

Гиполипидемическая терапия у пациентов с хроническими заболеваниями печени: что нужно знать гастроэнтерологу

Ю.Г. Сандлер к.м.н., Е.В. Винницкая, д.м.н.

Адрес для переписки: Юлия Григорьевна Сандлер, sandlerjulia2012@gmail.com

Для цитирования: Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хроническими заболеваниями печени: что нужно знать гастроэнтерологу // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 36–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-28-36-45

Дислипидемия является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые остаются ведущей причиной смертности в мире. Контроль уровня липидов – наиболее эффективная стратегия профилактики ССЗ и их осложнений (ССО). Статины относятся к препаратам первой линии гиполипидемической терапии. Дислипидемия часто встречается у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). С клинической точки зрения ряд ХЗП ассоциируется с повышенным риском ССЗ. Вследствие недостаточной осведомленности врачей о применении статиновой и нестатиновой гиполипидемической терапии у больных ХЗП зачастую возможность лечения ССЗ и снижения риска ССО у лиц данной категории оказывается упущенной.

Цель обзора – изучить современные подходы к гиполипидемической терапии (статиновой и нестатиновой) у пациентов с ХЗП различной этиологии, в том числе на стадии цирроза печени (ЦП).

Заключение. ХЗП не следует рассматривать как противопоказание к назначению статинов и других гиполипидемических препаратов. Плейотропные эффекты статинов, помимо гиполипидемического действия, создают новые перспективы их применения у больных ХЗП. Гиполипидемическая терапия рекомендуется пациентам с ХЗП (в том числе на стадии компенсированного ЦП), при наличии у них дислипидемии и повышенного риска ССО. Назначая пациентам с ХЗП статины, важно сопоставлять пользу и риск.

Ключевые слова: дислипидемия, статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK-9, хронические заболевания печени

У ряда пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) имеют место нарушения липидного профиля и риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В клинической практике врачи нередко испытывают опасения по поводу назначения гиполипидемической терапии пациентам с ХЗП. Представляется важным оценить показания, противопоказания и группы препаратов, которые можно назначать данной категории пациентов.

Дислипидемия и сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности и инвалидности в мире [1, 2]. Коррекция дислипидемии является важным направлением в лечении ССЗ и профилактике их осложнений [2–4].

Контроль уровня липидов – одна из эффективных стратегий профилактики ССЗ. Для оценки концен-

Таблица 1. Факторы риска и целевой уровень липидов при лечении/профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (приводится по [6])

ЛПНП	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Первичная или вторичная профилактика ▪ <i>Очень высокий риск:</i> необходим терапевтический режим, при котором достигается снижение уровня ЛПНП $\geq 50\%$ от исходного уровня и целевой уровень ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл) ▪ <i>Высокий риск:</i> терапевтический режим, при котором достигается снижение уровня ЛПНП $\geq 50\%$ от исходного уровня и целевой уровень ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) ▪ <i>Умеренный риск:</i> целевой уровень $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл) ▪ <i>Низкий риск:</i> целевой уровень $< 3,0$ ммоль / л (< 116 мг/дл)
ЛПнеВП	Вторичные значения составляют $< 2,2$; $2,6$ и $3,4$ ммоль/л (< 85 , 100 и 130 мг/дл) для людей с очень высоким, высоким и умеренным риском соответственно
АпоВ	Вторичные целевые уровни составляют < 65 , 80 и 100 мг/дл для людей с очень высоким, высоким и умеренным риском соответственно
Триглицериды	Нет целевого уровня, но $< 1,7$ ммоль/л (< 150 мг/дл) указывает на более низкий риск, а более высокие уровни – на необходимость поиска других факторов риска
Курение	Исключение в любой форме
Диета	Здоровая диета с низким содержанием насыщенных жиров с упором на цельнозерновые продукты, овощи, фрукты и рыбу
Физическая активность	3,5–7 часов умеренной физической активности в неделю или 30–60 минут в день
Вес тела	Индекс массы тела $20\text{--}25$ кг/м ² , окружность талии < 94 см (мужчины) и < 80 см (женщины)
Артериальное давление	$< 140/90$ мм рт. ст.
Сахарный диабет	HbA1c $< 7\%$ (< 53 ммоль/моль). Глюкоза натощак $> 6,1$ и $7,0$ ммоль/л (капиллярная и венозная кровь соответственно)

трации циркулирующих липопротеинов крайне важно определять уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые признаны фактором риска ССЗ, играют центральную роль в инициации и прогрессировании атеросклероза. Чем больше абсолютное снижение уровня ЛПНП, тем ниже риск ССЗ и осложнений, связанных с ними [5, 6].

Частота ишемической болезни сердца значительно повышена у лиц с уровнем ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л (100 мг/дл) в сравнении с теми, у кого данный показатель не превышает указанного значения (скорректированное отношение рисков $1,64$) [1].

Однако цели и задачи лечения и профилактики ССЗ и их осложнений гораздо шире. Они направлены на коррекцию таких факторов, как артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2), а также учитывают весь липидный профиль: общий холестерин (ХС), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины не высокой плотности (ЛПнеВП), аполипопротеин В (апоВ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды. Так, при метаболическом синдроме и СД2 апоВ и ЛПнеВП являются важными дополнительными маркерами и становятся целью гиполипидемической терапии [7].

В последние годы были пересмотрены целевые уровни (ЦУ) ЛПНП. Рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза (2019) [6], клинические рекомендации Американской ассоциации кардиологов (2019) [8], рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) (2020) [3] предусматривают ЦУ

ЛПНП гораздо ниже тех, которые использовались ранее (табл. 1).

В европейских странах сердечно-сосудистые риски оценивают по шкале систематической оценки коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation, SCORE), которая рассчитывает абсолютный риск смертности от ССЗ в течение ближайших десяти лет. Согласно SCORE, выделяют четыре основные категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий [6].

Показатели, определяемые с помощью SCORE, могут отличаться в разных популяциях в зависимости от распространенности факторов риска и смертности от ССЗ. Версии могут калиброваться для каждой конкретной страны. Десятилетний риск оценки смертельных исходов ССЗ основан на следующих факторах риска: возраст, пол, курение, уровни систолического артериального давления и холестерина. Пациенты с уже имеющимися ССЗ, СД2, хронической болезнью почек (ХБП), как правило, имеют очень высокий или высокий риск ССО.

Очевидно, что только здорового образа жизни не всегда достаточно для достижения ЦУ ЛПНП, а значит, люди даже с низким и умеренным риском ССО могут в конечном итоге столкнуться с перспективой пожизненной гиполипидемической терапии.

Гиполипидемическая терапия

К основным препаратам, используемым для коррекции дислипидемии, относятся статины, ингибиторы всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб), ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9). Другие препараты (фибрата, препараты,

Таблица 2. Рекомендации по медикаментозной терапии дислипидемий (приводится по [3, 6])

Рекомендации	Класс / уровень доказательности
Терапия статинами в максимально переносимых дозах	Класс I. Уровень доказательности А
Если на фоне максимально переносимых доз статинов целевой уровень ЛПНП не достигнут, добавить эзетимиб	Класс I. Уровень доказательности В
Для первичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень ЛПНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, рекомендуется добавить ингибитор PCSK9	Класс IIв. Уровень доказательности С
Для вторичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень ЛПНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, рекомендуется добавить ингибитор PCSK9	Класс I. Уровень доказательности А
При непереносимости базовой терапии статинами в любой дозе рекомендуется рассмотреть назначение эзетимиба	Класс IIа. Уровень доказательности С
При непереносимости базовой терапии статинами в любой дозе рекомендуется рассмотреть присоединение к эзетимибу ингибитора PCSK9	Класс IIв. Уровень доказательности С

содержащие омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота замедленного высвобождения) в большей степени влияют на уровень триглицеридов.

Статины

Статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А-редуктазы способствуют снижению уровня липидов за счет ингибирования биосинтеза ХС и увеличения выведения ЛПНП из кровотока. В настоящее время среди всех гиполипидемических средств статины являются наиболее часто рекомендуемыми препаратами благодаря эффективности и безопасности, что подтверждено многочисленными исследованиями [8–10].

В среднем статины при максимальных дозах снижают уровень ЛПНП на 55–60%, существенно уменьшают частоту ССЗ, включая инсульт [11].

По данным исследователей [12], аторвастатин 40 мг/сут снижает ЛПНП более чем на 50% (на 2 ммоль/л) у лиц с уровнем ЛПНП ≥ 4 ммоль/л. Снижение уровня ЛПНП на 2 ммоль/л с помощью эффективной схемы приема статинов в течение пяти лет у 10 000 пациентов обычно предотвращает серьезные сосудистые события примерно у 1000 (10%) пациентов с высоким риском ССО и 500 (5%) пациентов с низким риском [12]. Рекомендации по применению статинов для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений основаны на результатах систематических обзоров и метаанализов [13].

Относительное снижение риска при первичной профилактике сопоставимо с таковым при вторичной профилактике. Доступные данные позволяют предположить, что клинический эффект в значительной степени зависит не от типа статина, а от степени снижения ЛПНП [3, 6].

Однако некоторые пациенты с высоким/очень высоким риском ССЗ не могут достичь своих ЦУ с помощью максимальных рекомендуемых доз статинов или не переносят терапию статинами. В настоящее время подходы к ведению данной категории паци-

ентов пересмотрены: смена парадигмы предполагает переход от высокоинтенсивной терапии статинами к концепции высокоинтенсивной терапии, снижающей уровень ЛПНП [14, 15].

Рекомендуются следующие комбинации статинов и нестатиновых липид-модифицирующих препаратов с самой низкой эффективной дозой статинов [3, 6, 15]:

- ✓ статины в средней дозе + эзетимиб (безопасность низкодозовой комбинации);
- ✓ статин + эзетимиб + ингибитор PCSK9 (тройная терапия);
- ✓ комбинация нестатиновых липид-модифицирующих препаратов при непереносимости статинов (табл. 2).

Эзетимиб

Эзетимиб является селективным ингибитором абсорбции ХС, ингибирующий эффект обеспечивается за счет блокирования белка типа Ниманна – Пика – переносчика экзогенного ХС на щеточной каемке эпителия тонкой кишки. Эзетимиб при добавлении к статинам снижает уровень ЛПНП в среднем на 23–24%, приводит к постепенному снижению уровня ЛПНП и улучшению сердечно-сосудистых исходов [16, 17].

В исследовании IMPROVE-IT (n = 18 144) пациенты, госпитализированные по поводу острого коронарного синдрома с относительно невысоким уровнем ХС ЛПНП (1,3–3,2 ммоль/л), в течение семи лет получали монотерапию симвастатином или комбинацию «симвастатин + эзетимиб». Через год наблюдения средний уровень ЛПНП в группе симвастатина и эзетимиба составил 1,4 ммоль/л, в группе симвастатина – 1,8 ммоль/л. В группе симвастатина и эзетимиба отмечалось значимое снижение количества смертельных исходов от ССЗ, инфаркта миокарда и госпитализаций на 6,4% (относительный риск 0,936; 95%-ный доверительный интервал 0,89–0,99; p = 0,016), абсолютного риска – на 2,0% [18].

Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK9)

Для лиц с гиперхолестеринемией, у которых адекватное снижение ЛПНП не может быть достигнуто на фоне применения статинов или статинов и эзетимиба, или при непереносимости статинов рекомендуется применять ингибиторы PCSK9 [19].

Ингибиторы PCSK9 – моноклональные антитела, блокирующие фермент пропротеинконвертазу субтилизин-кексин типа 9.

Ингибиторы PCSK9 блокируют связывание фермента PCSK9 с рецепторами ЛПНП. В результате увеличиваются количество рецепторов и выведение ЛПНП из кровотока. Ингибиторы PCSK9 показали дозозависимое снижение ЛПНП (44–65%), апоВ (48–59%) и липопротеина А (27–50%) без серьезных побочных эффектов у различных пациентов из группы высокого риска, в том числе с непереносимостью статинов [20–22].

В Российской Федерации одобрены к применению инъекционные препараты эволокумаб (140 мг) и алирокумаб (75 и 150 мг) в шприце-ручке. Препараты вводятся подкожно два раза в месяц.

Ингибиторы PCSK9 при добавлении к терапии статинами снижают уровень ЛПНП на 54–74% в сравнении с плацебо и 26–46% в сравнении с эзетимибом [23].

Крупный метаанализ девяти рандомизированных контролируемых исследований с использованием Medline, Embase показал, что терапия ингибиторами PCSK9 на фоне лечения статинами может снизить риск общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с исходным уровнем ЛПНП ≥ 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) [19]. Эти результаты подтверждают рекомендацию по применению ингибиторов PCSK9 в качестве резервного препарата для пациентов из группы высокого риска с остаточным высоким уровнем ЛПНП.

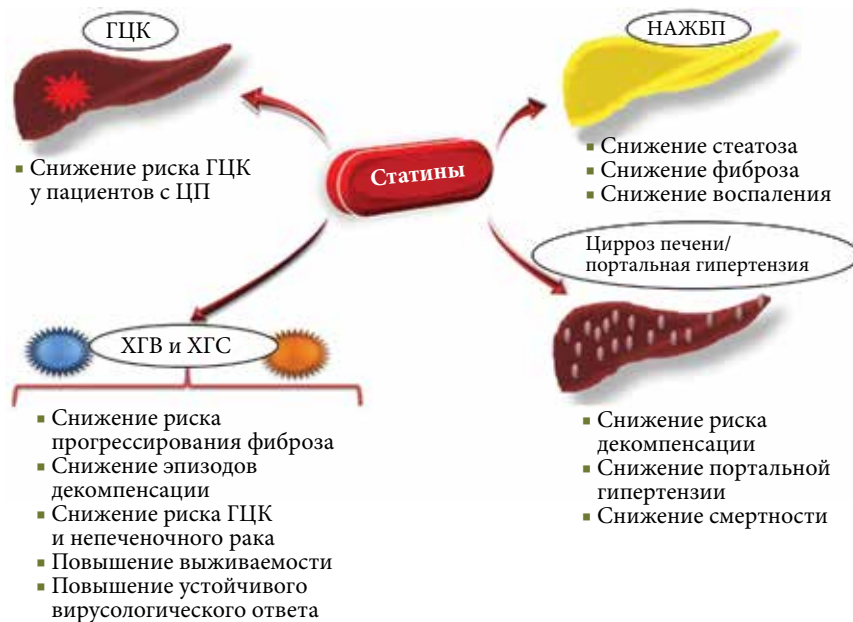
Частота нежелательных явлений была сходной для ингибиторов PCSK9 по сравнению с плацебо или эзетимибом [24].

По данным метаанализа восьми рандомизированных клинических исследований (РКИ), среди пациентов, не получавших статинов, использование ингибиторов PCSK9 ассоциировалось с более низкими уровнями ЛПНП по сравнению с терапией эзетимибом [25].

Таким образом, ингибиторы PCSK9 доказали эффективность и безопасность и рекомендованы к применению у пациентов с высоким и очень высоким риском ССЗ, лиц с субоптимальным ответом на статины, непереносимостью статинов и семейной гиперхолестеринемией.

Статины и гепатотоксичность

Данные о том, связана ли терапия статинами (и в какой степени) с повышенным риском гепатотоксичности, остаются предметом споров. Механизмы гепатотоксичности статинов не до конца ясны. Предполагается, что они вызывают активацию кас-



Преимущества использования статинов при хронических заболеваниях печени за счет плейотропных свойств (приводится по [71])

паз, запускают апоптоз культивируемых гепатоцитов человека; снижают уровень CoQ10 и вызывают индукцию окислительного стресса в печени [26, 27]. Предполагается также, что дисбаланс окислительного стресса и нарушение метаболизма статинов являются частичными механизмами токсичности, индуцированной статинами [28].

Повышение уровня аминотрансфераз до трех верхних границ нормы (ВГН) возникает у 3% пациентов, более чем в три раза – у 1% пациентов, получавших лечение, но клинически выраженное идиосинкразическое лекарственное повреждение печени (ИЛПП) встречается крайне редко [12, 29], риск серьезной гепатотоксичности составляет $\approx 0,001\%$ [9].

В одном из последних крупных обзоров по ИЛПП, вызванному различными препаратами, анализировали взаимосвязь между ИЛПП и печеночными путями метаболизма лекарственных препаратов (ЛП). Оказалось, что большинство ЛП (61,1%), участвующих в возникновении ИЛПП, метаболизируются через ферментную систему цитохрома P450 (CYP450), при этом 49,6% ЛП метаболизируются через CYP3A4/5; 24,6% – CYP2C9, 13,2% – CYP2E1, 7,3% – CYP2C19, 3,5% – CYP1A2 и 1,8% – CYP2D6. Исследователи пришли к выводу, что препараты, индуцирующие ИЛПП, метаболизируются конкретными изоформами CYP450 [30].

Большая часть статинов метаболизируется через CYP450; аторвастатин, симвастатин, ловастатин – через изофермент CYP3A4, розувастатин – через CYP2C9, а метаболизм правастатина не зависит от пути CYP450. CYP3A4 участвует в метаболизме большого количества ЛП, метаболизм многих из которых связан с ферментом сильнее, чем метаболизм

статинов. Препарат, сродство которого к СУР3А4 больше, чем у статина, блокирует связывание статина и ингибирует его метаболизм. Соответственно одновременное применение ЛП, которые также связываются с этим ферментом, и СУР3А4-зависимого статина может привести к снижению метаболизма статина и увеличению риска токсичности, связанной со статинами.

Систематический обзор и результаты метаанализа (поиск в Pubmed Central, Scopus, Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований, ClinicalTrials.gov и в материалах крупных конгрессов до 10 апреля 2017 г.) показывают взаимосвязь между использованием статинов и возникновением гипертрансаминаземии и являются наиболее полным обзором безопасности всех статинов для печени с 1990 г. [31]:

- 1) независимо от клинической значимости при лечении статинами наблюдается повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови по сравнению с плацебо;
- 2) высокие дозы аторвастатина, розувастатина и ловастатина связаны со значительным увеличением вероятности развития гипертрансаминаземии по сравнению с плацебо;
- 3) все проанализированные статины при использовании в низких дозах показали аналогичный и незначительный риск по сравнению с плацебо.

Результаты данного метаанализа продемонстрировали, что повышение уровня печеночных ферментов не является однородным феноменом классового эффекта, а зависит от типа и дозы статина: различные типы и дозы статинов обладают неодинаковой способностью вызывать повышение трансаминаз. Клинический фенотип поражения печени также широко варьировал, но в целом его можно разделить на гепатоцеллюлярный и холестатический.

Эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) проанализировали постмаркетинговые данные по оценке риска клинически серьезной гепатотоксичности, связанной со статинами. Количество сообщений о серьезных повреждениях печени в базе данных системы нежелательных явлений оказалось чрезвычайно низким (частота сообщений ≤ 2 на 1 млн пациенто-лет). Серьезные повреждения печени редки и непредсказуемы, то есть носят идиосинкразический характер. Самая важная особенность ИЛПП – непредсказуемость. Среди десяти ведущих ЛП, вызывающих ИЛПП, аторвастатин и симвастатин занимают третье и шестое место [32].

Из-за непредсказуемости ИЛПП регулярный и постоянный мониторинг аланинаминотрансферазы (АЛТ), по-видимому, не позволяет выявить серьезное лекарственное повреждение печени. Эксперты FDA рекомендуют проводить тесты на трансаминазы перед началом терапии статинами, далее – по клиническим показаниям. Повышение уровня транса-

миназ (от легкого до умеренного) не увеличивает риск гепатотоксичности, обусловленной статинами, а следовательно, не считается противопоказанием для терапии до тех пор, пока не появятся дополнительные серьезные признаки повреждения печени: повышение уровня билирубина, удлинение протромбинового времени, снижение альбумина и т.д. [33].

Экспертная группа в области гепатологии Национальной липидной ассоциации США (NLA) в 2014 г. опубликовала свои выводы по определенным вопросам. Необратимое повреждение печени, вызванное статинами, является исключительно редким и, вероятно, идиосинкразическим по своей природе. Бессимптомное повышение уровня трансаминаз не является показанием для прекращения терапии статинами. Прежде всего рекомендуется исключить другие причины поражения печени, такие как вирусный гепатит, применение других ЛП, употребление алкоголя. Рутинный мониторинг ферментов печени не подтверждается имеющимися доказательствами, поэтому проводить его не следует [34].

Согласно рекомендациям европейских специалистов по лекарственному повреждению печени и FDA, основанием к отмене ЛП является [35, 36]:

- ✓ АЛТ/аспартатаминотрансфераза (АСТ) более восьми ВГН хотя бы в одном анализе;
- ✓ АЛТ/АСТ более пяти ВГН на протяжении более двух недель;
- ✓ АЛТ/АСТ более трех ВГН в сочетании с общим билирубином более двух ВГН или международным нормализованным отношением (МНО) более полутора;
- ✓ АЛТ/АСТ более трех ВГН сочетании с клиническими признаками поражения печени (слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, желтуха, лихорадка, сыпь и/или эозинофилия $> 5\%$).

При холестатическом типе ЛПП:

- увеличение билирубина более трех ВГН;
- удлинение протромбинового времени и МНО более полутора ВГН.

В клинических российских рекомендациях по мониторингу печеночных ферментов [3] указано, что контроль ферментов печени (АЛТ) следует проводить с определенной периодичностью:

- до лечения;
- через 8–12 недель после начала терапии или увеличения дозы препарата;
- рутинный контроль АЛТ не рекомендуется во время лечения статинами, за исключением случаев наличия ХЗП.

При повышении АЛТ применяются следующие рекомендации:

- если АЛТ менее трех ВГН, необходимо продолжать терапию, с повторным контролем АЛТ через 4–6 недель;
- если АЛТ более трех ВГН, необходимо прекратить терапию или уменьшить дозу; повторить анализ в течение 4–6 недель. В случае нормали-

зации ферментов с осторожностью повторно начать терапию;

- если АЛТ остается повышенной, терапию не продолжат, необходимо выявить другие причины.

Плейотропные свойства статинов

Помимо холестерин-снижающих свойств статины обладают холестерин-независимыми плейотропными эффектами, которые не опосредуются ингибированием HMG-CoA-редуктазы: улучшение эндотелиальной дисфункции, повышение биодоступности оксида азота, уменьшение окислительного стресса и воспаления, повышение стабильности атеросклеротических бляшек, снижение активности тромбоцитов, ингибирование тромбоза, иммуномодулирующие эффекты, а также возможные противоопухолевые свойства [37–42]. Однако клиническая значимость установлена не для всех эффектов. Так, большинство доклинических и наблюдательных исследований поддерживают использование статинов для профилактики рака, но результаты рандомизированных и фармакоэпидемиологических исследований с использованием целевого дизайна исследования менее убедительны для большинства типов опухолей [37].

Наблюдательные исследования показывают, что статины оказывают антифибротическое действие, возможно, за счет предотвращения синусоидального микротромбоза в печени, снижения частоты инфекций и риска гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) при циррозе печени (ЦП), особенно у пациентов с хроническим гепатитом В и С. Данные рандомизированных контролируемых исследований подтвердили, что статины снижают градиент давления в воротной вене, предотвращают повторное кровотечение и улучшают выживаемость пациентов после кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода [43].

Величина и предикторы этих эффектов остаются неясными. Метаанализ 25 исследований демонстрирует положительный химиопрофилактический эффект статинов: снижение частоты ГЦК на 27% [44]. Этот эффект зависит от дозы и более выражен у липофильных статинов.

Есть данные, что статины цитотоксичны по отношению к клеткам холангиокарциномы (ХКЦ): подавляют деление клеток и вызывают апоптоз. В исследовании по типу «случай – контроль» (n = 394) статины снижали риск внепеченочной ХКЦ и улучшали выживаемость пациентов с дистальной ХКЦ [45].

Нестатиновые препараты и гепатотоксичность

Эзетимиб не метаболизируется ферментной системой CYP450 и не взаимодействует с ингибиторами CYP3A4. После абсорбции происходит глюкуронидация эзетимиба с образованием активного метаболита, который подвергается энтерогепатической рециркуляции. Коррекция дозы не требуется при нарушении функции почек, но препарат не реко-

мендуется пациентам с умеренным и тяжелым нарушением функции печени.

Данные клинических исследований показывают, что частота бессимптомных повышенных уровней трансаминаз (ВГН ≥ 3) составляет 0,7% [46].

Из-за редкости развития ЛПП конкретных рекомендаций по мониторингу функции печени при терапии эзетимибом нет. Уровни трансаминаз могут немного повышаться при использовании комбинации «эзетимиб + симвастатин» в сравнении с монотерапией симвастатином [47].

Систематический обзор и метаанализ РКИ, сравнивающих алирокумаб или эволокумаб с плацебо, показал, что применение ингибиторов PCSK9 не связано с риском повышения ферментов печени (p = 0,34) по сравнению с контрольной группой [48].

Дислипидемия и хронические заболевания печени

Поскольку печень играет главную роль в метаболизме липидов, заболевания печени могут влиять на синтез липопротеинов и липогенез в печени. Дислипидемия нередко встречается у пациентов с ХЗП и значительно варьируется в зависимости от этиологии, которая может быть основным фактором, определяющим характер и распространенность дислипидемии у данной категории больных [49, 50].

Статины из-за наличия широкого спектра плейотропных эффектов становятся потенциально привлекательным вариантом лечения пациентов с ХЗП. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается печеночным проявлением МС. Значительное увеличение подкожного и висцерального жира наряду с дислипидемией у большинства пациентов тесно связано с избыточным накоплением жира в печени – стеатозом. У некоторых больных стеатоз и ряд других факторов запускают воспалительную реакцию и приводят к неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ), который в свою очередь может прогрессировать до ЦП. Помимо заболеваемости и смертности, связанных с НАЖБП, наличие таковой является значимым и независимым фактором риска ССО [51]. Пациентам с НАЖБП показаны статины, которые снижают биохимическую и гистологическую активность и уменьшают степень стеатоза [52–54].

В многоцентровом когортном исследовании (n = 1201) оценивали взаимосвязь между использованием статинов, генетическими факторами и повреждением печени. Применение статинов ассоциировалось с защитой от стеатоза, НАСГ и фиброза печени. Протективный эффект был более выраженным у лиц, не несущих аллель I148M PNPLA3 [55]. В настоящее время пациентам с НАСГ статины рекомендуются для снижения ССЗ, ССО и связанной с ними смертности [6, 56].

Хронический гепатит С (ХГС) может быть предиктором атеросклероза и теоретически показанием для терапии статинами. Для проникновения в гепатоциты вируса гепатита С (ВГС) нуждается в рецепторах

ЛПНП, ЛПОНП [57]. То есть стеатоз ассоциирован с ВГС не случайно. Стеатоз при ХГС возникает на фоне множественных метаболических нарушений (гиперурикемия, обратимая гипохолестеринемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, увеличение висцеральной жировой ткани), совокупно именуемых дисметаболическим синдромом, связанным с гепатитом С, который может влиять на естественное течение ХГС [58]. Пациенты с ХГС часто имеют гипохолестеринемия, которая обратно пропорциональна степени стеатоза, полностью обратима после эрадикации вируса [58, 59]. Крупные ретроспективные наблюдательные исследования продемонстрировали снижение риска прогрессирования фиброза печени, декомпенсации, ГЦК и смертности у пациентов с ХГС, принимающих статины [60].

Вирус гепатита В не влияет на риск сердечно-сосудистых осложнений [61] и не ассоциируется с МС, подобно ВГС. Однако применение статинов у пациентов с хроническим гепатитом В при наличии показаний связано со снижением не только риска ГЦК, но и риска некоторых других видов непеченочного рака [62, 63]. Многочисленные данные, которые подтверждали бы, что дислипидемии представляют собой дополнительный фактор риска ССЗ при алкогольной болезни печени (АБП), не получено [64]. Наличие ССЗ при АБП, по-видимому, в значительной степени зависит от фактического количества употребляемого алкоголя.

Заболевания печени с вторичной гиперлипидемией

Вторичная гиперхолестеринемия типична для холестатических болезней печени, прежде всего для первичного билиарного холангита (ПБХ). Обычная вторичная гиперхолестеринемия не повышает риск ССО и не требует лечения, если сопутствующие сердечно-сосудистые факторы риска отсутствуют. Эти данные объясняются повышенным уровнем липопротеина X, который нельзя отличить от ЛПНП с помощью стандартных лабораторных тестов, но они не вызывают риска развития атеросклероза и ССО [65].

В ряде случаев гиперхолестеринемия может быть клинически значима: по данным некоторых исследователей, около 12% больных ПБХ умирают от ССО, что делает проблему коррекции актуальной [66].

При гиперхолестеринемии у пациентов с ПБХ и метаболическим синдромом (высокий уровень ХС, низкий – ЛПВП, высокий – ЛПНП) рекомендуется рассмотреть возможность снижения уровня ХС в каждом конкретном случае. При наличии факторов риска прогрессирования ССО гиполипидемическая терапия (в том числе статиновая) не противопоказана пациентам на стадии компенсации заболевания [67].

Прогрессирование заболевания печени до цирроза изменяет липидный профиль, хотя этиологические особенности остаются [68].

Как показывает ряд исследований, уровни ХС и ЛПНП у пациентов с ХЗП на стадии ЦП обычно значительно ниже по сравнению с пациентами без цирроза (при любой этиологии). При этом у данной категории больных сопутствующие ССЗ более распространены: артериальная гипертензия присутствовала у 26,6% пациентов без ХЗП и 55,4% с ХЗП ($p < 0,001$); СД2 – у 8,1% без ХЗП и 25,6% с ХЗП ($p < 0,001$) [69].

У пациентов с ХЗП на стадии ЦП при «улучшении» дислипидемии необходима систематическая оценка ССО.

При использовании статинов у пациентов на стадии компенсации ЦП необходимо проводить динамический контроль не только АЛТ и АСТ, но и креатинфосфокиназы (КФК), так как известно, что статины повышают риск рабдомиолиза [70].

При остром гепатите и декомпенсированном ЦП прием статинов не показан или его следует прекратить. Для подтверждения пользы статинов у пациентов с ХЗП необходимы дальнейшие проспективные и рандомизированные клинические исследования.

С учетом установленного влияния статинов на снижение рисков ССО и увеличения частоты назначения комбинированных схем пациентам с ХЗП крайне важно оценивать потенциальные риски для печени. Это в конечном итоге позволит врачам правильно подбирать схемы лечения.

Выводы

1. Коррекция дислипидемии является важным направлением в лечении ССЗ и профилактике осложнений.
2. Статины остаются краеугольным камнем в терапии дислипидемии.
3. Истинная гепатотоксичность и ИЛПП встречаются редко и непредсказуемы.
4. Регулярный мониторинг функции печени во время терапии статинами в отсутствие ХЗП не проводится.
5. Пациенты с ХЗП могут иметь нарушения липидного статуса и риски развития ССЗ и их осложнений.
6. ХЗП не следует рассматривать как противопоказание к терапии статинами при наличии факторов риска развития ССО.
7. Пациентам с НАЖБП, ХГС, ПБХ на стадии компенсации, при наличии ССЗ и их осложнений рекомендуется рассмотреть гиполипидемическую терапию и в отсутствие противопоказаний назначить препараты.
8. Пациентам с компенсированным ЦП статины не противопоказаны, их рекомендуется назначать с осторожностью: в низких дозах, с частым контролем уровня трансаминаз, билирубина, КФК для своевременного выявления нежелательных явлений.
9. Для каждого пациента с ХЗП решение о назначении статинов и других видов гиполипидемической терапии должно основываться на индивидуальной оценке рисков и преимуществ. ●

Литература

1. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2021 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2021. Vol. 143. № 8. P. 254–743.
2. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38. № 32. P. 2459–2472.
3. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) // *Евразийский кардиологический журнал*. 2020. № 2. С. 6–29.
4. Tomkin G.H., Owens D. LDL as a cause of atherosclerosis // *Open Atheroscler. Thromb. J.* 2012. Vol. 5. P. 13–21.
5. Silverman M.G., Ference B.A., Im K. et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2016. Vol. 316. № 12. P. 1289–1297.
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41. № 1. P. 111–188.
7. Carr S.S., Hooper A.J., Sullivan D.R., Burnett J.R. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment // *Pathology*. 2019. Vol. 51. № 2. P. 148–154.
8. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on clinical practice guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 74. № 10. P. 1376–1414.
9. Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A. et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019. Vol. 39. № 2. P. 38–81.
10. Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // *Lancet*. 2012. Vol. 380. № 9841. P. 581–590.
11. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. 2010. Vol. 376. № 9753. P. 1670–1681.
12. Collins R., Reith C., Emberson J. et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy // *Lancet*. 2016. Vol. 388. № 10059. P. 2532–2561.
13. Yebo H.G., Aschmann H.E., Kaufmann M., Puhon M.A. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants // *Am. Heart. J.* 2019. Vol. 210. P. 18–28.
14. Masana L., Pedro-Botet J., Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the "high-intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy"? // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 240. № 1. P. 161–162.
15. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 73. № 24. P. 3168–3209.
16. Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P. et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials // *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 223. № 2. P. 251–261.
17. Zhan S., Tang M., Liu F. et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 11. № 11.
18. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. IMPROVE-IT investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 25. P. 2387–2397.
19. Khan S.U., Riaz H., Rahman H. et al. Association of baseline LDL-C with total and cardiovascular mortality in patients using proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Lipidol.* 2019. Vol. 13. № 4. P. 538–549.
20. Bergeron N., Phan B.A., Ding Y. et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk // *Circulation*. 2015. Vol. 132. № 17. P. 1648–1666.
21. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Park J.-G. et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial // *Lancet*. 2017. Vol. 390. № 10106. P. 1962–1971.
22. Cegla J., Neely R.D.G., France M. et al. HEART UK Medical, Scientific and Research Committee. HEART UK consensus statement on lipoprotein(a): a call to action // *Atherosclerosis*. 2019. Vol. 291. P. 62–70.
23. Murphy S.A., Pedersen T.R., Gaciong Z.A. et al. Effect of the PCSK9 inhibitor evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a prespecified analysis from the FOURIER trial // *JAMA Cardiol.* 2019. Vol. 4. № 7. P. 613–619.

24. Toth P.P., Worthy G., Gandra S.R. *et al.* Systematic review and network meta-analysis on the efficacy of evolocumab and other therapies for the management of lipid levels in hyperlipidemia // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6. № 10. e005367.
25. Benhuri B., Ueyama H., Takagi H. *et al.* PCSK9 inhibitors and ezetimibe monotherapy in patients not receiving statins: a meta-analysis of randomized trials // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021. Vol. 19. № 4. P. 390–397.
26. Beltowski J., Wójcicka G., Jamroz-Wiśniewska A. *et al.* Adverse effects of statins – mechanisms and consequences // *Curr. Drug Saf.* 2009. Vol. 4. № 3. P. 209–228.
27. Allen R.M., Marquart T.J., Albert C.J. *et al.* miR-33 controls the expression of biliary transporters, and mediates statin- and diet-induced hepatotoxicity // *EMBO Mol. Med.* 2012. Vol. 4. № 9. P. 882–895.
28. Liu A., Wu Q., Guo J. *et al.* Statins: adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions // *Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 195. P. 54–84.
29. Russo M.W., Hoofnagle J.H., Gu J. *et al.* Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network // *Hepatology.* 2014. Vol. 6. № 2. P. 445–771.
30. Teschke R., Danan G. Idiosyncratic drug induced liver injury, cytochrome P450, metabolic risk factors and lipophilicity: highlights and controversies // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. № 7. P. 3441.
31. Villani R., Navarese E.P., Cavallone F. *et al.* Risk of statin-induced hypertransaminasemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes.* 2019. Vol. 3. № 2. P. 131–140.
32. Teschke R. Top-ranking drugs out of 3312 drug-induced liver injury cases evaluated by the Roussel uclaf causality assessment method // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018. Vol. 14. № 11. P. 1169–1187.
33. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs // <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>.
34. Bays H., Cohen D.E., Chalasani N., Harrison S.A. An assessment by the statin liver safety task force: 2014 update // *J. Clin. Lipidol.* 2014. Vol. 8. № 3. P. 47–57.
35. Marrone G., Vaccaro F.G., Biolato M. *et al.* Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 21. № 1. P. 122–134.
36. Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). July 2009. Drug Safety. <https://www.fda.gov/media/116737/download>
37. Joharatnam-Hogan N., Alexandre L., Yarmolinsky J. *et al.* Statins as potential chemoprevention or therapeutic agents in cancer: a model for evaluating repurposed drugs // *Curr. Oncol. Rep.* 2021. Vol. 23. № 3. P. 29.
38. Liu P.Y., Liu Y.W., Lin L.J. *et al.* Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation // *Circulation.* 2009. Vol. 119. № 1. P. 131–138.
39. Montecucco F., Burger F., Pelli G. *et al.* Statins inhibit C-reactive protein-induced chemokine secretion, ICAM-1 upregulation and chemotaxis in adherent human monocytes // *Rheumatology.* 2009. Vol. 48. № 3. P. 233–242.
40. Chow S.C. Immunomodulation by statins: mechanisms and potential impact on autoimmune diseases // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2009. Vol. 57. P. 243–251.
41. Antoniadou C., Channon K.M. Statins: pleiotropic regulators of cardiovascular redox state // *Antioxid. Redox Signal.* 2014. Vol. 20. № 8. P. 1195–1197.
42. Jasińska M., Owczarek J., Orszulak-Michalak D. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects // *Pharmacol. Rep.* 2007. Vol. 59. № 5. P. 483–499.
43. Janicko M., Drazilova S., Pella D. *et al.* Pleiotropic effects of statins in the diseases of the liver // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22. № 27. P. 6201–6213.
44. Facciorusso A., Abd El Aziz M.A., Singh S. *et al.* Statin use decreases the incidence of hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12. № 4. P. 874.
45. Lavu S., Terneau T.M., Harmsen W.S. *et al.* Effect of statins on the risk of extrahepatic cholangiocarcinoma // *Hepatology.* 2020. Vol. 72. № 4. P. 1298–1309.
46. Ouchi Y., Sasaki J., Arai H. *et al.* Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial // *Circulation.* 2019. Vol. 140. № 12. P. 992–1003.
47. Hou R., Goldberg A.C. Lowering low-density lipoprotein cholesterol: statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, and combinations: comparative efficacy and safety // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2009. Vol. 38. № 1. P. 79–97.
48. Guedeney P., Gustino G., Sorrentino S. *et al.* Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. Heart J.* 2019. ehz430.
49. Lonardo A., Adinolfi L.E., Loria P. *et al.* Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease // *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 2004. Vol. 126. № 2. P. 586–597.
50. Wu T., Zheng X., Yang M. *et al.* Serum lipid alterations identified in chronic hepatitis B, hepatitis B virus-associated cirrhosis and carcinoma patients // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 42710.
51. Kunutsor S.K., Apekey T.A., Khan H. Liver enzymes and risk of cardiovascular disease in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 236. № 1. P. 7–17.
52. Athyros V.G., Boutari C., Stavropoulos K. *et al.* Statins: an under-appreciated asset for the prevention and the treatment of NAFLD or NASH and the related cardiovascular risk // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2018. Vol. 16. № 3. P. 246–253.

53. Foster T., Budoff M.J., Saab S. et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. № 1. P. 71–77.
54. de Keyser C.E., Koehler E.M., Schouten J.N. et al. Statin therapy is associated with a reduced risk of non-alcoholic fatty liver in overweight individuals // Dig. Liver Dis. 2014. Vol. 46. № 8. P. 720–725.
55. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V. et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals // J. Hepatol. 2015. Vol. 63. № 3. P. 705–712.
56. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. 2018. Vol. 67. № 1. P. 328–357.
57. Yamamoto S., Fukuhara T., Ono C. et al. Lipoprotein receptors redundantly participate in entry of hepatitis C virus // PLoS Pathog. 2016. Vol. 12. № 5. e1005610.
58. Lonardo A., Adinolfi L.E., Restivo L. et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 23. P. 7089–7103.
59. Fernández-Rodríguez C.M., López-Serrano P., Alonso S. et al. Long-term reversal of hypocholesterolaemia in patients with chronic hepatitis C is related to sustained viral response and viral genotype // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 24. № 3. P. 507–512.
60. Mohanty A., Tate J.P., Garcia-Tsao G. Statins are associated with a decreased risk of decompensation and death in veterans with hepatitis C-related compensated cirrhosis // Gastroenterology. 2016. Vol. 150. № 2. P. 430–440.
61. Wang C.H., Chen C.J., Lee M.H. et al. Chronic hepatitis B infection and risk of atherosclerosis-related mortality: a 17-year follow-up study based on 22,472 residents in Taiwan // Atherosclerosis. 2010. Vol. 211. № 2. P. 624–629.
62. Huang Y.W., Hsieh A.C., Yang S.S. Statins and the risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis B patients // Am. J. Gastroenterol. 2016. Vol. 111. № 11. P. 1655–1656.
63. Chen C.I., Kuan C.F., Fang Y.A. et al. Cancer risk in HBV patients with statin and metformin use: a population-based cohort study // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94. № 6. e462.
64. Brinton E.A. Effects of ethanol intake on lipoproteins and atherosclerosis // Curr. Opin. Lipidol. 2010. Vol. 21. № 4. P. 346–351.
65. González Yovera J.G., Concepción-Zavaleta M.J., Moreno Marreros D.M., Armas Flórez C.D. Statins in liver cirrhosis in a developing country: benefits outweigh the risk? // Expert Opin. Drug Saf. 2020. Vol. 19. № 12. P. 1651–1652.
66. Sorokin A., Brown J.L., Thompson P.D. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review // Atherosclerosis. 2007. Vol. 194. № 2. P. 293–299.
67. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis // J. Hepatol. 2017. Vol. 67. № 1. P. 145–172.
68. Loria P., Marchesini G., Nascimbeni F. et al. Cardiovascular risk, lipidemic phenotype and steatosis. A comparative analysis of cirrhotic and non-cirrhotic liver disease due to varying etiology // Atherosclerosis. 2014. Vol. 232. № 1. P. 99–109.
69. Unger L.W., Forstner B., Schnegglberger S. et al. Patterns and prevalence of dyslipidemia in patients with different etiologies of chronic liver disease // Wien. Klin. Wochenschr. 2019. Vol. 131. № 17–18. P. 395–403.
70. Weersink R.A., Drenth J.P., Borgsteede S.D. Altered pharmacokinetics of statins explain increased risk of rhabdomyolysis in advanced cirrhosis // Gastroenterology. 2016. Vol. 151. № 5. P. 1036.
71. Kasia C., Scaglione S.J. Patients With Chronic Liver Disease/Cirrhosis Should Not Take Statin Medications // Clin Liver Dis (Hoboken). 2019. Vol. 13. № 4. P. 106–110.

Hypolipidemic Therapy in Patients with Chronic Liver Diseases: What Should a Gastroenterologist Know

Yu.G. Sandler PhD, E.V. Vinnitskaya PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Yuliya G. Sandler, sandlerjulia2012@gmail.com

Dyslipidemia is one of the main risk factors for the development of cardiovascular diseases (CVD), which remain the leading cause of death worldwide. Lipid level control is the most effective strategy for the prevention of CVD and its complications (CVC). Statins are the first-line drugs of hypolipidemic therapy. Dyslipidemia is often found in patients with chronic liver diseases (CLD). From a clinical point of view, a number of CLD have an increased risk of CVD. Due to insufficient awareness of doctors about the possibilities of using statin and non-statin lipid-lowering therapy in patients with CLD, the possibility of treating CVD and reducing the risk of CVC in this category of patients is often missed.

The purpose of the review is to study modern approaches to lipid-lowering therapy (statin and non-statin) in patients with CVD of various etiologies, including at the stage of liver cirrhosis (LC).

Conclusion. CLD should not be considered as a contraindication to the use of statins and other lipid-lowering drugs. Pleiotropic effects of statins, in addition to hypolipidemic action, create new prospects for their use in patients with CLD. Hypolipidemic therapy is recommended for patients with CLD (including at the stage of compensated LC), if they have dyslipidemia and an increased risk of CVD. It is important to compare the benefits and risks of prescribing statins in patients with CLD.

Key words: dyslipidemia, statins, ezetimibe, PCSK-9 inhibitors, chronic liver diseases