

УДК 616.12

Влияние статинов на функцию почек и печени у больных с кардиоренальным синдромом

**А.М. Минасян, Л.В. Мовсисян, К.В. Маркосян,
А.Г. Абраамян**

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра терапии N 3
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, статины, лечение

Устранение нарушения обмена липопротеидов представляет собой один из наиболее эффективных подходов к увеличению продолжительности жизни представителей общей популяции [5]. Терапевтическое воздействие на дислиппротеидемию приобретает еще большее значение у пациентов с кардиоренальным синдромом (КРС), который определяется как расстройство сердца и почек, где острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого [13,42,53].

В результате работы Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Group была отмечена принципиальная неоднородность КРС как понятия и выделено пять типов последнего в зависимости от наличия острой или хронической сердечной недостаточности (ОСН/ХСН), а также первичности и вторичности возникновения поражения сердца или почек по отношению друг к другу. Предложенная градация поможет более четко идентифицировать основные патофизиологические механизмы возникновения КРС, сформулировать наиболее оптимальные подходы к его лечению и профилактике, а также оценить величину риска наступления неблагоприятного клинического исхода для каждого пациента [53]. Именно у этой категории больных назначение антигиперлипидемических препаратов позволит не только снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, но и замедлит формирование нефросклероза и хронической почечной недостаточности (ХПН) [6,14,38,57].

Общепризнанно, что депозиция определенных фракций липопротеидов в структурах почечной ткани, особенно в мезангиоцитах и подоцитах, способствует гломерулярному и интерстициальному артериолосклерозу [4,50]. Следствием дисфункции эндотелиоцитов почечных клу-

бочков является продукция ими профиброгенных хемокинов и факторов роста, что приводит к прогрессированию фиброза почечной ткани, в том числе тубулоинтерстиция, фибротической трансформации которого сегодня придают решающую роль в формировании ХПН [3].

Назначение статинов при хронических прогрессирующих нефропатиях обосновано результатами экспериментальных и клинических исследований, которые свидетельствуют о том, что присоединение статинов к препаратам, обладающим нефропротективным действием, повышает их эффективность [23,65,66]. Вместе с тем, монотерапия статинами также оказывает защитное действие на почки, что показано на экспериментальной модели гломерулонефрита, где симвастатин на 70% уменьшает нежелательную пролиферацию клеток почечного клубочка [65]. NICE исследование рекомендует статины в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у всех больных с хронической болезнью почек (ХБП), независимо от липидного профиля, а Andrew A. предлагает целенаправленное лечение многочисленных факторов риска и изменение образа жизни больных с 4-м типом КРС, что приведет к замедлению его прогресса [9,44,57].

Однако при назначении статинов нужно учитывать изменение функционального состояния печени, связанное с ожирением, дислипидемией, сахарным диабетом (СД), неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), вирусными С и В гепатитами и/или циррозами печени, что нередко наблюдается у больных с высоким риском кардиоваскулярных событий и последующим развитием КРС [54,58].

Лечение статинами ассоциируется с печеночными побочными эффектами, наиболее частым из которых является асимптоматичное и, обычно, преходящее повышение уровня трансаминаз в первые 12 недель статинотерапии, что не коррелирует с гистопатологическими изменениями и, следовательно, не может быть критерием поражения печени [11,17,21,33]. Механизмом гипертрансаминаземии, возможно, является изменение липидных компонентов мембран гепатоцитов с последующим повышением их проницаемости и “утечкой” печеночных энзимов. Для определения этого “феномена” повышения уровня печеночных ферментов, при отсутствии других причин гепатотоксичности, предложен термин *трансаминит* [30].

Клинически гепатотоксичность статинов проявляется довольно редко и выявление повышения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) часто ассоциируется с сочетанной патологией или применением лекарств, которые оказывают гепатотоксичный эффект [17,22]. Более того, недиагностированные до статинотерапии заболевания печени могут проявляться в виде значительного повышения уровня печеночных ферментов после его начала [20]. Рядом авторов выявлены разной степени тяжести изолированные случаи аутоиммунных гепатитов, что может предполагаться в слу-

чае персистентного повышения уровня аминотрансфераз после отмены лечения статинами и при наличии таких аутоиммунных маркеров, как повышенный уровень аутоантител и иммуноглобулинов [8,49]. Следовательно, повышение уровня АЛТ в 10 раз может быть использовано для дифференциации истинной гепатотоксичности лекарств от трансамината [60].

Данные ряда клинических исследований позволяют сделать некоторые выводы относительно повышения уровня аминотрансфераз, связанного с приемом статинов: во-первых, случаи гипертрансаминаземии не превышают 3% от общего числа обследуемых [25,43,47,52,56]; во-вторых, отмечается прямая корреляция между дозой статинов и случаями трансаминатов [12,28,45]; и, наконец, в большинстве (70%) случаев гипертрансаминаземии отмечается спонтанная нормализация уровня трансфераз без необходимости отмены препарата, связанная, возможно, с развитием адаптации к приему соответствующего лекарства [16,40]. Этот факт позволяет назначить тот же или другой статин после коррекции уровня аминотрансфераз с последующим контролем за функцией печени до продолжительной нормализации [22].

The Third National Health and Nutrition Examination Survey отметило асимптоматическое повышение уровня аминотрансфераз в 7,9% случаев общей популяции США с предположением, что это является маркером хронической болезни печени (НАЖБП, гепатит С, гепатит В и гемохроматоз) [24]. НАЖБП включает ряд расстройств, таких как изолированная жировая печень и неалкогольный стеатогепатит, что ассоциируется с компонентами метаболического синдрома (МС) и более высокой смертностью от сердечно-сосудистых (КС) заболеваний, независимо от известных классических факторов риска последнего [31].

НАЖБП, 2-й тип СД, МС и КС заболевания взаимосвязаны многими факторами риска и метаболическими признаками, что объединяет их в комплексную мультисистемную патологию с полиорганными проявлениями и многочисленными причинно-следственными взаимоотношениями. Поскольку печень является ключевым органом гомеостаза глюкозы и липидов, неудивительно, что НАЖБП играет роль в развитии СД и МС, которые, являясь факторами риска КС заболеваний, что предопределяет их опосредованную взаимосвязь с НАЖБП [10,37,61,64].

С другой стороны, печень может напрямую способствовать развитию КС заболеваний, поскольку НАЖБП ассоциируется с атерогенными липидами (продукция липопротеидов очень низкой плотности повышается) [7,59]. Более того, эндотелиальная дисфункция является одной из ранних проявлений развития атеросклероза [41,55]. В эндотелии инсулин стимулирует высвобождение NO (nitric oxid) с последующей вазодилатацией, что при резистентности к инсулину приведет к понижению сосудорасширяющего ответа [34]. Стеатоз способствует нарушению синтеза NO,

ассоциируется с изменением продукции эндотелина-1 и вазоактивных простагландинов, способствует структурным изменениям печеночных сосудов, что в конечном итоге сопровождается повышением внутрипеченочной резистентности [26,27,34,46].

Ряд авторов отметили изменение уровня сосудистых факторов (сосудистый эндотелиальный фактор роста/*vascular endothelial growth factor*) в периферической крови у больных с НАЖБП, что также говорит об их участии в патофизиологии НАЖБП и поможет объяснить взаимосвязь печени и КВ заболеваний, учитывая роль сосудосуживающих веществ в развитии атеросклероза [26]. Вышесказанное поддерживает мнение об изменении уровня ферментов печени, скорее как признаке прогрессирования заболевания печени, чем следствии статинотерапии [62]. Dallas Heart Study не выявило корреляцию между назначением статинов, увеличением уровня АЛТ и развитием стеатогепатоза [18]. Более того, 6-месячная статинотерапия у больных с НАЖБП может понизить повышенный в начале лечения уровень печеночных ферментов и улучшить гистологию печени, что оправдывает назначение статинов у этой категории больных при соответствующем мониторинге [31,51].

Учитывая наличие у 1.6% населения США гепатита С, его встречаемость у больных с высоким КВ риском нередко, особенно при HCV ассоциированном МС (резистентность к инсулину, гиперхолестеринемия, стеатоз) [19]. Исследование безопасности статинов у этой категории больных не выявило высокого риска изменения функции печени, а ряд авторов отметили их благоприятное действие, как потенциальной дополнительной терапии при HCV инфекции [15,35,39,63].

National Cholesterol Education Program рекомендует мониторинг функциональных показателей печени в начале терапии статинами, через 12 недель после начала лечения и далее ежегодно или при повышении дозы препарата [32]. Рандомизированные исследования отмечают безопасность низких и умеренных доз статинов и отсутствие высокого риска нарушения биохимических показателей печени [28,52]. Более того, в большинстве исследований (AFCAPS/TexCAPS [Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study], SSSS) персистентное увеличение уровня печеночных ферментов оказывается ложноположительным [29,48]. Эти факты ставят под вопрос целесообразность и необходимость рутинных биохимических исследований печени, учитывая редкость случаев печеночной недостаточности и доказанную безопасность большинства статинов [21,28,32,36]. Более того, этот мониторинг может привести к преждевременному прекращению врачами потенциально безопасного для жизни пациентов лечения статинами. The National Lipid Association and the Liver Expert Panel также отмечает отсутствие необходимости продолжительного мониторинга печеночных тестов и считает оправданным проведение тестирования в течение рутинного медицинского осмотра, а опре-

деление уровня аминотрансфераз в начале лечения может быть полезным для будущих диагностических и сравнительных целей [16,43,47].

Гетерогенная патофизиология КРС делает его лечение сложной задачей. До настоящего времени нет единой, гарантирующей успех, терапии КРС, ввиду того, что каждый больной имеет уникальный анамнез, факторы риска развития и сочетанные заболевания. Серьезной проблемой в лечении КРС является развитие резистентности к диуретикам, инотропным средствам, что диктует необходимость нового терапевтического подхода, который включает раннюю диагностику КРС, раннее и продолжительное лечение больных с ХСН и ХБП [1,2].

Исходя из вышесказанного, нами предполагается изучить влияние статинотерапии на функциональное состояние почек у больных с КРС. Назначение статинов является обоснованным для первичной и вторичной профилактики КРС, где они оказывают нефропротективное действие и способствуют снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. В свете значительного уменьшения риска угрожающих жизни КВ событий при назначении статинов врачи первичного звена не должны отменять статинотерапию у больных, где повышение уровня трансаминаз не имеет клинической обоснованности или является следствием известного хронического заболевания. Этот подход основывается не только на безопасности, но и на очевидных преимуществах статинотерапии в этой популяции больных.

Поступила 23.03.18

**Ստատինների ազդեցությունը լյարդի և երիկամների
ֆունկցիայի վրա կարդիոռենալ համախտանիշով
հիվանդների շրջանում**

**Ա.Մ.Մինասյան, Լ.Վ.Սովսիսյան, Կ.Վ. Մարկոսյան,
Ա.Հ.Աբրահամյան**

Ընդհանուր պոպուլյացիայի ներկայացուցիչների շրջանում լիպոպրոտեիդների փոխանակության շտկումը հանդիսանում է արդյունավետ մոտեցում հիվանդների կյանքի տևողության երկարացման հարցում: Դիսլիպոպրոտեիդեմիայի բուժումը ձեռք է բերում ավելի մեծ նշանակություն կարդիոռենալ համախտանիշով հիվանդների շրջանում, հաշվի առնելով, որ ստատինները կարող են նվազեցնել սրտանոթային բարդությունների զարգացման ռիսկը, դանդաղեցնել նեֆրոսկլերոզի ու քրոնիկ երիկամային անբավարարության զարգացումը: Սակայն ստատիններ նշանակելիս պետք է հաշվի առնել լյարդի ֆունկցիոնալ վիճակի փոփոխությունները կապված ճարպակալման, դիսլիպիդեմիայի, շաքարային դիաբետի, լյարդի ոչ ալկոհոլային ճար-

պային հիվանդության հետ, ինչը ոչ հազվադեպ դիտվում է սրտանոթային պատահարների բարձր ռիսկ ունեցող հիվանդների մոտ, վերջիններիս շրջանում կարդիոռենալ համախտանիշի հետագա զարգացմամբ:

Ստատիններով բուժումը հաճախ զուգակցվում է տրանսամինազների մակարդակի անախտանիշ, անցողիկ բարձրացմամբ ստատինոթերապիայի առաջին շաբաթվա ընթացքում, որը բնորոշվում է տրանսամինիտ տերմինով: Կարդիոռենալ համախտանիշի հետերոգեն ախտաձագումը վերջինիս բուժումը դարձնում է բարդ խնդիր: Մինչ օրս դեռ մշակված չէ կարդիոռենալ համախտանիշի համալիր բուժում, քանի որ յուրաքանչյուր հիվանդ ունի յուրօրինակ անամնեզ, զարգացման ռիսկի գործոններ և համակցված հիվանդություններ: Ելնելով վերը նշվածից, մեր կողմից առաջարկվում է ուսումնասիրել ստատինաթերապիայի ազդեցությունը լյարդի և երիկամների ֆունկցիոնալ վիճակի վրա կարդիոռենալ համախտանիշով հիվանդների շրջանում, քանի որ դրանք ցուցաբերում են նեֆրոպրոտեկտիվ ազդեցություն և նպաստում են սրտանոթային բարդությունների զարգացման ռիսկի նվազեցմանը:

Statins' influence on kidney and liver function in patients with cardiorenal syndrome

A.M. Minasyan, L.V. Movsisyan, K.V. Markosyan, A.H. Abrahamyan

Lipoprotein metabolism correction is an effective approach to the lifetime increase in the representatives of the whole population. Therapeutic influence on dyslipoproteinemia plays more important role in patients with cardiorenal syndrome (CRS), where statins can decrease the risk of cardiovascular complications, as well as retard the formation of nephrosclerosis and chronic renal insufficiency. However, before statin prescription we should take into consideration liver functional status associated with obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease, especially in patients with high cardiovascular risk and CRS development. Statin treatment during first weeks from the onset is associated with asymptomatic transient increase in transaminase level, which is called transaminitis.

Heterogenic pathophysiology of CRS makes its treatment difficult, as today there is no general successful CRS treatment, because each patient is presented with specific anamnesis, risk factors, and comorbid conditions. Due to the abovementioned factors, further research is needed for determining statin action on kidney and liver function, as they exert nephroprotective influence and promote decrease of the risk of cardiovascular events and complication.

Литература

1. *Минасян А.М.* Влияние статинов на функцию почек у больных с кардиоренальным синдромом. Медицинские новости. Минск, 2013, 7, с. 75-76.
2. *Минасян А.М.* Применение статинов при кардиоренальном синдроме: возможности лечения и профилактики (обзор). Клиницист. Научно-практический журнал. М., 2012, 3-4, с. 80-84.
3. *Мухин Н.А., Козловская Л.В., Кутырина И.М. и др.* Тер. арх., 2002, 6, с. 5-11.
4. *Смирнов А.В.* Нефрология, 1998, 2 (3), с. 76-83.
5. *Фомин В.В., Гирина С.С.* Статины и хроническая болезнь почек: "точки роста" для расширения показаний. Consilium medicum : Журнал доказательной медицины для практикующих врачей, 2010, т. 12, 5, с. 105-109 .
6. *Abhishek Deshmukh, Jawahar L. Mehta* Published online: 30 October 2010. Springer Science+Business Media, LLC, 2010.
7. *Adiels M., Westerbacka J. et al.* Acute suppression of VLDL1 secretion rate by insulin is associated with hepatic fat content and insulin resistance, Diabetologia, 2007;50(11):2356-65. Crossref I PubMed
8. *Alla V., Abraham J., Siddiqui J. et al.* Autoimmune hepatitis triggered by statins. J. Clin. Gastroenterol, 2006;40(8):757-761 [PubMed]
9. *Andrew A. House* Cardiorenal Syndrome Type 4: Epidemiology, pathophysiology and treatment. Semin. Nephrol., 2012, 32:40-48.
10. *Anstee Q.M., Targher G., Day C.P.* Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2013; 10(6): 330-44. Crossref I PubMed
11. *Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A.* Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? Hepatology, 2008;48(2):662-669 [PubMed]
12. *Armitage J.* The safety of statins in clinical practice. Lancet, 2007;370(9601):1781-1790 [PubMed]
13. *Athyros V. G., Katsiki Niki, Konstantinos Tziomalos et al.* Preventing cardio-renal syndrome rather than treating it: Could statins play a role? Open Cardiovasc. Med. J., 2011; 5: 226-230. Published online, 2011, December 2.
14. *Athyros V.G., Mitsiou E.K., Tziomalos K. et al.* Impact of managing atherogenic dyslipidemia on cardiovascular outcome across different stages of diabetic nephropathy. Expert Opin. Pharmacother., 2010;11:723-30.
15. *Bader T., Fazili J., Madhoun M. et al.* Fluvastatin inhibits hepatitis C replication in humans. Am. J. Gastroenterol., 2008;103(6):1383-1389 [PubMed]
16. *Bays H.* Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. Am. J. Cardiol., 2006;97(8A):6C-26C. [PubMed]
17. *Bhardwaj S.S., Chalasani N.* Lipid lowering agents that cause drug induced hepatotoxicity. Clin. liver dis., 2007;11(3):597-613 [PMC free article] [PubMed]
18. *Browning J.D.* Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. Hepatology, 2006;44(2):466-471. [PubMed]
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Viral hepatitis topics: statistics and surveillance. <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics.htm#section1>. Accessed February 2, 2010.
20. *Chalasani N.* Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. Hepatology, 2005;41(4):690-695. [PubMed]
21. *Chang C.Y., Schiano T.D.* Drug hepatotoxicity. Aliment. Pharmacol. Ther., 2007;25(10):1135-1151. [PubMed]
22. *Charles E.C., Olson K.L., Sandhoff B.J. et al.* Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. Am. J. Med., 2005;118(6):618-624. [PubMed]
23. *Christensen M., Su A.W., Snyder R.W. et al.* Kidney Int., 2006; 69 (3): 457-63.

24. Clark J.M., Brancati F.L., Diehl A.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003;98(5):960-967. [PubMed]
25. Cohen D.E., Anania F.A., Chalasani N. National Lipid Association Statin Safety Task Force. Liver Expert Panel An assessment of statin safety by hepatologists. *Am. J. Cardiol.*, 2006;97(8A):77C-81C. [PubMed]
26. Coulon S., Francque S., Colle I. et al. Evaluation of inflammatory and angiogenic factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease, *Cytokine*, 2012 ;59(2): 442-9. Crossref I PubMed
27. Coulon S., Heindryckx F., Geerts A. et al. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications, *Liver Int.*, 2011; 31(2): 146-62.
28. De Denus S., Spinler S.A., Miller K., Peterson A.M. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*, 2004;24(5):584-591. [PubMed]
29. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279(20):1615-1622. [PubMed]
30. Dujovne C.A. Side effects of statins: hepatitis versus "transaminitis"-myositis versus CPKitis. *Am. J. Cardiol.*, 2002;89(12):1411-1413. [PubMed]
31. Ekstedt M., Franzen L., Mathiesen U.L. 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. [PubMed]
32. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001;285(19):2486-2497. [PubMed]
33. Forrester JS, Libby P. The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99(5):732-738 [PubMed]
34. Francque S., Laleman W., Verbeke L. et al., Increased intrahepatic resistance in severe steatosis: endothelial dysfunction, vasoconstrictor overproduction and altered microvascular architecture. *Lab. Invest.*, 2012;92(10):1428-39. Crossref I PubMed
35. Gibson K., Rindone J.P. Experience with statin use in patients with chronic hepatitis C infection. *Am. J. Cardiol.*, 2005;96(9):1278-1279. [PubMed]
36. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002;360(9326):7-22. [PubMed]
37. Hong Liu and Hong-Yun Lu: Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease; *World Gastroenterology*, 2014 Jul 14;20(26): 8407-8415.
38. Kalaitzidis R.G., Elisaf M.S. The role of statins in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.*, 2011;34:195-202.
39. Khorashadi S., Hasson N.K., Cheung R.C. Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2006;4(7):902-907. [PubMed]
40. Law M., Rudnicka A.R. Statin safety: a systematic review. *Am. J. Cardiol.*, 2006;97(8A):52C-60C. [PubMed]
41. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*, 2005; 111(3):363-8. Crossref I PubMed
42. McCullough P.A., Verrill T.A. Cardiorenal interaction: appropriate treatment of cardiovascular risk factors to improve outcomes in chronic kidney disease. *Postgrad Med.*, 2010 Mar;122(2):25-34.
43. McKenney J.M., Davidson M.H., Jacobson T.A., Guyton J.R. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am. J. Cardiol.*, 2006;97(8A):89C-94C [PubMed]
44. National Institute for Health and Clinical Excellence: Chronic kidney disease. Available at <http://www.nice.org.uk/CG73>. Accessed August 15, 2010.
45. Newman C., Tsai J., Szarek M., Luo D., Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 complete trials in 14,236 patients. *Am. J.*

- Cardiol., 2006;97:61-67. [PubMed]
46. *Pasarin M., Abraldes J.G., Rodriguez-Vilarrupla A. et al.*, Insulin resistance and liver microcirculation in a rat model of early NAFLD, *J. Hepatol.*, 2011;55(5):1095-102. Crossref I PubMed
 47. *Pasternak R.C., Smith S.C., Jr, Bairey-Merz C.N. et al.* ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation*, 2002;106(8):1024-1028.[PubMed]
 48. *Pedersen T.R., Kieksus J., Berg K. et al.* Scandinavian Simvastatin Survival Study Group Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994;344(8934): 1383-1389. [PubMed]
 49. *Pelli N., Setti M., Ceppa P. et al.* Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003;15(8):921-924. [PubMed]
 50. *Radhakrishnan J., Appel A.S., Valeri A. et al.* *Am. J. Kidney Dis.*, 1993; 22 (1): 135-42.
 51. *Rallidis L.S., Drakoulis C.K., Parasi A.S.* Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis*, 2004;174(1):193-196. [PubMed]
 52. *Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al.* JUPITER Study Group Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.*, 2008;359(21):2195-2207. [PubMed]
 53. *Ronco C., McCullough P., Anker S. et al.* Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // *Eur. Heart. J.* 2010. 31. 703-711.
 54. *Rossana M. Calderon, Luigi X. Cubeddu, Ronald B. Goldberg, and Eugene R. Schiff* Statins in the treatment of dislipidemia in the presence of elevated liver aminotranferase levels: A therapeutic dilemma. *Mayo Clin. Proc.*, 2010 Apr; 85(4): 349-356.
 55. *Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D.* Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction, *Clin. Sci. (Lond.)*, 2005;109(2): 143-59. Crossref I PubMed
 56. *Stein E.A., Amerena J., Ballantyne C.M. et al.* Long term efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg in patients with severe hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.*, 2007;100(9):1387-1396. [PubMed]
 57. *Strippoli G.F., Navaneethan S.D., Johnson D.W. et al.* Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ*, 2008; 336: 645-651.
 58. *Sven M. Francque* The role of non-alcoholic fatty liver disease in cardiovascular disease: *European Cardiology Review*, 2014; 9(1) : 10-5.
 59. *Toledo F.G., Sniderman A.D., Kelley D.E.* Influence of hepatic steatosis(fatty liver) on severity and composition of dyslipidemia in type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 2006;29(8): 1845-50. Crossref I PubMed
 60. US Food and Drug Administration (FDA) PhRMA/FDA/ASSLD drug induced hepatotoxicity white paper post marketing considerations: November 2000. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm091462.pdf>. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/ucm091462.pdf> Accessed February 2, 2010.
 61. *Vanni E., Bugianesi E., Kotronen A. et al.* From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Gig. Liver. Dis.*, 2010;42(5)320-30. Crossref I PubMed
 62. *Vuppalanchi R., Chalasani N.* Statins for hyperlipidemia in patients with chronic liver disease: are they safe? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006;4(7):838-839. [PubMed]
 63. *Ye J., Wang C., Sumpter R. Jr., Brown M.S. et al.* Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of host protein geranylgeranylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003;100(26):15865-15870. [PMC free article] [PubMed]
 64. *Yki-Jarvinen H.* Non –alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome, *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2014;pii: S2213-8587(14)70032-4. Crossref I PubMed
 65. *Yoshimura A., Inui K., Nemoto T. et al.* *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998; 9 (11): 2027-39.
 66. *Zoja C., Corna D., Rottoli D. et al.* *Kidney Int.*, 2002; 61 (5): 1635-45.