

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-40-44

Коррекция нарушений липидного обмена аторвастатином к комбинации с УДХК при НАЖБП

Сучкова Е. В., Лукашевич А. П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, Российская Федерация)

Correction of lipid metabolism disorders with atorvastatin in combination with UDCA in NAFLD

E. V. Suchkova, A. P. Lukashevich

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Izhevsk State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation (426034, st. Kommunarov, 281, Izhevsk, Russia)

Для цитирования: Сучкова Е. В., Лукашевич А. П. Коррекция нарушений липидного обмена аторвастатином к комбинации с УДХК при НАЖБП. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;181(9): 40–44. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-40-44

For citation: Suchkova E. V., Lukashevich A. P. Correction of lipid metabolism disorders with atorvastatin in combination with UDCA in NAFLD. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;181(9): 40–44. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-40-44

✉ **Corresponding author:**

**Сучкова
Елена Владимировна**
Elena V. Suchkova
e_suchkova@mail.ru

Сучкова Елена Владимировна, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела
Лукашевич Анна Павловна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела
Elena V. Suchkova, MD, docent of the department of propaedeutics of internal diseases with a course of nursing
Anna P. Lukashevich, candidate of medical sciences, assistant of the department of propaedeutics of internal diseases with a course of nursing

Резюме

Цель: оценка терапевтической эффективности сочетанного применения урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с сопутствующей атерогенной дислипидемией.

Материалы и методы. Обследованы 123 пациента с НАЖБП на стадии стеатоза, из них 66 женщин и 57 мужчин в возрасте от 30 до 70 лет. В верификации НАЖБП использовано ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатобилиарной системы с помощью аппарата «SONIXOP» (Канада). Для исключения фиброза в паренхиме печени проводилась соноэластография на аппарате AIXPLORER (Франция) и использованы тесты FibroTest и FibroMax, разработанные компанией BioPredictiv (Париж, Франция). Определялся липидный профиль на анализаторе FP-901(M) фирмы «Labsystems» (Finland) (Испания, Барселона). Использовался метод многофракционного (5-фазного) дуоденального зондирования (МФДЗ), позволяющий оценивать показатели желчи (содержание холестерина и желчных кислот).

Результаты. При проведении УЗИ печени и SteatoTest стеатоз выявлен у всех пациентов НАЖБП. У обследованных определены признаки атерогенной дислипидемии. Отмечено достоверное повышение уровня холестерина в порциях «В» и «С» желчи (на 79,9% (p=0,001) и 76,89% (p=0,001) соответственно), снижение количества желчных кислот в порциях «В» и «С» желчи (на 46,74% (p=0,001) и на 30,56% (p=0,1) соответственно). Резкое снижение холатохолестеринового коэффициента (на 90,55% (p=0,001) и 86,03% (p=0,01) соответственно) подтверждает высокие литогенные свойства желчи. Сочетанное применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), одновременно с аторвастатином проявилось более выраженным как гиполипидемическим действием, так и коррекцией литогенных свойств желчи, в сравнении с монотерапией УДХК.

Заключение. Установлена эффективность курсового применения УДХК в сочетании с аторвастатином в коррекции гипер- и дислипидемии и биохимических показателей желчи у пациентов НАЖБП на ранней стадии стеатоза.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия, литогенность желчи, УДХК, аторвастатин

Summary

Objective: to evaluate the therapeutic efficacy of the combined use of ursodeoxycholic acid and atorvastatin in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with concomitant atherogenic dyslipidemia.

Materials and methods. 123 patients with NAFLD at the stage of steatosis were examined, among them 66 women and 57 men aged 30 to 70 years. In verification of NAFLD, an ultrasound examination (ultrasound) of the hepatobiliary system was used using the SONIX OP apparatus (Canada). To exclude fibrosis in the liver parenchyma, sonoelastography was performed on an AIXPLORER apparatus (France) and the FibroTest and FibroMax tests developed by BioPredictiv (Paris, France) were used. The lipid profile was determined on an analyzer FP-901 (M) from Labsystems (Finland) (Spain, Barcelona). The method of multifractional (5-phase) duodenal sounding (MFDZ) was used, which makes it possible to evaluate bile indices (cholesterol and bile acids).

Results. Ultrasound of the liver and SteatoTest revealed steatosis in all patients with NAFLD. The examined identified signs of atherogenic dyslipidemia. There was a significant increase in cholesterol in portions "B" and "C" of bile (by 79.9% ($p = 0.001$) and 76.89% ($p = 0.001$), respectively), a decrease in the amount of bile acids in portions "B" and "C" of bile (by 46.74% ($p = 0.001$) and 30.56% ($p = 0.1$), respectively). A sharp decrease in the cholecholesterol coefficient (by 90.55% ($p = 0.001$) and 86.03% ($p = 0.01$), respectively) confirms the high lithogenic properties of bile. The combined use of ursodeoxycholic acid (UDCA), simultaneously with atorvastatin, manifested a more pronounced both lipid-lowering effect and correction of the lithogenic properties of bile, in comparison with UDCA monotherapy.

Conclusion. The effectiveness of the course application of UDCA in combination with atorvastatin in the correction of hyper- and dyslipidemia and biochemical parameters of bile in patients with NAFLD at an early stage of steatosis was determined.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, dyslipidemia, lithogenicity of bile, UDCA, atorvastatin

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается в настоящее время как хроническое прогрессирующее заболевание печени, представленное спектром морфологических изменений, включающих стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени [1, 2]. НАЖБП по современным представлениям является вторичным состоянием по отношению к инсулинорезистентности, ожирению, дислипидемии, что осложняет его своевременную диагностику и лечение на ранней стадии стеатоза. Немногочисленные данные литературы об эффектив-

ности комбинированной терапии гепатопротекторами, в частности, урсодезоксихолевой кислотой, со статинами, применяющихся у данной категории пациентов. В свою очередь, неалкогольный стеатоз может быть причиной развития дислипидемии, инсулинорезистентности, сопровождаться развитием желчнокаменной болезни в 5 раз чаще, чем в популяции [3, 4].

Цель работы – оценка терапевтической эффективности сочетанного применения урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина при НАЖБП с сопутствующей атерогенной дислипидемией.

Материалы и методы

Обследованы 123 пациента с НАЖБП на стадии стеатоза, из них 66 женщин и 57 мужчин в возрасте от 30 до 70 лет. В верификации НАЖБП использовано ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатобилиарной системы с помощью аппарата «SONIX OP» (Канада). Учитывались следующие признаки: увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности (эхогенность печени превышает эхогенность почек), относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс менее 1), снижение звукопроводимости, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночной вен. Для исключения фиброза в паренхиме печени проводилась соноэластография на аппарате AIXPLORER (Франция) и использованы тесты FibroTest и FibroMax, разработанные компанией BioPredictiv (Париж, Франция). Высокая диагностическая ценность теста FibroMax делает возможным использование его для верификации стадий НАЖБП при невозможности проведения инвазивного метода исследования – биопсии печени. Специфичность анализа крови (FibroTest) для дифференцировки стадий НАЖБП по отношению к биопсии печени составила, по нашим данным, 80%, чувствительность – 100%.

Определялся липидный профиль: холестерин (ХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой

плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ). Содержание ХС, ТГ, ЛПВП оценивали на анализаторе FP-901(M) фирмы «Labsystems» (Finland) (Испания, Барселона). Рассчитывали по формуле показатели ЛПНП и ЛПОНП: $ЛПОНП = ТГ / 2$, $ЛПНП = ХС - (ЛПОНП + ЛПВП)$. На основании полученных результатов рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) с помощью формулы: $КА = \text{холестерин} - \text{липопротеиды высокой плотности} / \text{липопротеиды высокой плотности}$.

Использовался метод многофракционного (5-фазного) дуоденального зондирования (МФДЗ), позволяющий оценивать желчь и показатели, характеризующие ее выделение. При проведении исследования для стимуляции процесса желчеотделения использовался раствор сернокислой магнезии 25 мл 33 процентный. Для определения уровня холестерина (ХС) и суммарного количества желчных кислот (ЖК) в желчи использовали спектрофотометрический метод [5].

В исследование не включали пациентов с гиперчувствительностью к исследуемым препаратам, беременных и «кормящих» женщин, больных с психическими расстройствами, онкологическими заболеваниями, наличием фиброза и цирроза печени любой этиологии, острым гепатитом любой

этиологии, алкогольной болезнью печени, гепатотропной вирусной инфекцией.

Полученные данные сравнивали с показателями контрольной группы, сформированной из 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет, не имевших отклонений со стороны гепатобилиарной системы.

Результаты клинических и лабораторных исследований обрабатывали с помощью программы «STATISTICA 6.1». Статистический анализ включал: статистический расчет «меры положения» и «меры рассеяния» признака. «Меру положения» рассчитывали как среднюю арифметическую вели-

чину признака (M), а «меру рассеяния» – ошибку средней (m). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Методы статистической обработки в случае нормального распределения использовались параметрические. При нормальном распределении оценку статистической значимости различий (p) количественных величин между группами проводили с использованием t – критерия Стьюдента. Различия между группами считали значимыми статистически при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При проведении УЗИ печени стеатоз выявлен у 123 пациентов НАЖБП. По данным SteatoTest первая степень ожирения печени была у 56% больных, вторая – у 19%, третья – у 25% пациентов, из них NashTest у 27,4% пациентов выявил стеатогепатит (N0–1).

Судя по данным таблицы 1, у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза печени выявлены достоверные изменения показателей липидного обмена в сторону увеличения ХС ($p=0,005$), ХС ЛПОНП ($p=0,001$), ХС ЛПНП ($p=0,001$), ТГ ($p=0,001$), КА ($p=0,02$) и уменьшения ЛПВП ($p=0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о наличии атерогенной дислипидемии у пациентов НАЖБП на стадии стеатоза.

Пациентам НАЖБП проведено МФДЗ. Нами определялся уровень билирубина, желчных кислот и холестерина, подсчитывался холатохолестериновый коэффициент (ХХК) в пяти фазах дуоденальной секреции желчи (табл. 2). Отмечено достоверное повышение уровня холестерина в порциях «В» и «С» желчи (на 79,9% ($p=0,001$) и 76,89% ($p=0,001$) соответственно), снижение количества желчных кислот в порциях «В» и «С» желчи (на 46,74% ($p=0,001$) и на 30,56% ($p=0,1$) соответственно).

Уменьшение содержания желчных кислот, которые стабилизируют коллоидную устойчивость желчи, приводит к выпадению холестерина в осадок. Резкое снижение холатохолестеринового коэффициента (на 90,55% ($p=0,001$) и 86,03% ($p=0,01$) соответственно) подтверждает высокие литогенные свойства желчи.

МФДЗ сейчас мало используется в практической медицине, хотя по своим диагностическим возможностям ранней стадии желчнокаменной болезни превосходит УЗИ желчного пузыря. Изменения биохимического состава желчи выявлены у всех пациентов НАЖБП на стадии стеатоза, тогда как билиарный сладж при проведении ультразвукового исследования был обнаружен только у 21,53% пациентов.

Функциональное состояние печени при НАЖБП на стадии жирового гепатоза сопровождается выраженными изменениями биохимических свойств крови и желчи: дислипидемией и дисхολией, являющихся патогенетическими звеньями формирования НАЖБП и одновременно ее проявлениями. С учетом выявленных изменений при НАЖБП нас

заинтересовал вопрос о возможности комбинированной терапии препаратом, показанного при НАЖБП – урсодезоксихолевая кислота (УДХК), с аторвастатином для снижения уровня атерогенной фракции липидов. В лечении выделено 2 группы пациентов: в первую группу вошли 57 пациентов, принимающих УДХК и аторвастатин, во вторую – 66 больных, получающих монотерапию УДХК. Повторный осмотр осуществлялся через 30 дней.

У пациентов первой группы нами отмечен (табл. 3) значительный положительный сдвиг в показателях липидного обмена. Наблюдалось достоверное снижение уровня холестерина в сыворотке крови на 21,0% ($p=0,02$), ЛПОНП – на 25,8% ($p=0,02$), ЛПНП – на 43,6% ($p=0,02$), триглицеридов – на 24,0% ($p=0,04$), достоверное повышение ЛПВП на 25,3% ($p=0,02$). На фоне этих изменений достоверное снижение коэффициента атерогенности на 27,5% ($p=0,01$) (табл. 3).

Применение во второй группе УДХК привело к достоверному снижению уровня холестерина в сыворотке крови на 18,7% ($p=0,001$), ЛПОНП – на 30,9% ($p=0,001$), триглицеридов – на 25,4% ($p=0,001$), ЛПНП – на 9,55% ($p=0,01$), достоверному повышению ЛПВП на 8,1% ($p=0,02$). Отмечено снижение коэффициента атерогенности – на 22,7% ($p=0,001$) (табл. 3).

Таким образом, в первой группе воздействие УДХК, одновременно с аторвастатином проявилось более выраженным гипополипидемическим действием.

На фоне комбинированной терапии прослеживалась положительная динамика биохимических свойств желчи порций «В» и «С» (табл. 4). Достоверные изменения, свидетельствующие об уменьшении литогенности желчи, наблюдались в обеих группах. Показатели после лечения приближаются к показателям контрольной группы и теряется достоверная разница. В первой группе отмечено достоверное выраженное снижение уровня холестерина в порциях «В» и «С» желчи (на 60,5% ($p=0,001$) и 34,97% ($p=0,001$) соответственно), достоверное повышение количества желчных кислот в порциях «В» и «С» желчи (на 24% ($p=0,001$) и на 20,1% ($p=0,02$) соответственно), повышение уровня ХХК (на 77,6% ($p=0,001$) и 82,5% ($p=0,001$) соответственно).

Показатели	Контрольная группа (n=50)	Пациенты НАЖБП (n=123)	p
Холестерин (ммоль/л)	5,22±0,07	5,54±0,06	0,005
Холестерин ЛПОНП (ммоль/л)	0,40±0,02	0,76±0,02	0,001
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	3,34±0,07	3,94±0,12	0,001
Холестерин ЛПВП (ммоль/л)	1,38±0,04	0,92±0,01	0,001
Триглицериды (г/л)	0,83±0,02	1,91±0,08	0,001
Коэффициент атерогенности (ед)	2,62±0,04	5,50±1,19	0,02

Таблица 1.
Показатели липидного обмена у пациентов обследуемых групп

Примечание:
n – число наблюдений;
p – достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Пациенты НАЖБП (n=123)	p
Билирубин (ммоль/л)			
порция "В"	1003±36,4	658,59±58,07	0,001
порция "С"	189±64,5	282,33±36,14	0,2
Холестерин (ммоль/л)			
порция "В"	7,53±1,56	37,55±1,63	0,001
порция "С"	3,45±0,43	14,93±1,55	0,001
Желчные кислоты (ммоль/л)			
порция "В"	53,50±5,32	28,49±1,1	0,001
порция "С"	19,14±3,1	13,29±0,54	0,1
ХХК (ед)			
порция "В"	9,53±1,3	0,9±0,07	0,001
порция "С"	6,37±1,8	0,89±0,13	0,01

Таблица 2.
Показатели биохимического исследования желчи

Примечание:
n – число наблюдений;
p – достоверность по отношению к контрольной группе.

Показатели	Первая группа (n=57)			Вторая группа (n=66)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Холестерин (ммоль/л)	6,57±0,2	5,19±0,5	0,02	6,3±0,06	5,12±0,19	0,001
Холестерин ЛПОНП (ммоль/л)	1,32±0,1	0,98±0,1	0,02	1,1±0,07	0,76±0,03	0,001
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	6,7±0,9	3,78±0,9	0,02	5,44±0,09	4,92±0,14	0,01
Холестерин ЛПВП (ммоль/л)	1,09±0,1	1,46±0,1	0,02	0,91±0,01	0,99±0,03	0,02
ТГ (г/л)	2,75±0,3	2,0±0,1	0,04	2,64±0,06	1,97±0,08	0,001
КА (ед)	5,09±0,4	3,69±0,3	0,01	5,50±0,13	4,25±0,23	0,001

Таблица 3.
Динамика показателей липидного обмена у пациентов обследуемых подгрупп на фоне проведенной консервативной терапии

Примечание:
n – число наблюдений;
p – достоверность по отношению к уровню до лечения.

Показатели	Первая группа (n=57)			Вторая группа (n=66)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
ХС (ммоль/л)						
Порция В	33,4±2,2	13,2±1,8	0,001	39,6±1,9	20,3±1,5	0,001
ХС (ммоль/л)						
Порция С	15,9±1,1	10,3±0,9	0,001	16,3±0,6	12,4±1,5	0,04
ЖК (ммоль/л)						
Порция В	29,5±1,7	38,7±1,9	0,001	30,6±1,02	33,2±1,2	0,1
ЖК (ммоль/л)						
Порция С	14,2±0,8	17,7±1,2	0,02	14,9±2,1	16,9±1,9	0,3
ХХК (ед)						
Порция В	0,9±0,1	4,2±0,3	0,001	1,0±0,2	2,7±0,11	0,001
ХХК (ед)						
Порция С	0,6±0,03	3,4±0,11	0,001	1,2±0,1	4,03±0,3	0,001

Таблица 4.
Динамика показателей биохимического исследования желчи у пациентов обследуемых групп на фоне проведенного консервативного лечения

Примечание:
n – число наблюдений;
p – достоверность по отношению к уровню до лечения.

Во второй группе наблюдалось достоверное снижение содержания холестерина в порциях «В» и «С» (на 7,63% ($p=0,001$) и 11,7% ($p=0,04$) соответственно) и достоверное повышение ХХК (на 61,5% ($p=0,001$) и 69,7% ($p=0,001$) соответственно) (табл. 4).

Обсуждение

Проведенные нами наблюдения показали, что как комбинированная терапия, так и монотерапия обладают выраженным терапевтическим действием. При использовании УДХК и аторвастатина у пациентов с гипер- и дислипидемией отмечен выраженный гиполипидемический эффект. Наибольший эффект по коррекции литогенных свойств желчи наблюдался также на фоне комбинированной терапии УДХК в сочетании с аторвастатином. Гиполипидемическое действие и улучшение биохимических показателей желчи мы связываем

Сочетанное применение УДХК и аторвастатина, и монотерапия УДХК у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза снижает литогенные свойства желчи за счет уменьшения концентрации ХС и увеличения уровня ЖК желчи, и, соответственно, увеличения ХХК.

с замедлением всасывания холестерина в кишечнике урсодезоксихолевой кислотой, ее ингибирующим влиянием на активность ГМГ-КоА-редуктазы и снижением синтеза холестерина. Обладая холеретическим действием, УДХК улучшает отток желчи от гепатоцитов, тем самым ускоряет синтез желчных кислот из холестерина [6]. Снижение синтеза холестерина в печени происходит также под воздействием аторвастатина в первой группе за счет ингибирования 3-гидроксил-3-метилглутарил-КоА-редуктазы [7].

Заключение

Для диагностики НАЖБП на ранней стадии стеатоза необходимо широко использовать высокоинформативные методы, включающие биохимические и ультразвуковые, а также эластографию печени и тест FibroMax, практически не уступающие по специфичности и чувствительности биопсии печени. Отмечено, что уже на ранней стадии стеатоза

у пациентов определяются гипер- и дислипидемия и склонность желчи к камнеобразованию.

Установлена эффективность курсового применения УДХК в сочетании с аторвастатином в коррекции гипер- и дислипидемии и уменьшении литогенности желчи у пациентов НАЖБП на ранней стадии стеатоза.

Литература | References

1. *Ивашкин В. Т.* Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования Direg 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2015;25(6):31–41.
Ivashkin V. T. Rasprostranennost' nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossiyskoy Federatsii: rezul'taty issledovaniya Direg 2. [The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with outpatient practice in the Russian Federation: the results of the Direg 2 study]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii, 2015, Vol. 25, no. 6, pp. 31–41.
2. *Подымова С. Д.* Современный взгляд на патогенез и проблему лечения неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016,(5):74–82.
Podymova S. D. The Modern View on Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Eksp Klin Gastroenterol. 2016;(5):74–82.
3. *Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А.* Метаболический синдром и органы пищеварения. – Москва: Анахарсис, 2009. 184 с.
Lazebnik L. B., Zvenigorodskaya L. A. Metabolicheskiy sindrom i organy pishchevareniya. [Metabolic syndrome and digestive organs]. Moscow: Anakharsis, 2009. 184 p.
4. *Корочина И. Э.* Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008;18(1):26–37.
Korochina I. E. Gastroenterologicheskie aspekty metabolicheskogo sindroma. [Gastroenterological aspects of the metabolic syndrome]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2008, Vol. 18, no. 1, pp. 26–37.
5. *Мирошниченко В. П., Громашевская Л. Л., Касаткина М. И. и соавт.* Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи. Лабораторное дело. 1978,(3):149–153.
Miroshnichenko V. P., Gromashevskaya L. L., Kasatkina M. I., et al. Opredelenie sodержaniya zhelchnykh kislot i kholesterina v zhelchi. [Determination of bile acids and cholesterol in bile]. Laboratornoe delo. 1978, no. 3, pp. 149–153.
6. *Ильченко А. А.* Заболевания желчного пузыря и желчных путей. – Москва: Анахарсис, 2006. 448 с.
Il'chenko A. A. Zabolevaniya zhelchnogo puzыrya i zhelchnykh putey. [Diseases of the gallbladder and biliary tract]. Moscow, Anakharsis, 2006. 448 p.
7. *Бритов А. Н.* Биохимический, структурный и клинический анализ плеiotропных эффектов статинов. Кардиоваскулярная теория и профилактика. 2009,(5):92–102.
Britov A. N., Gomazkov O. A. Biochemical, structural and clinical analysis of statins' pleiotropic effects. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;(5):92–102. (In Russ.)