

Драпкина О. М., Ашихмин Я. И., Ивашкин В. Т.

ГОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Росздрава», 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

СТАТИНЫ И ПЕЧЕНЬ: ДРУЗЬЯ ИЛИ ВРАГИ? КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

УДК 616.36–085

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, СТАТИНЫ, ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ
LIVER DISEASE, STATINS, LIVER FUNCTION

РЕЗЮМЕ

Совсем недавно лица с заболеваниями печени исключались из клинических исследований, статины назначались у этой категории больных редко, даже при наличии мультифокального осложненного атеросклероза. Постепенно весомые преимущества статинов в снижении уровня смертности позволили расширить показания к их применению и при наличии сопутствующих болезней печени, продемонстрировав параллельно высокий уровень безопасности. В последних исследованиях авторы пытаются доказать возможность лечения статинами активных болезней печени (неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита и гепатита С), в том числе у пациентов без выраженной дислипидемии. Однако для начала широкого применения статинов у таких пациентов требуется проведение дополнительных клинических исследований.

SUMMARY

Not long ago patients with liver disease were excluded from clinical trials, statins administered in this patients rarely, even in the presence of multifocal atherosclerosis complications. Gradually, important benefits of statins in reducing mortality allowed to expand indications for their use with high safety even in the presence of concomitant liver disease. In recent studies authors try to prove the possibility of statin therapy of active liver disease (non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C), including patients without severe dyslipidemia. However, for widespread use of statins in these patients additional clinical trials are required.

Принимая во внимание тот факт, что в отношении статинов в последнее время накопилось большое количество данных, назрела необходимость критического обзора исследований, в которых изучалось воздействие статинов на печень. Некоторые специалисты часто выступают против назначения статинов у пациентов с патологией печени, опасаясь побочных эффектов. Здесь стоит упомянуть, что ИБС и СД сегодня очень широко распространены, что обуславливает необходимость назначения статинов в обязательном порядке с целью снижения риска, и в данном случае контроль уровней липидов крови нужен лишь для определения их исходного уровня. То есть даже при очень низком уровне ХС пациенту с СД абсолютно необходимо назначить статины – эта мера оказывается не менее, если не более, эффективной, чем традиционный подбор гипогликемической терапии (то же относится и к больным, перенесшим ИМ).

Влияние статинов на функцию печени

Считаем важным привести некоторые общие законы фармакотерапии, которые, безусловно, применимы и к терапии статинами:

- все известные лекарственные средства обладают теми или иными побочными эффектами;
- фармакопрепараты, облегчающие состояние больного, не всегда улучшают прогноз¹, а медикаменты, улучшающие прогноз, иногда параллельно вызывают нежелательные реакции²;
- при назначении терапии в каждом конкретном случае следует руководствоваться соотношением риск/польза.

Упомянем и распространенные фармакодинамические мифы:

- лекарства, не метаболизирующиеся в печени, не могут быть гепатотоксичными;

- среди лекарств одной группы пролекарства, превращающиеся в активные метаболиты в печени, обладают большей гепатотоксичностью;
- наиболее гепатотоксичными представляются препараты, точкой приложения действия которых является печень.

Наиболее гепатотоксичными являются отнюдь не кардиологические препараты, а ацетаминофен (парацетамол), который только в США приводит к развитию 1600 эпизодов острой печеночной недостаточности в год, что составляет 41% всех случаев гепатотоксичности³. Второе место занимают антимикробные препараты. Исключительно важно, что в Азии самая частая причина гепатотоксических реакций – применение фитопрепаратов [1]. Этот факт должен разрушить опаснейший миф об их безопасности, который часто используют в самых различных целях.

Механизм выбора лекарственного препарата нашими соотечественниками в аптеке заслуживает отдельного психологического исследования: люди спрашивают при выборе лекарств мнение фармацевта, а не врача, чаще выбирают БАДы и поливитамины, считая их безопасными, несмотря на то, что крупные исследования показали обратное [2].

Препараты с гепатотоксическим действием представлены в таблице 1 [3]. Препараты объединены по типу гепатотоксичности в три группы: преимущественно вызывающее гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное повреждение.

Следует учитывать, что применение статина совместно с препаратом ингибитором цитохрома может привести к нежелательному росту концентрации статина в плазме крови (табл. 2) [4]. Так, в большинстве доказанных случаев рабдомиолиза на фоне приема статинов имели место нежелательные лекарственные вза-

¹ Например, антиаритмики класса Ic у пациентов с СН.

² Например, химиотерапевтические средства, бета-блокаторы при СН.

³ Следует отметить, что ацетаминофен наиболее опасен при применении у лиц с алкоголизмом ввиду высокой активности системы цитохрома P450 и нуклеофильных протеинов гепатоцитов, которые и приводят к образованию токсичных метаболитов. В то же время при применении у детей препарат практически безопасен ввиду преимущественного метаболизма путем глюкуронирования, не приводящего к образованию токсических метаболитов.

Таблица 1. Препараты с гепатотоксическими свойствами [3, 4]

Гепатоцеллюлярное повреждение (↑АСТ)	Смешанное повреждение (↑АСТ + ↑ЩФ)	Холестатическое повреждение (↑ЩФ + ↑о. бил)
НПВС	Амитриптилин	Амоксициллин/клавуланат
Аллопуринол	Азатиоприн	Анаболические стероиды
Флуоксетин	Каптоприл	Хлорпромазин
Амиодарон	Клиндамицин	Клопидогрел
Лизиноприл	Эналаприл	Контрацептивы
Лозартан	Нитрофурантоин	Эстрогены
Метотрексат	Фенобарбитал	Ирбесартан
Омепразол	Сульфонамиды	Тербинафин
Статины (?)	Триметоприм/сульфаметоксазол	Трициклические антидепрессанты
Тетрациклины	Верапамил	Статины (?)
Кетоконазол	Статины (?)	
Фторхинолоны		

имеодействия. В случае необходимости комбинирования статинов с препаратами, влияющими на цитохромы печени, можно учесть влияние на специфические цитохромы и снизить таким образом риск лекарственных взаимодействий (например, при необходимости применения нифедипина в высоких дозах целесообразно назначать не симвастатин, а розувастатин). В наиболее сложных случаях возможно назначение правастатина, который практически не метаболизируется с помощью системы цитохромов и обладает наиболее низким потенциалом лекарственных взаимодействий (но при этом, по всей видимости, и более низкой эффективностью в отношении профилактики сердечно-сосудистых катастроф).

Сегодня достаточно часто врачи-гепатологи говорят о возможном гепатотоксическом действии статинов [5]. Особое внимание привлекает повышение уровней аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз на фоне их применения. Здесь важно упомянуть следующие аспекты. Во-первых, эти нежелательные реакции встречаются не столь часто. В крупном мета-анализе повышение АСТ и АЛТ в плазме крови зафиксировано лишь у 1,4% больных, принимавших статины, при том что на фоне плацебо оно наблюдалось у 1,1% пациентов (различия достоверны, $p < 0,01$) [6]. По оценкам других авторов, оно отмечается у 0,5–5% пациентов [7]. Во-вторых, повышение уровня трансаминаз при лечении статинами в большинстве случаев не отражает наличия реального повреждения печени [8, 9]. В-третьих, некоторые статины, например, гидрофильный розувастатин, по всей видимо-

сти, значительно реже приводят к повышению уровня печеночных трансаминаз. Так, в исследовании CORONA ($n=5011$) в группе плацебо было зарегистрировано 24 случая повышения АЛТ более 3 норм, а в группе розувастина – 25 случаев. В-четвертых, у пациентов с гиперлипидемией и изначально повышенными уровнями трансаминаз в сравнении с лицами без их повышения не отмечено увеличение риска развития гепатотоксических реакций [9].

При этом нельзя говорить о том, что оценка уровней трансаминаз неинформативна. Например, недавно была показана определенная связь между повышением уровня АЛТ в премаркетинговых исследованиях статинов и случаями гепатотоксичности, выявленными в постмаркетинговых испытаниях [10]. В то же время при тщательном анализе литературы нами не было найдено работ, которые бы подтвердили, что бессимптомное повышение уровней АСТ или АЛТ на фоне приема статинов сопряжено с субклиническим повреждением печени по данным референсных методов (морфологического, магнитно-резонансной томографии и др.).

Что касается развития на фоне приема статинов острой печеночной недостаточности, то в обсервационных исследованиях ее частота (1:114 000) достоверно не отличается от таковой в общей популяции (1:130 000). Достоверных различий между отдельными статинами здесь также нет: инцидентность для аторвастатина составляет 0,07% (95% CI 0,03–0,14), для симвастатина – 0,02% (95% CI 0,0002–0,05) [11]. По данным за 2006 год, во всех рандомизированных клинических исследованиях с применением статинов не было зарегистрировано ни одного случая фульминантной печеночной недостаточности [12]. По нашим данным, в самых крупных более поздних работах они также не отмечались.

Если смотреть широко, то как положительные плеiotропные, так и побочные эффекты статинов вытекают из спектра их фармакологической активности, которая далеко не ограничивается подавлением синтеза ХС (рис. 1).

При обзоре литературы последних лет мы смогли обнаружить лишь описания спорадических случаев гепатотоксичности статинов:

- холестатический гепатит на фоне сочетания симвастатина и эзетимиба, потребовавший проведения трансплантации печени [13]
- тяжелый холестатический гепатит с поражением желчных протоков, вызванный аторвастатином [14];
- зафиксированы случаи гепатотоксичности розувастатина [15].

Таблица 2. Взаимодействия статинов с лекарственными препаратами и компонентами пищи

Цитохром	Статин	Индуктор	Ингибитор (повышение концентрации статина!)
CYP 3A4	• Аторвастатин • Ловастатин • Симвастатин	• Барбитураты • Омепразол • Рифампицин • Циклофосфамид • Курение табака • Амиодарон • Верапамил • Кларитромицин • Кортикостероиды • Метронидазол	• Нифедипин • Олеандомицин • Трициклические антидепрессанты • Циклоспорин А • Эритромицин • Грейпфрутовый сок
CYP 2C	• Флувастатин • Розувастатин	• Барбитураты • Рифампицин • Фенобарбитал • Амиодарон • Флуоксетин • Циметидин	• Изониазид • Метронидазол • Флуконазол • Гемфиброзил



Рисунок 1. Молекулярные основы плеiotропных эффектов статинов и, возможно, их побочного действия. Ингибируя ключевой фермент пути биосинтеза холестерина, статины параллельно снижают скорость синтеза других липидов, включая изопреноиды и долихол, и опосредованно уменьшают активность белков, для правильной работы которых требуется «липидная» модификация (например, белки Ras, Rac, RhoA)

Наш опыт показывает, что статины, скорее, не сами по себе вызывают развитие болезней печени, а проявляют предрасполагающую, но не диагностированную патологию печени либо усиливают действие параллельно назначенного гепатотоксического препарата. Это согласуется с совсем недавно раскрытым механизмом, за счет которого наиболее вероятно на фоне приема статинов и развиваются гепатотоксические реакции. Он заключается в том, что статины подавляют созревание транспортной РНК, необходимой для включения в состав полипептидой цепочки экзотической аминокислоты селеноцистеина [16]. В связи с этим снижается продукция полноценных молекул селенопротеинов⁴, в том числе мощного антиоксиданта глутатион пероксидазы. Снижение продукции селенопротеинов *per se* не может приводить к токсическому эффекту, однако при наличии дополнительного повреждающего фактора последствия могут быть более серьезными в связи с тем, что чувствительность к повреждению пероксидами (свободными радикалами) возрастает [17]. Это, возможно, объясняет тот факт, что терапия статинами часто вызывает повышение АСТ и АЛТ у пациентов с предрасполагающими, но не диагностированными болезнями печени.

Такое положение вещей ведет к противоположным следствиям: с одной стороны, применение статинов при заболеваниях печени резко ограничено, а с другой – хронические болезни печени значительно повышают риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, ввиду чего такие больные, несомненно, должны иметь наибольшую пользу от назначения статинов [18]. Кроме того, в настоящее время все больше исследований посвящается изучению возможностей статинов в лечении заболеваний печени. Положительное действие статинов (при низком риске развития побочных эффектов) уже показано при следующих состояниях [18, 19]:

- неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП),
- гепатит С,
- гепатоцеллюлярная карцинома,
- состояние после трансплантации печени.

Статины при неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время можно говорить об эпидемии НАЖБП в нашей стране: ее распространенность в популяции достигает 27%, а в группе лиц старше 48 лет – 37% [20]. Пути повреждения печени при НАЖБП и гепатитах токсической или холестатической этиологии принципиально различны. Патогенез НАЖБП тесно переплетен с ССЗ, ее корни уходят в состояние инсулинорезистентности, перегрузку гепатоцитов липидами и «мягкое» воспаление паренхимы печени. Генерация свободных радикалов приводит к индукции NF-κB, что, в свою очередь, ведет к иррегуляции ФНО-α, запускающему воспаление в паренхиме печени и снижающему чувствительность к инсулину.

В экспериментах на биологических моделях стеатоза печени на фоне применения статинов, в сравнении с плацебо, отмечается уменьшение степени жировой дистрофии гепатоцитов, снижение активности воспаления и степени повреждения гепатоцитов без параллельного повышения уровня трансаминаз [21]. Спектр эффектов статинов, которые потенциально можно использовать при лечении НАЖБП, показан на рисунке 2.

Одним из первых стало крупное многопрофильное исследование Dallas Heart Study, 140 из 2264 участников которого



Рисунок 2. Спектр эффектов статинов, которые могут быть задействованы при лечении НАЖБП. NF-κB – ядерный фактор κB; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, PPARγ – рецептор активаторов пролиферации пероксисом γ, ЛНП – липопротеины низкой плотности; PXR – pregnановый X-рецептор; FXR – фарнезоид-X-ассоциированный рецептор; SREBP белок, связывающийся со стерол-регуляторным элементом (транскрипционный фактор)

принимали статины [22]. Результаты исследования свидетельствовали в пользу того, что назначение статинов возможно у пациентов со стеатозом печени, и соответствующая статья была опубликована в авторитетном журнале *Hepatology* (2006). Было показано, что применение статинов не приводит к повышению уровня АЛТ и риска развития стеатоза. Кроме того, статины не повышали уровень АЛТ и у пациентов с диагностированным до включения в исследование стеатозом печени [23].

В 2007 году была опубликована работа, в которой эффективность статинов в лечении НАЖБП была подтверждена с помощью морфологического метода. Период наблюдения за больными составил 10–16 лет. У пациентов, принимавших статины (n=17), отмечено достоверное снижение степени стеатоза печени (на 9% против 2% в контрольной группе) и замедление трансформации стеатогепатита в фиброз [24]. В то же время у 5 из 17 (29%) пациентов, принимавших статины, развился цирроз печени, в то время как в группе контроля он был отмечен только у 6 больных из 51 (12%). Следует отметить, что данное исследование не было спланировано как проспективное.

В другом ретроспективном исследовании уровни печеночных ферментов (как отражающих гепатоцеллюлярное, так и холестатическое повреждение) оценивались у 260 пациентов до и после назначения статинов. Распространенность АГ в популяции составляла 66%, СД – 48%. Было выявлено, что если до начала приема статинов то или иное нарушение функции печени по данным биохимии крови отмечалось у 18,4% участников, то после назначения статинов оно выявлялось у 13,4% (различия достоверны, $p < 0,01$). Авторы сделали выводы о том, что, во-первых, значительная часть пациентов, которые нуждаются в приеме статинов, имеют изначально повышенные уровни печеночных трансаминаз или биомаркеров холестаза; во-вторых, статины не только не ухудшают, но способны дополнительно улучшить показатели биохимии крови, отражающие состояние печени; в-третьих, врачи не должны воздерживаться от назначения статинов лишь на основании бессимптомного повышения уровня печеночных ферментов [25].

⁴ – С точки зрения онколога, ингибирование продукции селенопротеинов, скорее, является положительным фактором, так как эти белки принимают участие в процессе малигнизации. Возможно, этот механизм играет роль в показанном недавно снижении риска развития колоректального рака и рака простаты у лиц, принимающих статины.

Интересно, что хорошо известные преимущества статинов перед другими классами гиполипидемических препаратов, вероятно, распространяются и в отношении болезней печени. В одной из работ изучалось влияние на пациентов с НАЖБП, диабетом и метаболическим синдромом монотерапии симвастатином или комбинированной симвастатином с эзетемибом. В группе комбинированной терапии было отмечено несколько меньшее снижение уровня печеночных трансаминаз, в то время как в группе монотерапии симвастатином трансаминазы практически нормализовались: уровень АСТ снизился с 60 до 24 Ед/л, АЛТ – с 67 до 29 Ед/л ($p < 0,01$) [26].

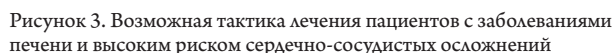
Статины в лечении гепатита С

Статины и гепатоцеллюлярная карцинома

развития колоректального рака на 50% [31] и рака простаты на 21% [32], и даже у пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеремией, принимающих статины, смертность от фатальных онкологических заболеваний снижается на 37%, что сравнимо с профилактикой осложнений ИБС в этой популяции [33]. По всей видимости, статины способны предотвращать и рак печени. В 2009 году в журнале *Gastroenterology* опубликовано исследование типа «случай-контроль», в котором для 1303 больных гепатоцеллюлярной карциномой были подобраны 5212 сопоставимых по клиническим характеристикам контрольных пациента (99% – мужчины, средний возраст 72 года). После проведения статистического анализа ФР было показано, что применение статинов способно снизить риск развития гепатоцеллюлярной карциномы на 37% [34].

Недавно было раскрыто положительное влияние статинов на течение сепсиса и некоторых инфекционных заболеваний. Сделано предположение, что статины могут быть полезны у пациентов, перенесших трансплантацию печени, ввиду снижения риска развития инфекционных осложнений, поражающих желчевыводящие пути. Вероятной основой действия статинов в данном случае может быть ингибирование экспрессии TLR 4 и 2, ядерного фактора NF- κ B, а также ряда цитокинов [35].

Длительное время считалось, что статины не могут быть полезны там, где отсутствует основная точка их механизма действия. В действительности, пациенты с первичным билиарным циррозом и хроническим холестазом часто имеют высокий уровень ХС, что определяется большим количеством необычных липопротеинов Lp X, которые не выявляются рутинными методами и могут играть протективную роль [36]. Применение статинов при низком уровне реальных ЛПНП, содержащих АпоВ, считалось малоперспективным и даже опасным. Клинически у таких больных после разрешения холестаза снижался и уровень ХС плазмы крови. Однако недавно была проведена работа, в которой 19 пациентам с первичным билиарным циррозом в течение года проводилась терапия аторвастатином в дозе 10 мг в сутки. Авторы проде-



монстрировали не только снижение уровня ХС, но и улучшение эндотелиальной функции, снижение уровней окисленных ЛПНП и sVCAM-1, что было расценено, как положительные сдвиги [37]. О необходимости применения статинов у этой категории больных говорить пока рано, по всей вероятности, не менее эффективной здесь может быть урсодезоксихолевая кислота (Урсосан), обладающая как антихолестатическим, так и гиполлипидемическим действием.

Как применять статины при болезнях печени?

Возможный алгоритм действий представлен на рисунке 3. Наличие СД, ИБС или высокий риск сердечно-сосудистых осложнений обуславливает необходимость назначения статинов. При этом у лиц с заболеваниями печени статины могут быть даже более эффективными. В то же время существует официальное абсолютное противопоказание к использованию статинов при повышении уровней АСТ и АЛТ

плазмы крови более 3 норм, которое нельзя игнорировать. При уровнях АСТ и АЛТ, не превышающих 3 норм, статины могут назначаться при НАЖБП, гепатите С, гепатоцеллюлярной карциноме под строгим контролем функции печени. Исключительно важно оценить риск лекарственных взаимодействий (которые могут обусловить рост концентрации статина в плазме крови), наличие сопутствующей патологии и приверженность больных к лечению. При повышении уровней АСТ или АЛТ выше 3 норм статины противопоказаны. Тем не менее существует возможность достаточно быстрого снижения и даже нормализации уровня трансаминаз у таких пациентов с помощью урсодезоксихолевой кислоты, что дает возможность впоследствии начать прием статинов в малых дозах. Согласно национальным рекомендациям по лечению нарушений липидного обмена урсодезоксихолевая кислота может назначаться при заболеваниях печени в комбинации со статинами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24 (3):287–297.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345 (22):1583–1592.
- Madariaga MG. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006;354 (7):731–739.
- Russo MW, Scobey M, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin Liver Dis*. 2009;29 (4):412–422.
- Макарова В.Г., Моталова Т.В., Узебекова Д.Г. Биохимические показатели крови при приеме ловастатина в эксперименте на животных. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2007;2:7–12.
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114 (25):2788–2797.
- Brown WV. Safety of statins. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19 (6):558–562.
- Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci*. 2005;329 (2):62–65.
- Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 2004;126 (5):1287–1292.
- Llanos L, Moreu R, Ortin T et al. The existence of a relationship between increased serum alanine aminotransferase levels detected in premarketing clinical trials and postmarketing published hepatotoxicity case reports. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31 (12):1337–1345.
- Vasudevan AR, Hamirani YS, Jones PH. Safety of statins: effects on muscle and the liver. *Cleve Clin J Med*. 2005;72 (11):990–3, 996–1001.
- Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol*. 2006;97 (8A):77–81C.
- Tuteja S, Prysopoulos NT, Wolowich WR et al. Simvastatin-ezetimibe-induced hepatic failure necessitating liver transplantation Pharmacotherapy. 2008;28 (9):1188–1193.
- Rahier JF, Rahier J, Leclercq I, Geubel AP. Severe acute cholestatic hepatitis with prolonged cholestasis and bile-duct injury following atorvastatin therapy: a case report *Acta Gastroenterol Belg*. 2008;71 (3):318–320.
- Famularo G, Miele L, Minisola G, Grieco A. Liver toxicity of rosvastatin therapy. *World J Gastroenterol*. 2007;13 (8):1286–1288.
- Kromer A, Moosmann B. Statin-induced liver injury involves cross-talk between cholesterol and selenoprotein biosynthetic pathways. *Mol Pharmacol*. 2009;75 (6):1421–1429.
- Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS. Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10 (1):11–28.
- Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in Liver Disease: A Molehill, an Iceberg, or Neither? *Hepatology*. 2008;48 (2):662–669.
- Riley P, Sudarshi D, Johal M et al. Weight loss, dietary advice and statin therapy in non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Int J Clin Pract*. 2008;62 (3):374–381.
- Ivashkin V, Drapkina O, Ashikhmin Y. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *J Hepatology*. 2010;52 (Suppl 1):S138–S139.
- Martin-Castillo A, Castells MT, Adán G et al. Effect of atorvastatin and diet on non-alcoholic fatty liver disease activity score in hyperlipidemic chickens. *Biomed Pharmacother*. 2010;64 (4):275–281.
- Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism*. 2008;57 (12):1711–1718.
- Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology*. 2006;44 (2):466–471.
- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol*. 2007;47 (1):135–141.
- Kiderman A, Ben-Dov IZ, Glikberg F, Ackerman Z. Declining frequency of liver enzyme abnormalities with statins: experience from general practice in Jerusalem. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20 (10):1002–1005.
- Abel T, Fehér J, Dinya E et al. Safety and efficacy of combined ezetimibe/simvastatin treatment and simvastatin monotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit*. 2009;15 (12):MS6–11.
- Nelson A, Torres DM, Morgan AE et al. A pilot study using simvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43 (10):990–994.
- Bader T, Fazili J, Madhoun M et al. Fluvastatin inhibits hepatitis C replication in humans. *Am J Gastroenterol*. 2008;103 (6):1383–1389.
- Sezaki H, Suzuki F, Akuta N et al. An open pilot study exploring the efficacy of fluvastatin, pegylated interferon and ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1b in high viral loads. *Intervirology*. 2009;52 (1):43–48.
- Henderson LM, Patel S, Giordano TP. Statin therapy and serum transaminases among a cohort of HCV-infected veterans. *Dig Dis Sci*. 2010;55 (1):190–195.
- Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352 (21):2184–2192.
- Boudreau DM, Yu O, Buist DS, Miglioretti DL. Statin use and prostate cancer risk in a large population-based setting. *Cancer Causes Control*. 2008;19 (7):767–774.
- Neil A, Cooper J, Betteridge J et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J*. 2008;29 (21):2625–2633.
- El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, Morgana RO. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology*. 2009;136 (5):1601–1608.
- Mabuchi H, Nohara A, Kobayashi J. Effects of CoQ10 supplementation on plasma lipoprotein lipid, CoQ10 and liver and muscle enzyme levels in hypercholesterolemic patients treated with atorvastatin: a randomized double-blind study. *Atherosclerosis*. 2007;195 (2):e182–189.
- Lowyck I, Fevery J. Statins in hepatobiliary diseases: effects, indications and risks. *Acta Gastroenterol Belg*. 2007;70 (4):381–388.
- Stojakovic T, Claudel T, Putz-Bankuti C et al. Low-dose atorvastatin improves dyslipidemia and vascular function in patients with primary biliary cirrhosis after one year of treatment. *Atherosclerosis*. 2010;209 (1):178–183.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 17/11/2010