статин-ассоциированных мышечных симптомов (миалгии, слабости, повышения КФК более пяти ВГН) не зарегистрировано. Не отмечено клинически значимых изменений уровня глюкозы натощак или гликированного гемоглобина. Ни у одного пациента не была прервана терапия из-за нежелательных явлений. Случаев рабдомиолиза, острой печеночной недостаточности или смерти не было.

Обсуждение

Настоящая работа представляет собой первое отечественное проспективное исследование, в котором целенаправленно анализировалась безопасность комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом у пациентов с МАЖБП, исходно имевших уровень трансаминаз выше трех ВГН и высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Особенностью исследования являлся тщательный отбор пациентов: подробное исходное обследование для исключения альтернативных причин поражения печени, отсутствие

Таблица 3. Динамика липидного профиля на фоне терапии, $n = 35$

Показатель	Исходно	Динамика	p
Общий холестерин, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	5,9 [5,8; 6,3]	3,7 [3,4; 4,0]	< 0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	4,3 [4,0; 4,9]	1,4 [1,37; 1,43]	< 0,0001
Достижение целевого ХС ЛПНП (более 1,4 ммоль/л), n (%)	–	32 (91,4)	–

Таблица 4. Динамика трансаминаз на фоне терапии, $n = 35$

Показатель	Исходно	Через 12 мес.	p
АЛТ, Ед/л, Ме [Q1; Q3]	153 [144; 162]	44 [33; 57]	< 0,0001
АСТ, Ед/л, Ме [Q1; Q3]	139 [123; 158]	41 [33; 53]	< 0,0001
Снижение уровня трансаминаз менее трех ВГН (менее 120 Ед/л), n (%)	–	22 (62,9)	–
Полная нормализация (АЛТ и АСТ менее 40 Ед/л), n (%)	–	13 (37,1)	–

Таблица 5. Динамика стеатоза (CAP) и фиброза (жесткость печени) по данным FibroScan на фоне терапии, $n = 35$

Показатель	Исходно	Через 12 мес.	p
CAP (стеатометрия), дБ/м, Ме [Q1; Q3]	351 [342; 377]	293 [278; 303]	< 0,0001
Жесткость печени (эластометрия), кПа, Ме [Q1; Q3]	7,0 [5,9; 7,8]	6,9 [6,0; 7,0]	0,05

Примечание. CAP (Controlled Attenuation Parameter) – показатель, отражающий степень стеатоза печени.

других потенциальных путей влияния на жировую печень, а именно изменение веса, коррекция углеводного обмена, добавление гепатопротекторов, что позволило трактовать динамику печеночных показателей как следствие приема статинов и эзетимиба. Ключевым результатом стало отсутствие каких-либо признаков гепатотоксичности: напротив, у всех включенных в анализ пациентов зарегистрированы выраженное улучшение печеночных проб, а также положительная динамика параметров стеатоза и отсутствие прогрессирования фиброза по данным эластометрии. Этот вывод принципиально расходится с действующими рекомендациями, в которых гипертрансаминаземия более трех ВГН рассматривается как противопоказание к инициации и продолжению терапии статинами [3–5].

Полученные нами данные хорошо согласуются с результатами крупных метаанализов последних лет. Так, в работе Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (2025) показано, что избыточный годовой риск превышения АЛТ выше трех ВГН на фоне приема статинов составляет всего 0,13%, причем ни один из зарегистрированных эпизодов не был клинически значимым [7]. X. Fang и соавт. (2025) в своем систематическом обзоре продемонстрировали, что статины у пациентов с МАЖБП не только безопасны, но и способствуют снижению уровня АЛТ и улучшению гистологической картины стеатогепатита [8]. В еще более масштабном мета-



анализе, выполненном S.H. Chang и соавт. (2026), применение статинов ассоциировалось с уменьшением риска печеночной декомпенсации на 42%, частоты гепатоцеллюлярной карциномы на 44% и общей смертности на 33% [9].

В отношении добавления эзетимиба к статинам: систематический обзор W. Masson и соавт. (2025) показал, что эта стратегия сопровождается дополнительным снижением уровня АЛТ у пациентов с исходной гипертрансаминаземией [10]. В исследовании египетских авторов, оценивавших комбинацию розувастатина 40 мг с эзетимибом 10 мг, частота повышения трансаминаз выше трех ВГН составила лишь 0,05% [11]. Результаты нашего исследования подтверждают эти данные: ни у одного из 35 пациентов не отмечено ухудшения печеночных проб на фоне 12-месячной терапии. Особого внимания заслуживает выявленная в нашем исследовании положительная динамика параметров стеатоза по данным стеатометрии и полученная тенденция к снижению жесткости печени по данным эластометрии, что согласуется с представлениями о плейотропных эффектах статинов – противовоспалительном, антиоксидантном, а также способности подавлять активацию звездчатых клеток печени.

В повседневной практике врачи нередко отказываются от назначения статинов при уровне АЛТ более трех ВГН, тем самым лишая пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском жизненно необходимой терапии. Результаты нашего исследования убедительно демонстрируют необоснованность такого подхода. Более того, для пациентов с МАЖБП статины не только безопасны, но и оказывают благоприятное влияние на течение самого заболевания печени. Этот факт убедительно доказывают современные исследования, подтверждая, что прием статинов оказывает комплексное плейотропное воздействие на печень, в том числе противовоспалительное, антифибротическое и антиоксидантное, которое и приводит к улучшению как лабораторных показателей, так и состояния печени [12].

Ограничения исследования

Дизайн исследования является нерандомизированным (наблюдательным), размер выборки от-

носительно невелик ($n = 35$), контрольная группа отсутствует. Период наблюдения (максимум 18 месяцев) недостаточен для оценки влияния терапии на твердые конечные точки, такие как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома или сердечно-сосудистая смертность. Тем не менее проспективный характер работы, регулярный мониторинг лабораторных и инструментальных показателей, а также использование верифицированного метода оценки стеатоза и фиброза печени (FibroScan) повышают достоверность полученных выводов.

Выводы

Комбинация розувастатина (20–40 мг) и эзетимиба (10 мг) безопасна у пациентов с МАЖБП и исходным уровнем АЛТ/АСТ более трех ВГН. За период наблюдения не зарегистрировано ни одного эпизода ухудшения печеночных проб, мышечных симптомов или других серьезных нежелательных явлений.

На фоне терапии отмечено статистически значимое снижение медианных значений АЛТ (со 153 до 44 Ед/л) и АСТ (со 139 до 41 Ед/л) ($p < 0,0001$). У 62,9% пациентов уровень ферментов опустился ниже порога трех ВГН, у 37,1% – наступила полная нормализация.

По данным стеатометрии и эластометрии, в контрольной точке зафиксировано статистически значимое снижение САР (стеатоз) с 351 до 293 дБ/м ($p < 0,0001$).

Целевых значений ЛПНП достигли 91,4% пациентов с высоким/очень высоким риском, что подтверждает высокую эффективность комбинации розувастатина с эзетимибом.

Существующие ограничения на применение статинов при АЛТ более трех ВГН, основанные на устаревших данных, нуждаются в пересмотре. Пациенты с МАЖБП и даже выраженной гипертрансаминаземией не должны лишаться эффективной кардиопротективной терапии. ●

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Литература

1. Драпкина О.М., Евстифеева С.Е., Шальнова С.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска (данные российских эпидемиологических исследований). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025; 24 (2): 4316.
2. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlof B., et al. (ASCOT Investigators). The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. Eur. Heart. J. 2008; 29 (4): 499–508.
3. Нарушения липидного обмена: клинические рекомендации. Одобрены научно-практическим советом Минздрава РФ 27.12.2022. М.: Российское кардиологическое общество, 2023. <https://scardio.ru/rekomendatsii/>.
4. Государственный реестр лекарственных средств. Министерство здравоохранения Российской Федерации. <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>.



5. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические рекомендации. М.: Российское общество по изучению печени, Российская гастроэнтерологическая ассоциация и др., 2024. <https://www.ropip.ru/files/KRNGBP2024.pdf>.
6. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
7. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. No direct link between statins and potential treatment effects: meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2025; published online Feb 14.
8. Fang X., Yin Y., Wu Q., et al. Efficacy and safety of statins for nonalcoholic/metabolic dysfunction-associated fatty liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol*. 2025; 18 (12): 1095–1106.
9. Chang S.H., Stultz A., Jenjai C., et al. Effect of statin use on the risk of advanced liver disease and mortality among patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Value Health*. 2026; 29 (6): S (ISPOR 2026, poster CO135).
10. Masson W., Barbagelata L., Nogueira J.P. Effect of non-statin lipid-lowering therapy on hepatic outcomes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and steatohepatitis: a systematic review. *J. Lipid. Atheroscler*. 2025; 14 (3): 273–288.
11. Sobhy M., Mahfouz Badran H., Hassanein M., et al. Efficacy and safety of combination therapy ezetimibe 10/ rosuvastatin 40 in Egyptian patients at very high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Egypt Heart. J*. 2025; 77: 59.
12. Ho A., Kiener T., Nguyen Q.N., Le Q.A. Effect of statin use on liver enzymes and lipid profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J. Clin. Lipid*. 2024; 18 (4): e501–e508.

Safety and Efficacy of the Combination of Rosuvastatin with Ezetimibe in Patients with Metabolic-Associated Liver Disease and Transaminase Levels Exceeding Three Times the Upper Limit of Normal

E.R. Zakaeva^{1,2}, N.V. Mazurchik¹, E.I. Kukhareva¹, M.S. Aksenova¹

¹ RUDN University, Moscow

² Central Clinical Hospital of Civil Aviation, Moscow

Contact person: Natalia V. Mazurchik, mazurchikn@yandex.ru

The use of statins in patients with baseline elevations of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) exceeding three times the upper limit of normal (ULN) has traditionally been limited due to concerns about hepatotoxicity. However, such patients often have a high cardiovascular risk and require effective lipid lowering therapy.

Objective. To evaluate the safety and efficacy of the combination of rosuvastatin and ezetimibe in patients with metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) and baseline aminotransferase elevations exceeding three times the ULN, as well as to analyse changes in steatosis and liver fibrosis parameters.

Material and methods. A prospective observational study included 35 patients with MAFLD, confirmed steatohepatitis, ALT/AST levels > 3 ULN, and high or very high cardiovascular risk. Patients received rosuvastatin (20 or 40 mg/day) in combination with ezetimibe (10 mg/day). Transaminase monitoring was performed monthly; steatometry and elastometry (EchoSens FibroScan Touch 502) were performed every 6 months. The mean follow-up duration was 14 months (95% confidence interval for the mean: lower limit 13.8, upper limit 14.9).

Results. The target level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C < 1.4 mmol/L) was achieved in 32 patients (91.4%). During the follow-up period, no cases of transaminase elevation above the baseline level were recorded. The median ALT value decreased from 153 [144; 162] to 44 U/L ($p < 0.0001$), and AST decreased from 139 [123; 158] to 41 U/L ($p < 0.0001$). In 22 patients (62.9%), enzyme levels dropped below the $3 \times$ ULN threshold; complete normalization occurred in 13 patients (37.1%). A significant reduction in steatosis was observed (CAP decreased from 351 to 293 dB/m, $p < 0.0001$). No adverse events requiring therapy discontinuation were recorded.

Conclusion. The combination of rosuvastatin and ezetimibe is safe and well-tolerated in patients with MAFLD and baseline hypertransaminasaemia > 3 ULN. The therapy is associated with improvements in liver function tests and steatosis regression, which allows reconsidering the existing restrictions on statin use in this patient group.

Keywords: metabolic-associated fatty liver disease, rosuvastatin, ezetimibe, statins, hypertransaminasaemia, safety, efficacy, steatosis, fibrosis