

ОБОСНОВАНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ОТЕЧЕСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ: ПРЕВРАЩЕНИЕ ПЕШКИ В ФЕРЗЯ

С.Н. Бельдиев, О.А. Лаздин, И.В. Егорова, Д.Ю. Платонов

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

В последние годы опубликован ряд отечественных клинических рекомендаций, в которых в качестве аргумента приводятся результаты исследований, продемонстрировавших гипOLIпидемическую эффективность урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с первичными дислипидемиями и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В настоящей работе представлен анализ особенностей этих исследований, свидетельствующий об их низком методологическом качестве.

***Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, статины, дислипидемия, высокий сердечно-сосудистый риск, неалкогольная жировая болезнь печени.*

Введение

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильная желчная кислота, препараты которой широко используются в клинической практике для лечения ряда заболеваний печени, желчевыводящих путей и других органов пищеварения [1]. В 90-е годы в плацебо-контролируемых исследованиях показано, что у больных с первичным билиарным циррозом прием УДХК в дозах 13-15 мг/кг/сут сопровождается улучшением липидного спектра крови в виде снижения общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [2-3]. Тогда же было высказано предположение, что УДХК способна оказывать благоприятное влияние на липидный профиль не только при холестатических поражениях печени, но и при дислипидемиях в целом, включая первичные дислипидемии [4]. В последующем, однако, это предположение не подтвердилось. В многоцентровом американо-канадском рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы on-line в августе 2008 г., установлено, что у лиц с первичной гиперхолестеринемией прием УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут не имеет преимуществ перед плацебо по влиянию на липидные показатели [5]. За период с августа 2008 г. вышел в свет ряд отечественных клинических рекомендаций, в которых отстаивается тезис о гипOLIпидемической эффективности УДХК не только при холестатических

заболеваниях печени, но и при иных ее поражениях, например, при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также при повышении активности трансаминаз на фоне терапии статинами. При этом в рекомендациях никак не упоминаются результаты американско-канадского исследования. В этой связи представляется целесообразным подробно рассмотреть, на какие исследования опираются авторы отечественных клинических рекомендаций.

«Каталонское начало»

В 2009 г. опубликованы российские «Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр)» [6]. В отличие от предыдущих версий, в IV-й пересмотр включен подраздел «Комбинированная терапия статинами и УДХК у пациентов с гиперхолестеринемией и хроническими заболеваниями печени», в котором отмечается следующее.

«Данные многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по применению УДХК у больных с первичной и вторичной дислипидемиями подтвердили хорошую переносимость и безопасность комбинированной терапии. При комбинированной терапии симвастатином 20 мг/сут и УДХК 300 мг/сут в течение 4 месяцев, по сравнению с монотерапией симвастатином в дозе 40 мг/сут, было достигнуто более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП ($118,8 \pm 8,6$ мг/дл и $154,8 \pm 12,2$ мг/дл соответственно; $p=0,0034$). Сходные данные по снижению уровня ХС ЛПНП были получены в этом же исследовании в группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут и УДХК в дозе 300 мг/сут, по сравнению с монотерапией аторвастатином в дозе 40 мг/сут ($94,6 \pm 6,1$ мг/дл и $138,7 \pm 9,0$ мг/дл соответственно, $p=0,0037$). Исследования, в которых изучалась комбинированная терапия статинами с УДХК, немногочисленны, поэтому данные, полученные в них, не могут быть экстраполированы на всех больных с первичной гиперхолестеринемией. Вместе с тем, вполне оправдано добавлять УДХК к терапии статинами у больных с хроническими заболеваниями печени» [6].

В процитированном фрагменте обращают внимание две особенности. Во-первых, данные о влиянии терапии на ХС ЛПНП помещены сразу вслед за фразой о многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. В результате создается впечатление, что эти данные получены в одном из таких исследований и поэтому заслуживают доверия. Во-вторых, преимущества комбинированной терапии статинами и УДХК выглядят весьма значительными: достигнутый при ее проведении уровень ХС ЛПНП в среднем на 40 мг/дл (≈ 1 ммоль/л) ниже, чем при монотерапии удвоенными дозами

статинов. При этом столь заметный прирост эффективности получен за счет применения УДХК по 300 мг/сут, т.е. в дозе, которая в несколько раз меньше, чем стандартная терапевтическая (13-15 мг/кг/сут).

Ключи к разгадке феноменальной эффективности УДХК обнаруживаются при непосредственном обращении к статье с результатами исследования, опубликованной в 2004 г. в испанском журнале «Revista clinica Espanola» [7]. Выясняется, что исследование – не многоцентровое: выполнено автором статьи на базе больницы Святого Креста и Святого Павла (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), г. Барселона, Каталония. Объем и продолжительность исследования невелики: 48 амбулаторных пациентов с первичной или семейной гиперхолестеринемией, у которых предшествующая терапия статинами была недостаточно эффективной, получали в течение 4 месяцев либо прежнюю дозу статина в сочетании с УДХК либо удвоенную дозу статина. Плацебо-контроль и слепой метод в исследовании не применялись. Исследование заявлено как рандомизированное, однако процедура рандомизации не описана. Автор утверждает, что между группами комбинированной терапии и монотерапии исходно не было значимых различий в уровне ХС ЛПНП и других липидных показателей, но подтверждающих сведений не приводит. Между тем, в статье сообщается, что в группах «аторвастатин 20 мг + УДХК 300 мг» и «аторвастатин 40 мг» за 4 месяца лечения ХС ЛПНП снизился примерно в равной степени, из чего следует, что преимущество комбинированной терапии в 1 ммоль/л, выявленное в конце исследования, существовало уже на момент его начала. Наконец, в резюме статьи в разделе «Результаты» содержится загадочная фраза о том, что «добавление аторвастатина 20 мг/сут к УДХК 300 мг/сут было более эффективным, чем монотерапия аторвастатином 40 мг/сут, для снижения уровня ХС ЛПНП после 4 месяцев лечения» [7]. Поскольку говорится о добавлении статина к УДХК, а не наоборот, остается неясным, что к чему добавлял автор и насколько тщательно соблюдался протокол исследования.

Очевидно, что методологическое качество каталонского исследования низкое, поэтому неудивительно, что в зарубежных работах оно было процитировано только однажды. В уже упомянутой статье с результатами американо-канадского исследования в разделе «Обсуждение» отмечается, что в литературе сообщалось о синергическом влиянии статинов и УДХК на ХС ЛПНП, и вслед за этим приводится ссылка на каталонское исследование [5]. Однако тут же подчеркивается, что эти данные не нашли подтверждения в другом исследовании и приводится ссылка на работу, выполненную в Италии [5]. Примечательно, что итальянское исследование, не выявившее у лиц с

первичной гиперхолестеринемией преимуществ от добавления УДХК к статину, в отличие от каталонского, имело более высокое методологическое качество (двойное слепое, плацебо-контролируемое с перекрестным дизайном) [8], но, несмотря на это, в российских рекомендациях оно не упоминается. Примечательно также, что каталонское исследование, несмотря на свои очевидные недостатки, долгие годы многократно цитировалось в отечественных публикациях, получив в итоге ироничный эпитет «незабываемое» [9].

«Русская партия»

В 2012 г. на смену рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена IV-го пересмотра пришли обновленные рекомендации V-го пересмотра, в которых уже нет упоминания об УДХК [10]. Однако всего через пару лет после этого, в 2014 г., информация о гиполипидемической эффективности УДХК появилась в методических рекомендациях для врачей амбулаторно-поликлинических учреждений «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» [11]. Согласно методическим рекомендациям, прием УДХК по 15 мг/кг/сут курсами по 3-6 месяцев показан пациентам с ишемической болезнью сердца (стенокардией, постинфарктным кардиосклерозом, хирургическими и эндоваскулярными вмешательствами на коронарных артериях в анамнезе), а также лицам с высоким и очень высоким суммарным сердечно-сосудистым риском (по шкале SCORE), если активность аланиновой и/или аспарагиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови превышает верхнюю границу нормы (ВГН) [11].

В рекомендациях детально описана схема назначения УДХК как в виде монотерапии (при уровне трансаминаз >3 ВГН), так и в комбинации со статинами (при уровне трансаминаз от 1 до 3 ВГН). При этом приводится следующее обоснование: «По данным исследований по изучению влияния УДХК на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата урсосан, совместное применение статинов с УДХК приводит к более существенному снижению показателей общего ХС и ХС ЛПНП и сопровождается снижением уровня АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, что позволяет увеличить число пациентов, получающих статины» [11].

Хотя в процитированном отрывке говорится об «исследованиях» (во множественном числе), его содержание представляет собой краткое изложение результатов и выводов российского многоцентрового исследования РАКУРС,

подробные отчеты о котором трижды опубликованы в отечественных журналах в 2014-15 гг. [12-14]. Согласно опубликованным данным, в исследование РАКУРС включались пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующими заболеваниями печени (в основном с НАЖБП), желчного пузыря и/или желчевыводящих путей. Пациентам рекомендовался прием статинов в индивидуально подобранных дозах и УДХК. Отслеживание результатов лечения осуществлялось на протяжении 6 месяцев. Всего в исследование включено 262 участника, из которых 179 (68%) принимали УДХК (преимущественно по 500-1000 мг/сут), а 62 (32%), составившие контрольную группу – не принимали УДХК либо прекратили прием препарата к моменту завершения исследования. У принимавших УДХК общий ХС и ХС ЛПНП за 6 месяцев снизились в среднем на 1,47 и 1,98 ммоль/л, а у не принимавших или прекративших прием УДХК – на 0,95 и 1,50 ммоль/л соответственно. Таким образом, у принимавших УДХК, по сравнению с не принимавшими, наблюдалось дополнительное снижение общего ХС и ХС ЛПНП в среднем на 0,5 ммоль/л [12, 14].

На первый взгляд, результаты исследования РАКУРС представляются более достоверными, чем полученные в каталонском исследовании. Исследование РАКУРС, являясь многоцентровым, больше по числу включенных участников и по продолжительности, использованная в нем доза УДХК ближе к терапевтической, а достигнутый с ее помощью дополнительный гиполипидемический эффект сравнительно невелик и поэтому не вызывает настороженности. Однако при внимательном изучении публикаций с результатами исследования РАКУРС в одной из них можно обнаружить весьма любопытную деталь. Оказывается, что контрольная группа сформирована из «пациентов, не выполнявших назначения врача и не принимавших УДХК и статины» [13]. Естественно, что при таких условиях нет достаточных оснований приписывать более выраженный гиполипидемический эффект, наблюдавшийся в группе «статины + УДХК», действию именно УДХК. Не менее обоснованным представляется уже высказанное нами в одной из прежних публикаций предположение [15], что прием УДХК в исследовании РАКУРС был всего лишь маркером более высокой приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций, включая рекомендации по приему статинов, что и привело к дополнительному снижению общего ХС и ХС ЛПНП.

«Турецкий гамбит»

В 2016 г. опубликованы клинические рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [16]. В них полностью процитирована

схема назначения УДХК и статинов из методических рекомендаций по диспансерному наблюдению 2014 г., а для обоснования целесообразности применения УДХК у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и сопутствующей НАЖБП точно так же, как и в методических рекомендациях 2014 г., приведены результаты исследования РАКУРС. Кроме того, в рекомендациях 2016 г. появился новый аргумент в пользу назначения УДХК пациентам высокого сердечно-сосудистого риска: «Достоверное снижение инсулинорезистентности ($p < 0,001$), нормализация липидного профиля с повышением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП; $p = 0,037$) и уменьшением толщины комплекса интима-медиа коронарных артерий у пациентов с НАЖБП ($p < 0,001$), а также достоверное снижение уровня АЛТ и АСТ ($p < 0,001$) на фоне терапии УДХК показаны в исследовании, проведенном V. Ratziu и соавт.» [16].

В тексте рекомендаций вслед за словами об «исследовании, проведенном V. Ratziu и соавт.» идет ссылка на многоцентровое франко-канадское рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по применению высоких доз УДХК (28-35 мг/кг/сут) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [17]. Однако при обращении к результатам данного исследования выясняется, что в нем продемонстрировано только снижение активности трансаминаз в ответ на 12-месячный прием УДХК при отсутствии какой-бы то ни было динамики показателей липидного профиля, а влияние УДХК на инсулинорезистентность и толщину интима-медиа (ТИМ) вообще не оценивалось [17].

При изучении списка литературы удается обнаружить, что приведенные в рекомендациях сведения взяты из исследования B.D. Ozel Coskun и соавт. [18]. Это исследование – одноцентровое: выполнено на базе клиники внутренних болезней медицинской школы университета Эрджиес (Erciyes University Medical School), г. Кайсери (Kayseri), Турция. В исследовании принимали участие 30 пациентов с НАСГ, получавшие УДХК по 15 мг/кг/сут. Через 6 месяцев лечения отмечено снижение индекса инсулинорезистентности (в среднем с 3,4 до 2,8; норма $\leq 2,7$), а также умеренное повышение ХС ЛПВП и аполипопротеина А1 (соответственно на 6% и 6,5% от исходных значений) при отсутствии изменений других липидных показателей (общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов и аполипопротеина В). При этом ТИМ каротидных артерий (а не коронарных, как ошибочно указано в тексте рекомендаций) уменьшилась с $0,559 \pm 0,152$ мм до $0,479 \pm 0,121$ мм, т.е. в среднем на 0,08 мм [18].

К ограничениям исследования B.D. Ozel Coskun и соавт. следует отнести открытый дизайн («ослепление» участников и исследователей не применялось),

а также фактическое отсутствие контрольной группы (контрольная группа из 25 здоровых взрослых в исследовании была, но выполняла сугубо декоративную функцию, т.к. лабораторно-инструментальные показатели регистрировались в ней только однократно и не оценивались повторно через 6 месяцев). Некоторое время спустя после опубликования результатов исследования в том же журнале появился критический отклик [19], авторы которого выразили сомнение в точности выполненных в исследовании измерений ТИМ каротидных артерий. В отклике, в частности, отмечалось, что показатели ТИМ в контрольной группе ($0,33 \pm 0,66$ мм) существенно ниже показателей, зарегистрированных в крупном турецком популяционном исследовании у сопоставимых по возрасту здоровых взрослых ($0,479 \pm 0,07$ мм) [19].

На наш взгляд, сомнения авторов критического отклика более чем оправданы. Выявленные в исследовании сравнительно скромные положительные сдвиги в липидном спектре крови резко контрастируют с выраженным уменьшением ТИМ каротидных артерий – на 0,08 мм (80 мкм) всего за 6 месяцев терапии. В исследовании ARBITER (США, 2002) на фоне приема аторвастатина в дозе 80 мг/сут уровень ХС ЛПНП снизился вдвое по отношению к исходному уровню. При этом через 6 месяцев терапии средняя ТИМ каротидных артерий уменьшилась на 16 мкм, а через год – всего на 34 мкм [20]. В исследовании ARBITER 2 (США, 2004) на фоне приема никотиновой кислоты по 1000 мг/сут уровень ХС ЛПВП возрос на 21% по отношению к уровню, достигнутому на плацебо. При этом через год терапии средняя ТИМ каротидных артерий в группе никотиновой кислоты оказалась только на 30 мкм меньше, чем в группе плацебо [21]. В обоих этих исследованиях оценка каротидных ультрасонограмм осуществлялась отдельной группой исследователей с использованием слепого метода [20-21]. В турецком же исследовании слепой метод не применялся и все измерения ТИМ, как до начала лечения, так и по его окончании, выполнялись одним исследователем [18], что могло повлиять на точность проведения каротидной ультрасонографии и/или интерпретацию ее результатов. В этой связи нельзя не согласиться с заключением авторов исследования о том, что для подтверждения полученных ими данных необходимо проведение более крупных и продолжительных исследований [18].

Заключение

Включенные в некоторые отечественные клинические рекомендации положения о гипополипидемической эффективности УДХК у больных высокого сердечно-сосудистого риска основаны на данных, полученных в исследованиях низкого методологического качества. Исследования высокого

методологического качества свидетельствуют о том, что эффективность УДХК при первичных дислипидемиях сопоставима с плацебо. Избирательное цитирование в отечественных клинических рекомендациях низкокачественных исследований при полном игнорировании высококачественных создает урсодезоксихолевой кислоте незаслуженную репутацию эффективного средства для коррекции атерогенных дислипидемий, что может препятствовать назначению адекватной медикаментозной терапии пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Литература / References

1. Драпкина, О.М. Урсодезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста / О.М. Драпкина, Е.Л. Буеверова // Терапевтический архив. – 2015. – Том 87, № 4. – С. 84-90.
2. Poupon, R.E. Cholesterol-lowering effect of ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis /R.E. Poupon, K. Ouguerram, Y. Chretien et al. // *Hepatology*. – 1993. – Vol. 17, № 4. – P. 577-582. doi: 10.1002/hep.1840170408.
3. Balan, V. Effect of ursodeoxycholic acid on serum lipids of patients with primary biliary cirrhosis / V. Balan, E.R. Dickson, R.A. Jorgensen, K.D. Lindor // *Mayo Clin. Proc.* – 1994. –Vol. 69, № 10. – P.923-929. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61815-1.
4. Palumbo, P.J. Ursodeoxycholic acid: from dissolution of gallstones to lipid-lowering agent / P.J. Palumbo // *Mayo Clin. Proc.* – 1994. – Vol. 69, № 10. – P. 1018. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61834-5.
5. Braga, M.F. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in primary, type IIa or IIb hypercholesterolemia: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial / M.F. Braga, M.G. Grace, J. Lenis [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 203, № 2. – P.479-482. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.001.
6. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2009. – № 6 (приложение 3). – С. 1-58.
7. Cabezas Gelabert, R. Efecto del acido ursodesoxicolico combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clinico prospectivo / R. Cabezas Gelabert // *Rev. Clin.Esp.* – 2004. – Vol. 204, № 12. – P. 632-635. doi: 10.1016/s0014-2565(04)71566-0.
8. Lanzarotto, F. Effect of long term simvastatin administration as an adjunct to ursodeoxycholic acid: evidence for a synergistic effect on biliary bile acid composition but not on serum lipids in humans /F. Lanzarotto, B. Panarotto, R.

- Sorbara [et al.] // Gut. – 1999. – Vol. 44, № 4. – P. 552-556. doi: 10.1136/gut.44.4.552.
9. Бельдиев, С.Н. Проблема назначения статинов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими болезнями печени. Что препятствует преодолению статинофобии? / С.Н. Бельдиев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Том 12, № 3. – С. 325-330.
10. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. – М., 2012. – 50 с. [Электронный ресурс]. URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf (дата обращения: 14.08.2017).
11. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: методические рекомендации / С.А. Бойцов, А.Г. Чучалин (ред.). – М., 2014. – 112 с. [Электронный ресурс]. URL: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metod_rek_disp_nabl.pdf (дата обращения: 14.08.2017).
12. Марцевич, С.Ю. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС) / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутищенко, Л.Ю. Дроздова и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Том 10, № 2. – С. 147-152.
13. Марцевич, С.Ю. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутищенко, Л.Ю. Дроздова и др. // Терапевтический архив. – 2014. – № 12. – С. 48-52.
14. Кутищенко, Н.П. Повышение эффективности гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС) / Н.П. Кутищенко, С.Ю. Марцевич, О.В. Лерман и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Том 11, № 3. – С. 297-303.
15. Бельдиев, С.Н. Схема совместного назначения статинов и урсодезоксихолевой кислоты пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующей неалкогольной жировой

- болезнью печени: проблемы практического применения / С.Н. Бельдиев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Том 13, № 1. – С. 129-135.
16. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Том 26, № 2. – С. 24-42.
17. Ratziu, V. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis / V. Ratziu, V. de Ledinghen, F. Oberti [et al.] // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54, № 5. – P. 1011-1019. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030.
18. Ozel Coskun, B.D. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima-media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis / B.D. Ozel Coskun, M. Yucesoy, S. Gurses et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 142-149. doi: 10.1097/MEG.0000000000000264.
19. Ozturk, K. Effect of ursodeoxycholic acid on atherosclerosis / K. Ozturk, A. Uygun, H. Demirci, S. Bagci // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 27, № 7. – P. 865. doi: 10.1097/MEG.0000000000000365.
20. Taylor, A.J. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness / A.J. Taylor, S.M. Kent, P.J. Flaherty [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, № 16. – P. 2055-2060. doi: 10.1161/01.CIR.0000034508.55617.65.
21. Taylor, A.J. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins / A.J. Taylor, L.E. Sullenberger, H.J. Lee [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, № 23. – P. 3512-3517. doi: 10.1161/01.CIR.0000148955.19792.8D.