



ISSN 1234-1010

MEDICAL SCIENCE
M * O * N * I * T * O * R

publisher

home - search article - table of contents - submit manuscript - subscribe

Med Sci Monit. 2017; 23: 5760–5766. Published online 2017 Dec 4. doi: 10.12659/MSM.904090

Багатоцентрове рандомізоване дослідження Біциклолу в лікуванні лікарського гепатиту, спричиненого застосуванням статинів.

Wu Naqiong,1,A,B,E Wang Liansheng,2,B,F Han Zhanying,3,B,D Guo Yuanlin,1,C,D Zhu Chenggang,1,F Gao Ying,1,F Dong Qian,1,C,D Liu Dongchen,2,C,F Zhou Yanjun,3,B,C,D and Li Jianjun1,A,

Анотація

Метою цього дослідження було оцінити ефективність і безпеку лікування Біциклолом при ураженні печінки, спричиненому статинами.

Матеріали / Методи

У дослідження було включено 168 пацієнтів з ураженням печінки, спричиненим статинами. Пацієнти були рандомізовані у дві групи лікування тривалістю 4 тижні: Біциклол 25 мг 3 рази на добу або полієнфосфатидилхолін¹ 456 мг 3 рази на добу як контроль. Сироваткові біохімічні показники порівнювали до та після лікування.

Результати

Спостерігалися значущі відмінності рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) між трьома вимірюваннями до та після лікування в обох групах у різні часові точки ($p < 0,01$). Існувала значуща різниця ($p < 0,01$) через 2 та 4 тижні лікування порівняно з вихідним періодом. Між двома групами та часовими факторами спостерігалася значуща взаємодія ($p = 0,003$).

Після 2 та 4 тижнів лікування рівні АЛТ у контрольній групі ($68,20 \pm 26,31$ та $50,71 \pm 27,13$ відповідно) були вищими порівняно з рівнями АЛТ у групі Біциклолу ($49,33 \pm 21,39$ та $30,36 \pm 17,41$ відповідно) ($p < 0,01$).

Після 4 тижнів лікування частота досягнення нормалізації АЛТ на тлі прийому Біциклолу та есенціальних фосфоліпідів становила 74,68% та 46,15% відповідно. Ефективність Біциклолу була значно вищою, ніж есенціальних фосфоліпідів ($p < 0,05$).

Частота побічних реакцій у групах Біциклолу та есенціальних фосфоліпідів становила 2,53% та 2,56% відповідно, при цьому статистично значущих відмінностей між двома групами не спостерігалось ($p > 0,05$).

Висновки

Ці дані свідчать про те, що тенденції змін АЛТ в обох групах були різними, а покращення показників АЛТ було більш вираженим у групі Біциклолу. Біциклол вважається безпечним та ефективним при лікуванні уражень печінки, спричинених статинами.

Ключові слова: аланінамінотрансфераза, лікарсько-індуковане ураження печінки, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

ВСТУП

Статини (інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А (HMG-CoA)-редуктази) є одними з найпоширеніших препаратів для лікування серцево-судинних захворювань. Їх широке застосування зумовлене здатністю ефективно знижувати рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (LDL-C) та, відповідно, ризик серцево-судинних подій [1].

Широке використання статинів викликало низку занепокоєнь щодо їхньої безпеки та переносимості. Згідно з останніми дослідженнями, у деяких пацієнтів відзначалися пов'язані зі статинами ураження печінки та інші побічні реакції [2]. Дослідження, що включало 9360 повідомлень про побічні реакції на лікарські засоби, показало, що ризик печінкових побічних ефектів був утричі вищим у пацієнтів, які застосовували статини, порівняно з пацієнтами, які їх не застосовували [3].

Причиною цього може бути те, що статини часто спричиняють підвищення рівня печінкових ферментів. Систематичний огляд рандомізованих досліджень показав, що у пацієнтів, які отримували статини, рівень трансаміназ був вищим порівняно з групою плацебо [4].

У жовтні 2013 року Китайське управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (CFDA) опублікувало циркуляр щодо перегляду інформації про безпеку статинів з метою допомоги китайським лікарям і пацієнтам. У 2014 році Національна асоціація ліпідологів опублікувала оновлену версію свого експертного консенсусу щодо безпеки статинів [5]. Того ж року Китай опублікував власний експертний консенсус щодо оцінки безпеки статинів [6].

Таким чином, безпека статинів стала серйозною проблемою для клініцистів у всьому світі. У Китаї налічується близько 20 мільйонів людей, які страждають на гепатит В, і безпека застосування статинів у пацієнтів із захворюваннями печінки й надалі викликає серйозне занепокоєння серед лікарів [7].

Китайські рекомендації щодо профілактики серцево-судинних захворювань у дорослих вказують, що при застосуванні статинів необхідно досліджувати рівні печінкових трансаміназ, таких як аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспартатамінотрансфераза (АСТ), а також проводити регулярний моніторинг під час лікування. Якщо рівень АЛТ або АСТ перевищує верхню межу норми (ВМН) більш ніж у 3 рази, лікування слід припинити, а контроль функції печінки проводити щотижня до нормалізації показників [8].

Відповідно до китайських рекомендацій щодо діагностики та лікування лікарсько-індукованих уражень печінки (DILI), основними принципами лікування є припинення застосування статинів та призначення протизапальних і гепатопротекторних засобів [9].

Есенціальні фосфоліпіди є пероральним препаратом для покращення стану печінки при токсичних ураженнях (спричинених лікарськими засобами, отрутами, хімічними речовинами тощо), схваленим CFDA та Китайською фармакопеею, проте їхній ефект не був достатньо задовільним.

Біциклोल — це інноваційний хімічний препарат із патентним захистом у Китаї, який застосовується для лікування запалення печінки. Він був виведений на ринок у 2001 році та зареєстрований у багатьох країнах. Доклінічні та клінічні дослідження показали, що Біциклोल є ефективним при різних патологіях печінки, пригнічує запалення печінки, уповільнює розвиток фіброзу печінки та має виражені гепатопротекторні й протизапальні властивості [10–12].

Проте наразі існує обмежена кількість даних щодо застосування Біциклолу для лікування уражень печінки, спричинених статинами. Тому було проведено багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження для вивчення ефективності та безпеки перорального застосування Біциклолу та есенціальних фосфоліпідів у лікуванні лікарського гепатиту, спричиненого статинами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження

Це дослідження являє собою багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження з паралельним дизайном, проведене у трьох лікарнях Китаю.

Було рандомізовано 168 пацієнтів з ураженням печінки, спричиненим статинами, яких у рівному співвідношенні (1:1) розподілили до групи лікування (група Біциклолу) та контрольної групи (група ЕФЛ).

Критерії включення та виключення наведені на рисунку 1.

Дослідження проводилося відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Проведення дослідження було схвалено після розгляду та перевірки комітетами з етики.

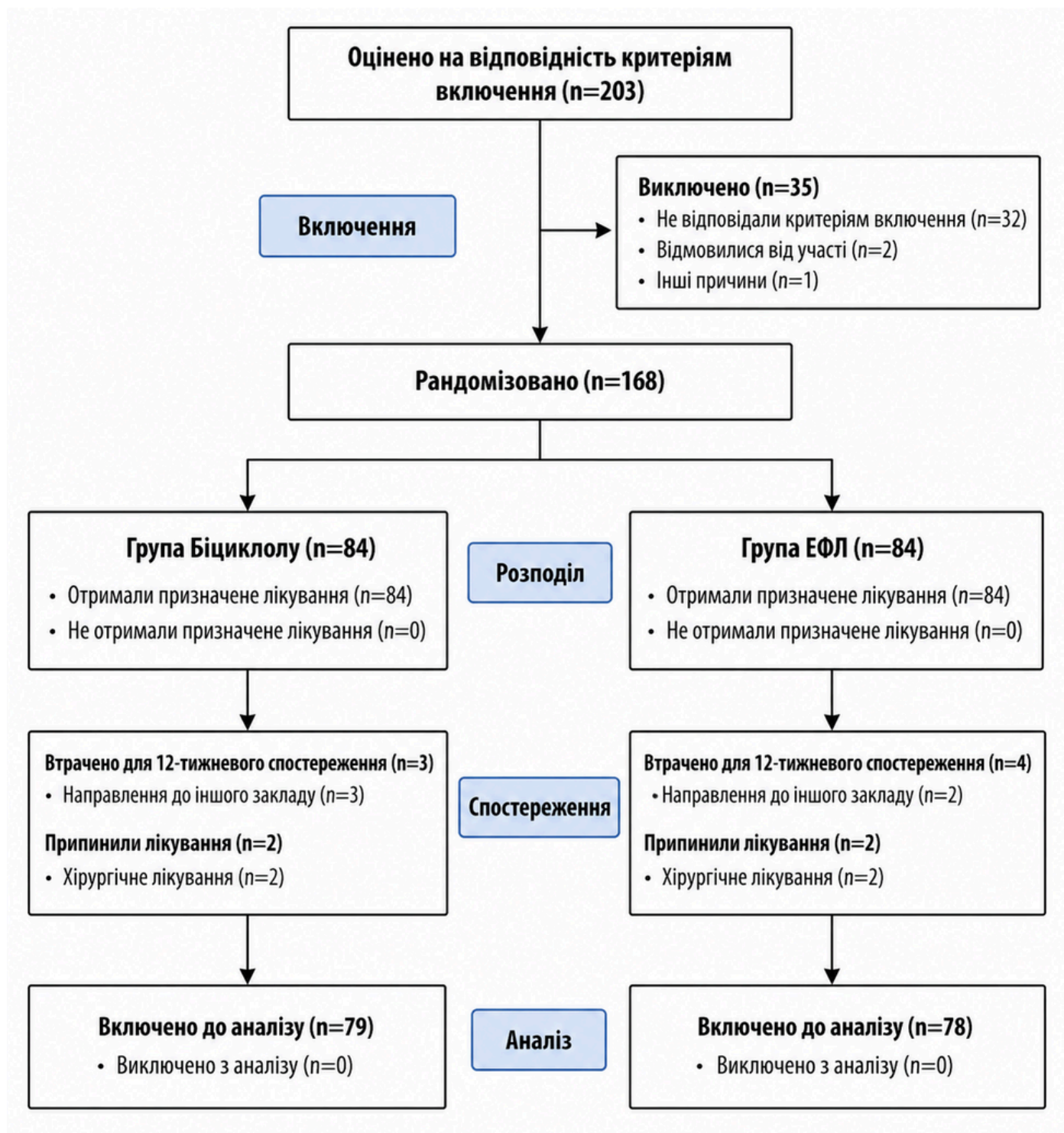


Рисунок 1. Схема включення, рандомізації, спостереження та аналізу пацієнтів у дослідженні.

Критерії включення:

1. **Вік 24–66 років**, без обмежень за статтю.
2. **Гостре лікарсько-індуковане ураження печінки**, підтверджене за шкалою причинно-наслідкового зв'язку **RUCAM ≥ 6 балів** [13]; у всіх пацієнтів причинно-наслідковий зв'язок оцінювався як **ймовірний або дуже ймовірний**.
3. **Рівень АЛТ у сироватці крові 2–5 ВМН**, загальний білірубін (ТВіL) ≤ 2 ВМН.
4. **Підвищення біохімічних показників функції печінки протягом останніх 90 днів**.

Критерії виключення:

1. **Інші захворювання печінки**, зокрема вірусний гепатит, алкогольна хвороба печінки, жирова хвороба печінки та аутоімунні захворювання печінки.
2. **Гостра печінкова недостатність або декомпенсація функції печінки**, зокрема наявність печінкової енцефалопатії, асцит, рівень альбуміну ≤ 35 г/л, подовження протромбінового часу на **3 секунди або більше** порівняно з нормальним контролем.
3. **Рівень креатиніну сироватки крові**, що перевищував верхню межу норми більш ніж у **1,5 рази**.
4. **Тяжкі захворювання серця, легень, головного мозку, нирок, шлунково-кишкового тракту**, а також системні захворювання.
5. **Застосування інших лікарських засобів**, які могли вплинути на результати дослідження.
6. **Алергія або непереносимість досліджуваного препарату**.
7. **Пацієнти, які не можуть адекватно описати свої скарги**, наприклад пацієнти з психозом або тяжким неврозом.
8. **Пацієнти з низькою прихильністю до лікування**, які не можуть належним чином співпрацювати під час дослідження.
9. **Вагітні жінки, жінки, які годують груддю, жінки репродуктивного віку або ті, що планують вагітність**.
10. **Пацієнти, які брали участь в інших клінічних дослідженнях протягом останніх трьох місяців** або приймали інші гепатопротектори менш ніж за один тиждень до включення в дослідження.
11. **Будь-які інші стани**, що робили пацієнта непридатним для включення в дослідження.

Методи

Використовувалися **таблетки Біциклолу** (25 мг/таблетка, фармацевтичний завод у Пекіні) та **есенціальні фосфоліпіди** (228 мг/таблетка, Beijing Sanofi Aventis Co., Ltd.).

****Схема лікування в основній групі: ****Біциклол по **75 мг/добу (25 мг тричі на добу)** протягом **4 тижнів**.

****Схема лікування в контрольній групі: ****есенціальні фосфоліпіди по **1368 мг/добу (456 мг тричі на добу)** протягом **4 тижнів**.

Протягом періоду лікування пацієнти проходили обстеження **кожні два тижні**.

Оцінювалися такі показники:

- стать, вік, анамнез захворювання;
- супутні захворювання та симптоми;
- супутня медикаментозна терапія;
- біохімічні показники: **АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза (ЛФ) та білірубін**;
- ультразвукове дослідження;
- реєстрація небажаних явищ відповідно до вимог належної клінічної практики.

Критерії відміни статинів:

Якщо рівень **АЛТ або АСТ перевищував верхню межу норми(ВМН) більш ніж у 3 рази**, пацієнта виключали з лікування та проводили щотижневий контроль функції печінки до нормалізації показників[6].

Кінцеві точки ефективності

Первинний показник ефективності:

- зниження рівня **АЛТ у сироватці крові через 4 тижні лікування.**

Вторинні показники ефективності:

- а) нормалізація рівня **АЛТ** через 2 та 4 тижні лікування;
- б) загальна ефективність лікування через 4 тижні.

Індивідуальну ефективність оцінювали за показниками функції печінки(**АЛТ, АСТ, ЛФ і білірубін**):

- **«Очевидно ефективно»** – повна нормалізація показників функції печінки після лікування.
- **«Ефективно»** – зниження показників функції печінки на **50% і більше** від вихідного рівня без досягнення норми.
- **«Неефективно»** – відсутність суттєвих змін або покращення, що не відповідало наведеним критеріям.

Комплексна ефективність оцінювали за змінами аномальних показників функції печінки(**АЛТ, АСТ, ЛФ, ТбіЛ**):

- **«Очевидно ефективно»** – нормалізація всіх показників функції печінки після лікування.
- **«Ефективно»** – зниження щонайменше **двох показників(АЛТ, АСТ, ЛФ або ТбіЛ) на 50% і більше** від вихідного рівня.
- **«Неефективно»** – відсутність суттєвих змін або покращення, що не відповідало зазначеним критеріям.

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Розмір вибірки був розрахований із використанням програмного забезпечення PASS 11. Розмір вибірки (помножений на 1,2 або 1,25), $\beta = 0,1$ та двосторонній тест $\alpha = 0,05$ оцінювалися за кількістю випадків після включення.

Таблиця випадкових чисел була згенерована за допомогою програмного забезпечення для статистичного аналізу SPSS 22.0.

Міжгрупові порівняння базових безперервних змінних виконувалися з використанням незалежного t-тесту для вибірок. Міжгрупові порівняння категоріальних змінних виконувалися з використанням критерію χ^2 (метод Пірсона). Для міжгрупових порівнянь змінних з порядковою шкалою використовувався критерій суми рангів Вілкоксона.

Для аналізу АЛТ використовували дисперсійний аналіз (ANOVA) для повторних вимірювань. Порівняння середніх значень у кожній часовій точці в межах груп проводили за методом Бонферроні. Порівняння рівнів АЛТ між групами в кожний момент часу аналізували за допомогою незалежного t-тесту.

В аналізі підгруп використовувалася однофакторна логістична регресія. Як залежну змінну використовували нормалізацію АЛТ наприкінці 4-тижневого лікування, а контрольну групу використовували як незалежну змінну для порівняння частоти нормалізації АЛТ у двох групах.

Усі статистичні тести були двосторонніми, а значення $p < 0,05/3$ (0,017) вважалося статистично значущим для парних порівнянь АЛТ. Для інших порівнянь статистично значущим вважалося значення $p < 0,05$.

Графік часової динаміки змін АЛТ був побудований за допомогою програми GraphPad Prism 6.01.

РЕЗУЛЬТАТИ

Загалом **168 пацієнтів** відповідали критеріям включення та були залучені до дослідження. **11 пацієнтів** вибули з дослідження: **7** через направлення до інших закладів та **4** через хірургічне лікування.

Таким чином, загалом **157 пацієнтів** завершили дослідження відповідно до протоколу, з яких **79 пацієнтів** були у групі лікування та **78 пацієнтів** — у контрольній групі.

Статистично значущих відмінностей за віком, статтю або характеристиками захворювання між двома групами не спостерігалось ($p > 0,05$, таблиця 1).

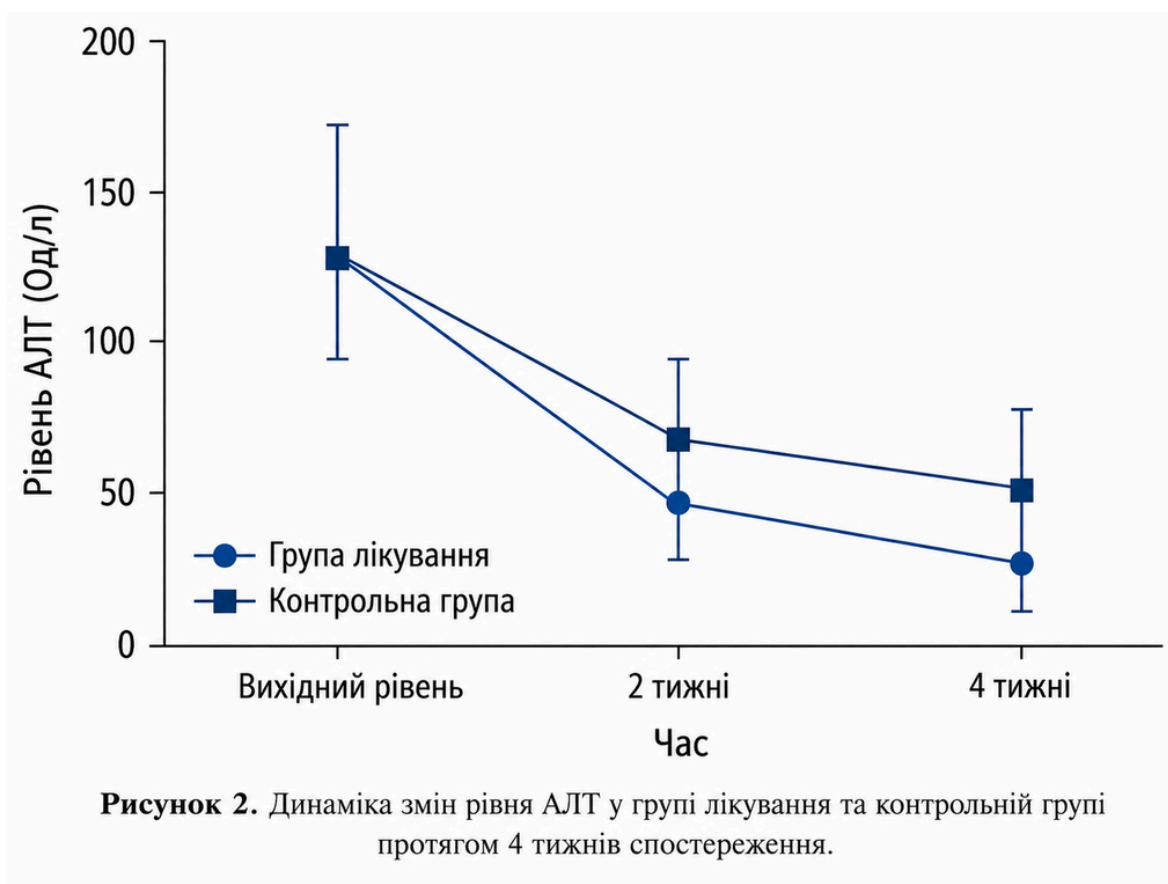
Таблиця 1. Вихідні характеристики пацієнтів

Загальна характеристика	Група лікування (n=79)	Контрольна група (n=78)	Статистика	P
Вік (роки)				
≥55	42	49	1,502	0,220
<55	37	29		
Стать				
Чоловіки	63	63	0,026	0,872
Жінки	16	15		
Категорія статинів				
Аторвастатин	48	45	0,701	0,873
Симвастатин	15	13		
Розувастатин	10	12		
Інші	6	8		
Анамнез вживання алкоголю				
Так	23	21	0,093	0,760
Ні	56	57		
Анамнез попереднього ураження печінки				
Так	3	3	0,000	0,987
Ні	76	75		
Біохімічні показники сироватки крові				
АЛТ (Од/л)	130,49±34,99	131,36±39,98	0,144	0,885
АСТ (Од/л)	100,68±58,80	99,81±58,89	0,092	0,927
Загальний білірубін (мкмоль/л)	13,37±5,57	12,94±4,50	0,523	0,602
ЛФ (Од/л)	83,72±30,43	86,14±50,94	0,358	0,721

Примітка: АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспаратамінотрансфераза; ЛФ — лужна фосфатаза.

Первинний показник ефективності

Виявлено **статистично значущу взаємодію між групою лікування та часовим фактором (p=0,003)**, що свідчить про різну динаміку змін рівня **АЛТ** у двох групах. При цьому **покращення показників АЛТ було більш вираженим у групі лікування** (таблиця 2, рисунок 2).



Таблиця 2

Аналіз результатів біохімічних показників АЛТ сироватки крові у двох групах (M ± SD)

Група	Пацієнти	Показник	Вихідний період	2 тижні лікування	4 тижні лікування
Група лікування	79	АЛТ (Од/л)	130,49±34,99	49,33±21,39*#	30,36±17,41*#
Контроль на група	78	АЛТ (Од/л)	131,36±39,98	68,20±26,31*	50,71±27,13*

Значення р	Час	Група × час	Група
	0,000	0,003	0,000

* Порівняно з вихідним рівнем, $p < 0,01$.

Порівняно з контрольною групою, $p < 0,01$.

Таблиця 2. Аналіз динаміки рівня АЛТ у групі лікування та контрольній групі протягом 4 тижнів терапії.

Між трьома послідовними вимірюваннями рівня **АЛТ** до лікування,через **2 тижні** та через **4 тижні** лікування в обох групах виявлено **статистично значущі відмінності**($p<0,01$).

Також встановлено **статистично значуще зниження рівня АЛТ порівняно з вихідним рівнем** як через **2 тижні**,так і через **4 тижні лікування**($p<0,01$).

Вторинні показники ефективності

Після двох тижнів лікування частота нормалізації сироваткового АЛТ у групі лікування та контрольній групі становила 30,38% та 12,82% відповідно ($p = 0,008$).

Після чотиритижневого курсу лікування частота нормалізації АЛТ становила 74,68% та 46,15% відповідно ($p = 0,000$).

Ефективність у групі лікування була значно вищою порівняно з контрольною групою ($p = 0,004$, таблиця 3).

Таблиця 3.Порівняння загальної ефективності у двох групах

Група	Пацієнти	Виразений ефект	Ефективно	Неефективно	Критерій Вілкоксона (W)	P
Група лікування	79	45	17	17		
Контрольна група	78	31	11	36	5498,000	0,004

Аналіз підгруп щодо частоти нормалізації АЛТ

Аналіз підгруп проводили для кожного рівня віку, статі, наявності в анамнезі вживання алкоголю та вихідного рівня АЛТ (таблиця 4).

У пацієнтів із вихідним рівнем АЛТ понад 120 Од/л та у пацієнтів чоловічої статі лікування Біциклолом забезпечувало значно вищу частоту нормалізації АЛТ.

Таблиця 4

Порівняння результатів аналізу підгруп за частотою нормалізації АЛТ

Підгрупа	Група лікування	Контрольна група	Статистика	P	OR (95% ДІ)
	Кількість пацієнтів з нормалізацією АЛТ/ загальна кількість пацієнтів (%)				
Вік					
≥55 років	31/42 (73,81)	23/49 (46,94)	6,768	0,009	3,186 (1,311–7,740)
<55 років	28/37 (75,68)	13/29 (44,83)	6,575	0,010	3,829 (1,342–10,927)
Стать					
Чоловіки	49/63 (77,78)	29/63 (46,03)	13,462	0,000	4,103 (1,893–8,893)
Жінки	10/16 (62,50)	7/15 (46,67)	0,784	0,376	1,905 (0,454–7,983)
Анамнез вживання алкоголю					
Вживання алкоголю	16/23 (69,57)	7/21 (33,33)	5,776	0,016	4,571 (1,284–16,273)
Не вживали	43/56 (76,79)	29/57 (50,88)	8,202	0,004	3,194 (1,422–7,172)
Вихідний рівень АЛТ					
<120 Од/л	28/39 (71,79)	22/38 (57,89)	1,633	0,201	1,851 (0,716–4,783)
≥120 Од/л	31/40 (77,50)	14/40 (35,00)	14,679	0,000	6,397 (2,386–17,153)

Примітка: OR – відношення шансів; 95% ДІ – 95% довірчий інтервал.

Небажані реакції

Під час дослідження **серйозних побічних реакцій не спостерігалось**.

У **групі лікування** зареєстровано **2 випадки побічних реакцій(2,53%)**, які проявлялися **здуттям живота та легкою діареєю**.

У **контрольній групі** також зареєстровано **2 випадки побічних реакцій(2,56%)**, що проявлялися **незначним здуттям живота та запамороченням**.

Статистично значущих відмінностей між групами не виявлено($\chi^2=0,0002;p=0,989$).

Під час дослідження **не було виявлено лабораторних відхилень, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату**.

Обговорення

В останні роки частота **лікарсько-індукованого ураження печінки(DILI)** неухильно зростає у зв'язку з появою нових лікарських засобів та широким застосуванням комбінованої фармакотерапії. У світі захворюваність на DILI становить **13,9–24 випадки на 100000 населення**[14].

У Китаї DILI є причиною близько **20% випадків гострого ураження печінки**[15–17].

Розвиток DILI залежить від генетичних факторів та властивостей лікарських засобів, а його патогенез тісно пов'язаний з **окислювальним стресом, вивільненням цитокінів, пошкодженням мітохондрій та апоптозом гепатоцитів**[18].

Статини належать до найбільш широко застосовуваних лікарських засобів у клінічній практиці. Оскільки їхнім основним органом-мішенню є **печінка**[20], гепатотоксичність є однією з найчастіше зареєстрованих побічних реакцій статинів[21].

Підвищення рівня трансаміназ, індуковане статинами, зазвичай має безсимптомний характер і найчастіше виникає протягом **12 тижнів після початку терапії**[22]. Тому клініцистам слід приділяти особливу увагу контролю функції печінки під час лікування статинами.

Результати цього дослідження показали, що після **4 тижнів терапії Біциклолом** спостерігалось **значне зниження рівня АЛТ**.

Механізм підвищення печінкових ферментів під впливом статинів остаточно не з'ясований. Імовірно, ці препарати спричиняють зміни мембран гепатоцитів, що призводить до підвищення рівня печінкових ферментів[6].

Зарубіжні дослідження **in vitro**[25] продемонстрували, що ліпофільні статини суттєво збільшують кількість **TUNEL-позитивних клітин**, що свідчить про фрагментацію ДНК та індукцію **апоптозу гепатоцитів**.

Крім того, високі дози статинів можуть спричиняти **окислювальний стрес та запальну реакцію**, посилювати апоптоз гепатоцитів і зрештою призводити до **гепатоцелюлярного некрозу** в центральних відділах печінкової часточки[26].

Дослідження показали, що **Біциклол не впливає на концентрацію статинів у плазмі крові**, а також не вступає з ними у клінічно значущі взаємодії[30]. Тому Біциклол вважається **безпечним засобом для лікування статин-індукованого ураження печінки**.

Для безсимптомних пацієнтів із підвищенням рівня амінотрансфераз **менше ніж у 3 рази вище ВМН(<3×ВМН)** Національне товариство ліпідів США рекомендує не змінювати та не припиняти терапію статинами[31].

Водночас у реальній клінічній практиці навіть легкі або помірні відхилення показників функції печінки можуть негативно впливати на **прихильність пацієнтів до лікування статинами**, знижуючи ймовірність отримання довгострокової клінічної користі.

У пацієнтів, у яких рівні **АЛТ або АСТ не перевищували 3×ВМН** і які продовжували прийом статинів, застосування **Біциклолу сприяло покращенню функції печінки**, що потенційно підвищувало прихильність до тривалої терапії статинами.

З іншого боку, у пацієнтів, які припинили прийом статинів через підвищення рівня **АЛТ або АСТ понад 3×ВМН**, застосування **Біциклолу забезпечувало швидке покращення**

показників функції печінки, що створювало умови для відновлення терапії статинами (зокрема із заміною на препарат із нижчим ризиком гепатотоксичності) та збереження їхньої клінічної користі.

Висновки

Незважаючи на те, що **стати́ни вважаються безпечними та ефективними препаратами**, а їх застосування регламентується рекомендаціями США, Європи та Китаю, у клінічній практиці досі зберігаються певні сумніви щодо їхньої безпеки.

Належне ведення побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням статинів, сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до тривалої терапії.

У цьому дослідженні **Біциклोल продемонстрував безпеку та ефективність у лікуванні ураження печінки, індукованого статинами**.

Література

1. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. та співавт. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.
2. Hu M., Cheung B.M., Tomlinson B. Safety of statins: An update. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2012;3(3):133–144.
3. Kwon H., Lee S.H., Kim S.E. та співавт. Spontaneously reported hepatic adverse drug events in Korea: Multicenter study. *Journal of Korean Medical Science*. 2012;27:268–273.
4. Kashani A., Phillips C.O., Foody J.A.M. та співавт. Risks associated with statin therapy. *Circulation*. 2006;114:2788–2797.
5. Jacobson T.A. NLA Task Force on statin safety – 2014 update. *Journal of Clinical Lipidology*. 2014;8:S1–S4.
6. Working Group of the Evaluation on the Safety of Statins. Experts consensus of the evaluation on statin drug safety. *Chinese Journal of Cardiology*. 2014;42(11):890–894.
7. Wang Z., Ge J. Managing hypercholesterolemia and preventing cardiovascular events in elderly and younger Chinese adults: Focus on rosuvastatin. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;9:1–8.
8. Chinese Adult Dyslipidemia Prevention and Treatment Guidelines Development Joint Committee. Chinese adult dyslipidemia prevention and treatment guidelines. *Chinese Journal of Cardiology*. 2007;35(5):390–413.
9. Yu Y.C., Mao Y.M., Chen C.W. та співавт. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatology International*. 2017;11(3):221–241.
10. Liu G.T. Bicyclol: A novel drug for treating chronic viral hepatitis B and C. *Medicinal Chemistry*. 2009;5(1):29–43.
11. Xie W., Shi G., Zhang H. та співавт. A randomized, multicenter controlled study of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B treated by adefovir dipivoxil or adefovir plus bicyclol. *Hepatology International*. 2012;6:441–448.
12. Chu N.H., Li L., Zhang X. та співавт. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(4):475–480.

13. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1993;46(11):1323–1330.
14. Suk K.T., Kim D.J. Drug-induced liver injury: Present and future. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2012;18(3):249–257.
15. Li L., Jiang W., Wang J. Clinical analysis of 275 cases of acute drug-induced liver disease. *Frontiers of Medicine in China*. 2007;1(1):58–61.
16. Lai R.T., Wang H., Gui H.L. та співавт. Clinical and pathological features in 138 cases of drug-induced liver injury. *Chinese Journal of Hepatology*. 2012;20(3):185–189.
17. Ha D.K.Y., Yu Y.C., He C.L. та співавт. RUCAM scale-based diagnosis, clinical features and prognosis of drug-induced liver injury. *Chinese Journal of Hepatology*. 2014;22(12):82–85.
18. Russmann S., Jetter A., Kullak-Ublick G.A. Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2010;52(2):748–761.
19. Zou J., Qi F., Ye L. та співавт. Protective role of grape seed proanthocyanidins against CCl₄-induced acute liver injury in mice. *Medical Science Monitor*. 2016;22:880–889.
20. Tan J., Yang N., Fu X. та співавт. Single-dose local simvastatin injection improves implant fixation via increased angiogenesis and bone formation in an ovariectomized rat model. *Medical Science Monitor*. 2015;21:1428–1439.
21. Jose J. Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2016;8(1):23–28.
22. Calderon R.M., Cubeddu L.X., Goldberg R.B. та співавт. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: A therapeutic dilemma. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85(4):349–356.
23. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(44):6774–6785.
24. Björnsson E., Jacobsen E.I., Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *Journal of Hepatology*. 2012;56:374–380.
25. Kubota T., Fujisaki K., Itoh Y. та співавт. Apoptotic injury in cultured human hepatocytes induced by HMG-CoA reductase inhibitors. *Biochemical Pharmacology*. 2004;67(12):2175–2186.
26. Xiaowei Y. Liver safety of statins. *Chinese Journal of Cardiology*. 2011;39(3):201–202.
27. Mei L., Lun-Gen L., Min-De Z. Study progress in protective mechanism of polyene phosphatidylcholine on hepatocytes. *Liver*. 2006;11(1):43–45.
28. Liu G.T., Li Y., Wei H.L. та співавт. Mechanism of protective action of bicyclol against CCl₄-induced liver injury in mice. *Liver International*. 2005;25:872–879.
29. Wang H., Li Y. Protective effect of bicyclol on acute hepatic failure induced by lipopolysaccharide and D-galactosamine in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2006;534:194–201.
30. Yan W., Jinping H. Effects of bicyclol on plasma pharmacokinetics of tacrolimus and atorvastatin after oral administration in rats. *Liver*. 2016;21(11):969–972.
31. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. та співавт. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1–S45.