

# Статины и неалкогольная жировая болезнь печени

О. М. Драпкина, А. Г. Авилова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Клиника пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, Москва

## Абстракт

*Длительное время статины остаются препаратами выбора среди гиполипидемических средств, используемых для коррекции дислипидемии при атеросклеротических сосудистых заболеваниях. Однако многие годы остается открытым вопрос о возможности, а главное, эффективности и безопасности применения статинов у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. Проведены десятки исследований, целью которых является определение соотношения риска повышения аланин и аспартат аминотрансфераз и пользы от приема статинов у данной категории больных. По результатам последних крупных клинических исследований, в том числе и двойных слепых, плацебо-контролируемых, применение статинов является не только возможным для снижения уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, но необходимым и безопасным. В итоге наблюдается снижение уровня сердечно-сосудистых событий и уровней печеночных ферментов.*

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, статины.

## Statins and nonalcoholic fatty liver disease: necessarily and safety?

O. M. Drapkina, A. G. Avilova

Sechenov First Moscow State Medical University, Clinic of propaedeutics of internal diseases, Moscow, Russia

## Abstract

*Long time statins remain treatment of choice among hypolipidemic agents, used for dyslipidemia correction during atherosclerotic vascular disease. However many years remains open a question of possibility, and the main thing, efficiency and safety of statins usage for nonalcoholic fatty liver disease. Tens of studies were conducted to identify ratio between risk of alanine aminotransferase and aspartate transaminase increase and benefit of statins usage at this group of patients. According to the results of major clinical studies devoted to statins usage, including double blind and placebo controlled, statins should be considered not only as possible but essential and safe solution to decrease level of total cholesterol, LDL-C: so decrease level of cardiovascular events and levels of hepatic enzymes.*

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, statins.

Статины являются основным классом лекарственных средств, которые применяются для лечения пациентов с гиперлипидемиями и атеросклерозом. За последние 15 лет проведены десятки рандомизированных клинических исследований со статинами. По их результатам было показано достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от пола, возраста, исходного уровня холестерина (ХС). В настоящее время в РФ зарегистрировано 6 препаратов этого класса: аторвастатин, ловастатин, симвастатин, правастатин, розувастатин и флувастатин. Ловастатин был получен из культуры грибка *Monascus ruber*. Симвастатин и правастатин — полусинтетические лекарственные средства. Флувастатин, аторвастатин, розувастатин — полностью синтетические препараты [1].

Все статины ингибируют активность ГМГ-КоА-редуктазы в разной степени. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с частью рецептора коэнзима А, с которой взаимодействует этот фермент. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы приводит к уменьшению синтеза мевалоната. В результате происходит повышение числа рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в гепатоцитах, увеличение захвата ЛПНП и таким образом снижение уровня

циркулирующих ЛПНП. Кроме того, это приводит к снижению содержания в печени внутриклеточного холестерина, что обеспечивает липидснижающее действие статинов, и к уменьшению синтеза промежуточных продуктов обмена мевалоната (изопрениодного фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата) [1].

Статины различаются по своим физико-химическим и фармакологическим свойствам: симвастатин, флувастатин и аторвастатин более липофильны, в то время как розувастатин и правастатин более гидрофильны, чем другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Эти свойства обеспечивают различную проходимость препаратов через клеточные мембраны печеночных клеток. Ловастатин и симвастатин поступают в печень в виде закрытых лактоновых форм и только после первого прохождения через печень превращаются в активную форму открытой кислоты, которая действует как ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Все другие препараты поступают в организм непосредственно в виде формы открытой кислоты [2].

Период полувыведения статинов не превышает 2 часов, за исключением аторвастатина (14 часов) и розувастатина (19 часов). Молекулы розувастатина более селективны к мембранам гепатоцитов

и оказывают более выраженное ингибирующее влияние на синтез ХС и ЛПНП. В отличие от остальных статинов розувастатин минимально взаимодействует с ферментами системы цитохрома Р-450, в связи с чем вероятность его взаимодействия со многими лекарственными препаратами невелика. До 90% принятого препарата выделяется в неизменном виде с калом, около 10% – с мочой. Метаболизируется лишь 10% розувастатина, его главный метаболит – N-десметилрозувастатин – примерно в 2 раза менее активен, чем основное вещество. Одной из главных особенностей розувастатина следует считать его высокую гиполипидемическую эффективность уже в начальной суточной дозе (10 мг/сут), которая возрастает с повышением дозы до максимальной. Установлено, что в дозе 10 мг/сут розувастатин снижает уровень ХС ЛПНП на 47-52% от исходного, а при назначении максимальной разрешенной дозы (40 мг/сут) – на 63% [3].

Повышенный уровень циркулирующего холестерина играет существенную роль в патогенезе ранних стадий множества заболеваний, включая атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Наличие взаимосвязи между повышенным уровнем холестерина плазмы крови и ССЗ было предположено более полувека назад. В дальнейшем данные многих исследований подтвердили гипотезу о том, что снижение уровня холестерина плазмы крови, главным образом ЛПНП, может снижать частоту развития ССЗ. В результате были разработаны терапевтические подходы, направленные на снижение уровня холестерина.

В настоящее время растет число лиц с хроническими заболеваниями печени, особенно с метаболическим синдромом (МС) в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) или метаболическими расстройствами на фоне хронического вирусного гепатита С (ХГС), вынужденных принимать статины для предотвращения ССЗ. В связи с этим клиницисты вынуждены учитывать сложные механизмы взаимодействия статинов с метаболизмом печени в данных условиях. К тому же риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) повышается при НАЖБП, хроническом гепатите С (ХГС), первичном билиарном циррозе (ПБЦ). Поэтому назначение статинов у лиц с этими заболеваниями может иметь важное прогностическое значение [4].

В структуре хронических заболеваний печени наиболее частыми являются: НАЖБП, алкогольная болезнь печени (АБП), вирусные гепатиты В и С. Алкогольная болезнь не имеет географических границ. Во всем мире люди продолжают употреблять алкоголь, нанося непоправимый вред своему здоровью. Считается, что употребление более 80 г этанола в сутки (1 л вина, около 3,6 л пива и приблизительно 250 г крепких спиртных напитков) может привести к клинически явному заболеванию печени у мужчин. У женщин эта доза в 2-4 раза

меньше. Однако риск развития алкогольной болезни печени сопряжен с гораздо меньшей дозой, а именно с употреблением 30 г этанола в сутки [5]. При АБП самым частым проявлением поражения печени является жировая дистрофия печени (ЖДП) – патология, вызванная нарушением метаболизма липидов в гепатоците, приводящем к накоплению жира в печени. ЖДП по степени жировой инфильтрации подразделяют на незначительную, умеренную и выраженную. Более точная градация: 1+ – менее 25%, 2+ – 25-50%, 3+ – 50-75% и 4+ – 75% и более гепатоцитов содержат жир. ЖДП не является застывшей структурой. Прекращение приема алкоголя без воздействия других гепатотоксических факторов приводит к полной морфологической нормализации гепатоцита. При продолжающейся алкоголизации следующим этапом прогрессирования алкогольного повреждения печени является алкогольный гепатит, когда при микроскопическом исследовании печени выявляют некроз гепатоцитов. Алкогольный гепатит рассматривают как предшественник алкогольного цирроза [6]. Приблизительно от 18 до 25% алкоголиков инфицированы вирусом гепатита С (HCV). У алкоголиков с болезнью печени частота HCV инфекции выше – более 40%. Сочетание алкоголя с HCV значительно ускоряет прогрессирование заболевания печени, приблизительно в 8-10 раз. Как и HCV, вирус гепатита В (HBV) ускоряет темпы развития заболевания. Эпидемиологические данные отражают более высокую смертность алкоголиков в сочетании с HBV инфекцией [7].

При исследовании печени лиц, не злоупотреблявших алкоголем, в 1980 г. Ludwig J. и соавт. обнаружили гистологическую картину, идентичную алкогольному гепатиту. Динамика этого этиологического варианта патологии печени, получившего название «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП), аналогична алкогольному: ЖДП (неалкогольный стеатоз) – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – цирроз печени. Стеатоз печени – описательный термин, характеризующий избыточное накопление триглицеридов (ТГ) в цитоплазме гепатоцитов (более 5% от массы печени). НАСГ – хроническое диффузное заболевание печени, морфологическим эквивалентом которого служит стеатоз, некро-воспалительные изменения ткани печени с формированием последовательных стадий фиброза печени (ФП).

Критериями диагноза НАЖБП являются:

- данные пункционной биопсии: жировая дистрофия печени или воспалительные изменения, сходные с алкогольным гепатитом;
- отсутствие употребления алкоголя в гепатотоксических дозах;
- отсутствие другой патологии печени.

Наибольшему риску развития НАЖБП подвержены женщины в возрастной категории 40-60 лет с признаками МС [8, 9]. В соответствии с этапами патогенеза выделяют первичную и вторичную

НАЖБП. При первичной НАЖБП, когда этиологическими факторами являются ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа, дислипидемии, выявляют высокое содержание триглицеридов (ТГ), липопротеинов и свободных жирных кислот (СЖК) в крови и в печени. Накопление СЖК в печени способствует высокому уровню инсулина в крови. Гиперинсулинизм, сопровождающий ожирение, СД 2-го типа и МС, является патогенетическим фактором, поскольку инсулин стимулирует синтез СЖК, ТГ, а также снижает бета-окисление СЖК и эвакуацию липидов из печени [10]. Список заболеваний и ситуаций, при которых возникают «вторичные» НАЖБП и НАСГ, весьма широк и включает: синдром нарушенного всасывания, особенно при операциях по поводу ожирения, интенсивное снижение массы тела, длительное, несбалансированное парентеральное питание, болезни накопления. Определены также лекарства, прием которых весьма часто сопровождается развитием НАСГ, это – амиодарон, глюкокортикостероиды, тетрациклин, НПВП, метотрексат, синтетические эстрогены, тамоксифен [11]. Поскольку НАЖБП тесно ассоциирована с инсулинрезистентностью и МС, у большинства (до 70%) пациентов наблюдается дислипидемия, выражающаяся в гипертриглицеридемии (ГТГ) и снижении уровня антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Дислипидемия является важным фактором риска атеросклеротических сосудистых заболеваний, таким образом, ее коррекция имеет особую актуальность для больных с НАЖБП. Известно, что большинство гиполипидемических препаратов, используемых в клинической практике (статины, фибраты, никотиновая кислота), обладает потенциальными гепатотоксическими эффектами. Поэтому до недавнего времени не рекомендовалось использование статинов у пациентов с поражением печени или повышенными трансаминазами [12].

Одним из хорошо известных побочных эффектов статинов является повышение активности печеночных ферментов (в частности, аланин- и аспартаминотрансферазы [АЛТ и АСТ]). Бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз обычно возникает в первые несколько месяцев лечения и является обратимым. Уровни АЛТ, АСТ могут вернуться к нормальным в результате прекращения лечения статинами, при снижении дозы или спонтанно при той же дозе статина. Были сомнения в том, является ли повышение уровня аминотрансфераз свидетельством гепатотоксичности в результате приема статинов или же это реакция печени на снижение уровня холестерина, свойственная всем гиполипидемическим препаратам [13].

В настоящее время имеются данные, что статины хорошо переносятся пациентами с хроническими заболеваниями печени с подъемом печеночных ферментов, такими как НАЖБП, первичный билиарный цирроз, хронический гепатит С. Одним из крупных исследований, сыгравших важную роль

в данном вопросе, было исследование Chalasani N, опубликованное в 2004 году. Наблюдение за 4024 участниками исследования, разделенными на три группы, велось с 01.01.1998 по 31.06.2002 гг. Первая группа – 342 пациента с повышенными уровнями АЛТ, АСТ, принимавших статины. Вторая группа – 1437 пациентов с уровнями АЛТ, АСТ в пределах нормы, принимавших статины. Третья группа – 2245 пациентов с повышенными уровнями АЛТ, АСТ, не принимавших статины. Эффект применения статинов был оценен через 6 месяцев с даты их назначения по частоте возникновения слабого и значительного повышения уровней трансаминаз. Для первой группы эти показатели составили 4,7% и 0,6%, для второй группы – 1,9% и 0,2%, для третьей группы – 6,4% и 0,4% соответственно. В конце исследования был сделан вывод, что применение статинов у пациентов с изначально повышенным уровнем трансаминаз, не сопряжено с повышенным риском развития гепатотоксичности [14].

В 2005 году были опубликованы результаты исследования, проведенного в США, в котором принимали участие 1000 здоровых человек с повышенным уровнем кальция в стенках коронарных артерий. Ежедневный прием включал либо комбинацию из аторвастатина 20 мг, витамина С 1 г, витамина Е 1000 МЕ либо плацебо в среднем в течение 3,6 лет. В начале исследования у всех пациентов уровень ЛПНП находился в диапазоне между 2,3 и 4,5 ммоль/л, а уровень трансаминаз был повышен не более чем в 1,5 раза. Среди 455 пациентов, которым была выполнена компьютерная томография как в начале, так и в конце исследования, у 80 была обнаружена НАЖБП. По результатам КТ в конце исследования число пациентов с НАЖБП в группе, принимающей комбинацию из аторвастатина, витамина С и витамина Е, было значительно ниже, чем в группе, принимающей плацебо (37% против 78% через два года). В результате данного исследования был сделан вывод: у пациентов с НАЖБП и незначительным повышением трансаминаз положительный эффект приема статинов на сердечно-сосудистые заболевания превышает риск развития гепатотоксичности. Однако для подтверждения способности статинов прерывать прогрессирование НАЖБП необходимо проведение более крупных долгосрочных исследований [15].

Доказательство безопасности и эффективности статинов у больных с хроническими заболеваниями печени было продемонстрировано в клиническом исследовании правастатина в 2006 году. В течение 36 недель проводилось многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 326 пациентов с хроническими заболеваниями печени, в том числе 64% с НАЖБП и 23% с гепатитом С. Пациенты были разделены на две группы. В первой – пациенты получали плацебо, во второй – правастатин в дозе 80 мг. В результате, в группе пациентов, принимавших

статинов, повышение уровня АЛТ составило 7,5%, а в группе, получавших плацебо – 12,5%. Таким образом, высокая доза правастатина (80 мг), применявшаяся по поводу гиперхолестеринемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени, значительно понижала уровни ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов в сравнении с применением плацебо, и кроме того была безопасна и хорошо переносима [16].

В 2006 году были опубликованы результаты исследования Dallas heart study, целью которого являлось определение наличия связи между приемом статинов, уровнями триглицеридов и АЛТ. В нем принимали участие 2264 пациента, которые были поделены на две группы. В первой группе участники исследования не принимали гиполипидемических препаратов ( $n=2,124$ ), во второй – принимали статины ( $n=140$ ). В итоге проведенного исследования не было выявлено связи между приемом статинов и увеличением частоты развития стеатоза (38% против 34%) или ростом уровня АЛТ (15% против 13%) и было подтверждено, что частота повышения уровня АЛТ у пациентов со стеатозом ( $n=638$ ), принимавших статины, была не больше, чем в группе пациентов, не принимавших статины. Данные выводы могут служить основанием для назначения статинов пациентам со стеатозом печени [17].

В 2010 году были опубликованы результаты рандомизированного, проспективного, открытого исследования GREACE (The Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation), в котором принимали участие 1600 пациентов в возрасте до 75 лет, страдающие коронарной болезнью сердца и имеющие уровень триглицеридов менее 10,3 ммоль/л и ЛПНП более 2,58 ммоль/л. Пациенты случайным образом были разделены на две группы. Первая группа включала пациентов, принимающих свою обычную терапию (только 30% из них получали гиполипидемические препараты) и осуществляющих нормализацию образа жизни. Пациенты второй группы принимали аторвастатин в дозе от 10 до 80 мг для снижения уровня ЛПНП ниже 2,58 ммоль/л. Коррекция дозировки осуществлялась каждые шесть месяцев в течение 3 лет. При этом измерение уровня АСТ, АЛТ производилось в начале исследования, через шесть недель и каждые шесть месяцев. В начале исследования повышение уровня АСТ, АЛТ не более чем в три раза наблюдалось у 437 из 1600 пациентов. У пациентов, принимавших участие в исследовании, были исключены алкогольный гепатит, вирусные гепатиты В и С, болезнь Вилсона и аутоиммунный гепатит. Основной конечной точкой служило возникновение любого сердечно-сосудистого события, включая инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, инсульт, реваскуляризацию. Относительный риск такого события был рассчитан для 437 пациентов с повышенными уровнями транс-

аминаз и пациентов с нормальными уровнями АЛТ и АСТ. Дополнительной конечной точкой являлось повышение уровня АСТ, АЛТ и появление других признаков поражения печени. Сердечно-сосудистое событие возникло у 10% (22/227) пациентов с подъемом трансаминаз в группе, принимавших статины, и у 30% (63/210) пациентов с подъемом АЛТ, АСТ в группе, не получавших статины. В группе пациентов, принимавших аторвастатин, было зарегистрировано 3,2 случая на 100 пациенто-лет в сравнении с 10 случаями на 100 пациенто-лет в группе пациентов, не принимавших статины. Риск возникновения сердечно-сосудистого события у пациентов с НАЖБП уменьшился на 68%, тогда как у пациентов без подъема трансаминаз – на 39%. У пациентов с НАЖБП, принимавших статины, отмечалось снижение уровней АСТ на 35%, АЛТ на 47%. А у пациентов с НАЖБП, не получавших статины, уровень АЛТ, АСТ повысился на 12%. Кроме того, в группе пациентов, принимавших статины, у 89% к концу исследования уровни АЛТ, АСТ, ГГТ были в пределах нормы. Только у 10 пациентов из 880, принимавших статины, отмечалось повышение уровня трансаминаз более чем в три раза. У 3 из 10 пациентов в результате корректировки дозы статинов произошло снижение АЛТ, АСТ до нормы. А у 7 (<1%) пациентов корректировка дозы не была эффективной, в результате чего терапия статинами была прекращена [18].

Таким образом, основываясь на результатах всех исследований, посвященных воздействию статинов на печень у пациентов с НАЖБП, можно сделать вывод, что ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы, несмотря на их потенциальную гепатотоксичность, не только не противопоказаны лицам с повышенными уровнями АЛТ, АСТ (за исключением случаев повышения трансаминаз в три и более раз), но и являются необходимым компонентом терапии для снижения уровня сердечно-сосудистых событий, уровня ферментов печени с минимальными побочными эффектами.

Длительное время статины остаются препаратами выбора среди гиполипидемических средств, используемых для коррекции дислипидемии при атеросклеротических сосудистых заболеваниях. Однако многие годы остается открытым вопрос о возможности, а главное, эффективности и безопасности применения статинов у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. Проведены десятки исследований, целью которых является определение соотношения риска и пользы применения статинов у данной категории пациентов. По результатам последних крупных клинических плацебо-контролируемых исследований, посвященных данному вопросу, применение статинов является не только возможным, но необходимым и безопасным средством снижения сердечно-сосудистого риска.

## Список литературы

1. Russian National Atherosclerosis Society (RNAS). Russian Society of Cardio somatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RusSCR). *Diagnosis and correction of lipid disorders for the atherosclerosis prevention and treatment. Russian recommendations. V revision. Russian Society of Cardiology (RSC). Moscow. 2012. Russian* (Национальное Общество по изучению Атеросклероза (НОА). Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Российское кардиологическое общество (РКО). Москва. 2012).
2. The Committee of Experts of Russian Scientific Society of Cardiology (RSSC). Section of atherosclerosis RSSC. *Diagnosis and correction of lipid disorders for the atherosclerosis prevention and treatment. Russian recommendations. Moscow. 2004. Russian* (Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Секция атеросклероза ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Москва. 2004).
3. Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. *Factors influencing mortality from cardiovascular diseases in the Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2005;4(1):4-8. Russian* (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(1):4-8).
4. Drapkina O.M., Dubolazova Y.V.. *Statins and liver: deadlock or new horizons. Russian medical journal. 2009;17(4):210-14. Russian* (Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Статины и печень: тупик или новые горизонты. Рус мед журн. 2009;17(4):210-14).
5. Kim W.R., Brown R.S., Terrault N.A., El-Serag H.. *Burden of liver disease in the United States: summary of a work shi p. Hepatology. 2002;36:227-42.*
6. Podymova S.D.. *Pathogenetic role of essential phospholipids in the treatment of alcoholic liver disease. Consilium medicum: Extra issue. 2001:3-5. Russian* (Подымова С.Д.. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени. Consilium medicum: Экстра-выпуск. 2001:3-5).
7. Wheeler M.. *Ethanol and HCV-induced cytotoxicity: the perfect storm. Gastroenterology. 2005;128:232-4.*
8. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Ob B.J.. *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980;55:434-8.*
9. Polunina T.E., Maev I.V.. *Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, diagnostics, treatment. Consilium medicum. Gastroenterology. 2012;1:35-40. Russian* (Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2012;1:35-40).
10. Sberlok Sh., Duli Dzb. *Diseases of the liver and biliary tract: a practical guide. Translated from English, edited by: Aprosina Z.T., Mukhin N.A. Moscow: GEOTAR-Med. 2002;859p. Russian* (Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое рук. Пер. с англ. под ред. Апросиной З.Т., Мухина Н.А. Москва: Гэотар-Мед. 2002;859с).
11. Vovk E.I.. *Treatment of non-alcoholic fatty liver disease in the therapist practice: What? Where? When? RMJ. 2011;11:1038-46. Russian* (Вовк Е.И.. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: Что? Где? Когда? РМЖ. 2011;11:1038-46).
12. Malyshev P.P., Ivanova K.V.. *Nonalcoholic fatty liver disease: aspects of diagnosis and treatment. Gastroenterology. 2010;2:30-7. Russian* (Мальшев П.П., Иванова К.В.. Неалкогольная жировая болезнь печени: аспекты диагностики и лечения. Гастроэнтерология. 2010;2:30-7).
13. Miao Hu, Bernard M.Y. Cbeung, Brian Tomlinson. *Safety of Statins. Therapeutic Advances in Drug Safety. 2012;3(3):133-44.*
14. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J., et al. *Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. Gastroenterology. 2004 May;126(5):1287-92.*
15. Soloway B.. *Statins for Patients with Fatty Liver Disease and Mildly Elevated Transaminases. Journal Watch General Medicine. January 2011.*
16. Lewis J.H., Mortensen M.E., Zweig S., Fusco M.J., Medoff J.R., Belder R. *Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Hepatology. 2007 Nov;46(5):1453-63.*
17. Browning J.D.. *Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. Hepatology. 2006 Aug;44(2):466-71.*
18. Egan M., Prasad S., Hickner J.. *Statins for patients with nonalcoholic fatty liver? The journal of family practice. 2011;60(9):536-8.*