

Соловкина

Юлия Владимировна

**ОЦЕНКА РИСКА ПОРАЖЕНИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ
ПРИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАМН,
доктор медицинских наук, профессор
Петров Владимир Иванович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фармакологии
ГБОУ ВПО «Саратовский государственный
медицинский университет»
им. В.И.Разумовского
Министерства здравоохранения РФ
Решетько Ольга Вилоровна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фармакологии
ГБОУ ВПО «Астраханская государственная
медицинская академия»
Министерства здравоохранения РФ
Дубина Дияра Шагидуллаевна

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Ростовский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится "___" октября 2013г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу: 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского государственного медицинского университета

Автореферат разослан “___” _____ 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук

Бугаева Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Основной причиной естественной убыли населения в Российской Федерации остаются болезни системы кровообращения. За период с января по июнь 2013 года болезни сердечно-сосудистой системы стали причиной смерти 525 тысяч человек в целом по России, из них 278 тысяч погибло по причине ишемической болезни сердца (ИБС) (Федеральная служба государственной статистики, 2013).

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазы (статины) – класс лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность в снижении числа сердечно-сосудистых событий и риска смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в ряде рандомизированных клинических испытаний (4S, WOSCOPS, CARE, LIPID и др.). В настоящее время во всем мире продажи статинов занимают лидирующие позиции. Так, по результатам исследования информационно-аналитической компании IMS Health, ведущего мирового ресурса в области исследований рынка фармацевтической промышленности и здравоохранения, регуляторы липидного обмена заняли восьмое место в Топ-20 Терапевтических классов в 2012 году (imshealth.com). В России в 2011 году по сравнению с 2010 годом прирост продаж статинов по всем каналам сбыта составил +22,2% в денежном выражении и +19,0% в количественном выражении (Пугач И.М., 2012).

Ввиду более широкого применения статинов, необходимости пожизненного приема препаратов пациентами, тенденций к более низким целевым значениям липидов плазмы и, следовательно, более высоким дозам статинов, актуальной является задача контроля безопасности терапии статинами. Одной из наиболее трудно диагностируемых и в то же время опасных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) является статин-ассоциированное поражение мышечной ткани. Частота статин-индуцированной миопатии (СИМ) широко варьирует в крупных рандомизированных клинических испытаниях – от 0 до 16% (Ridker P.M. et al., 2008). По классификации Американской коллегии кардиологии, Американской ассоциации сердца, Национального института сердца, легких, крови США (ACC/AHA/NHLBI): *миопатия* – общий термин, относящийся к любому

заболеванию мышц; *миалгия* – мышечная боль или слабость без повышения общей креатинкиназы (КК); *миозит* – мышечные симптомы с увеличением общей КК; *рабдомиолиз* – мышечные симптомы с увеличением общей КК 10 и более верхних границ нормы, креатинина плазмы крови (Pasternak R.C. et al. 2002). Сложность представляет диагностика статин-ассоциированной миалгии, так как мышечные симптомы не сопровождаются повышением общей КК. В то же время, большинство пациентов с ССЗ – люди пожилого и старческого возраста, у которых хроническая боль, в том числе в мышцах, достаточно частое явление. Так, не менее 20% лиц старше 60 лет страдают хронической болью, сохраняющейся более 6 месяцев, а в возрасте старше 75 лет хроническая боль отмечается более чем у половины мужчин и почти у 90% женщин (Яхно Н.Н., 2009, American Geriatrics Society Panel, 2009).

Ген SLCO1B1 кодирует транспортер органических анионов OATP1B1 – мембранный белок гепатоцитов, участвующий в захвате ряда веществ, в том числе и статинов, из крови портальной системы. Носительство аллельного варианта SLCO1B1*5 связано со снижением активности транспортера и обуславливает развитие СИМ в 60% случаев при применении статинов в высоких дозах (SEARCH Collaborative Group, 2008).

Необходимо отметить, что в большинстве испытаний изучалась частота развития СИМ при лечении оригинальными препаратами в средних и высоких дозах. В то же время в России существуют особенности применения лекарственных средств этой группы: преобладание дженерических препаратов над оригинальными в общем обороте статинов, иная частота аллелей гена SLCO1B1, тенденция к назначению низких доз статинов практикующими врачами, низкий комплаенс пациентов. Поэтому нам было важно определить те предикторы СИМ, которые будут иметь высокую степень ассоциации с мышечными симптомами, развившимися на фоне терапии статинами в условиях российской клинической практики.

Степень научной разработанности проблемы

Степень научной разработанности проблемы СИМ недостаточно высока и основывается в основном на работах зарубежных ученых. Исследование безопасности фармакотерапии является неотъемлемым компонентом крупных рандомизированных клинических испытаний, в том числе и статинов. Одними из первых данные о СИМ опубликовали исследователи 4S в 1994 году. Позже аналогичные данные были указаны в результатах WOSCOPS (Shepherd J. et al., 1995), CARE (Sacks F.M. et al., 1996) и др. Однако необходимо отметить, что частота случаев СИМ в крупных рандомизированных испытаниях меньше, чем в обсервационных исследованиях, причиной чему является тщательный отбор пациентов для крупных испытаний (Fernandez G., 2012). Большое значение для изучения частоты СИМ в популяции и факторов риска ее развития имели работы E.Bruckert, J. Hippisley-Cox и др. Обобщая данные рандомизированных и обсервационных исследований, R.C. Pasternak с соавт. (2002), K.A. Sewright с соавт. (2007), J.M. McKenney с соавт.(2006) создали классификации и критерии СИМ. В последнее время большое внимание уделяется молекулярным механизмам СИМ, основные идеи изложены в работах R. Elsby (2012), L.R. Brunham (2011), M.Pasanen (2008), M. Niemi(2008), P.J. Neuvonen (2008) и др. Отдельно осуществляются попытки описания клинической картины и дифференциально-диагностических критериев СИМ, этому посвящены труды B.A. Parker (2013); B. Golomb (2012), G.Fernandez (2012) и др. В отечественной литературе также большое внимание уделяется изучению влияния фармакогенетических аспектов на фармакокинетику статинов и уровни общей креатинкиназы (Д.А. Сычев (2011), А.В. Семенов (2008) и др.), рассматривается ряд молекулярных механизмов, способных повлиять на возникновение СИМ у российских пациентов (В.И. Петров, О.Н. Смусева (2012, 2013), О.М. Драпкина, Е.М. Чернова, О.Н. Корнеева (2012) и др.). Недостаточная изученность частоты и клинической картины СИМ среди российских пациентов с учетом особенностей российского фармацевтического рынка статинов, а также отсутствие четких показаний к назначению фармакогенетического тестирования продиктовало необходимость проведения нашего исследования в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования: определение распространенности и оценка риска поражения мышечной ткани на фоне терапии статинами в клинической практике.

Основные задачи исследования

1. Определить частоту выявления и регистрации НЛР статинов, в том числе и статин-ассоциированного поражения мышечной ткани, по данным первичной медицинской документации стационаров, данным Территориального фонда Обязательного медицинского страхования (ТФОМС) Волгоградской области и данным Волгоградского регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств.

2. Определить частоту НЛР со стороны мышечной ткани на фоне терапии статинами у больных с ИБС на основании критериев ВОЗ и алгоритма Naranjo, рекомендованного ВОЗ и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, путем проведения активного мониторинга в стационарах.

3. Определить значимые предикторы статин-ассоциированного поражения мышечной ткани в условиях реальной клинической практики.

4. Определить особенности клинической симптоматики поражения мышечной ткани с помощью валидизированных опросников BPI, BFI у пациентов с высоким уровнем достоверности связи НЛР с приемом статинов.

5. Оценить влияние полиморфизма гена SLCO1B1 на частоту появления мышечной боли/слабости у пациентов с ИБС, принимающих статины.

6. Оценить влияние полиморфизма гена SLCO1B1 на число повышений уровня КК как у пациентов с клиническими проявлениями СИМ, так и без них.

Научная новизна

1. Впервые оценен уровень выявления и регистрации НЛР статинов, в том числе связанных с поражением мышечной ткани, как при проведении активного ретроспективного анализа первичной медицинской документации, так и при оценке данных извещений о НЛР статинов.

2. Впервые выявлена частота НЛР со стороны мышечной ткани, с высокой степенью достоверности связанная с приемом статинов, описана клиническая картина этой побочной реакции с помощью валидизированных опросников BPI, BFI у российских пациентов.

3. Впервые определена взаимосвязь между развитием мышечных симптомов и такими факторами, как длительность приема статинов, дозы статинов, носительство аллельного варианта SLCO1B1*5 в реальной клинической практике.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования послужили обоснованием внедрения в практику работы кардиологов и терапевтов Волгограда методики определения аллельного варианта SLCO1B1*5 для оптимизации терапии статинами. Результаты диссертационного исследования имеют существенную научную ценность, так как определяют частоту и основные факторы риска развития статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов с ССЗ. Результаты работы включены в лекционные курсы на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета, используются на семинарских занятиях для практических врачей и курсантов ФУВ.

Методология и методы исследования

Методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и отечественных ученых в области мониторинга безопасности лекарственных средств, клинической фармакологии, доказательной медицины, медицинской статистики. При проведении исследования были применены философские и общенаучные методы научного познания (метод абстрагирования, индукции и дедукции, наблюдения и сравнения и др.) и специальные (ретроспективный анализ первичной медицинской документации, метод спонтанных сообщений, активный мониторинг нежелательных лекарственных реакций, фармакогенетическое типирование и др.).

Положения, выносимые на защиту

1. Выявлен крайне низкий уровень выявления и регистрации нежелательных лекарственных реакций статинов, в том числе статин-ассоциированного поражения мышечной ткани.
2. Ключевые факторы риска развития мышечных симптомов у пациентов, принимавших статины: принадлежность к женскому полу, длительность приема статинов 12 месяцев и более, высокие дозы статинов, носительство аллельного варианта SLCO1B1*5.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования достигнута за счет применения в качестве методологической и теоретической базы фундаментальных трудов отечественных и зарубежных ученых в области доказательной медицины, клинической фармакологии, фармаконадзора; отсутствия внутренней противоречивости результатов и их соответствие современному уровню методик оценки и мониторинга безопасности лекарственных препаратов, а также требованиям Законодательства РФ, регламентирующих применение лекарственных средств.

По теме диссертации опубликовано 27 работ, из них 14 статей в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией. Фрагменты работы были представлены в виде докладов на ежегодном Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 2011 – 2012 гг.; Всероссийского совещания «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения», Ярославль, 2011 г.; научной конференции сотрудников КГМУ, Центрально-Черноземного научного центра РАМН и отделения РАЕН, посвященной 76-летию Курского государственного медицинского университета «Университетская наука: взгляд в будущее», Курск, 2011 г.; Всероссийского совещания «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения», Санкт-Петербург, 2012 г.; IV Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых с международным участием «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств», Волгоград, 2012 г.; IV съезда

фармакологов России «Инновации в современной фармакологии», Казань, 2012 г.; Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы лабораторной диагностики и биотехнологии», Кемерово, 2012 г.; II Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, Барнаул, 2013г., ежегодных научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины», Волгоград 2011 – 2013 гг.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в клинике кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета (ректор и заведующий кафедрой академик РАМН, д.м.н., профессор В.И.Петров) в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ. Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим Комитетом (*заседание РНЭК от 09 декабря 2011 года; протокол № 148 – 2011 от 23 декабря 2011 года*). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Исследование проведено в три этапа.

На **первом этапе** работы было выполнено комплексное фармакоэпидемиологическое исследование, состоявшее из трех частей. В *первой его части* определялось соотношение числа случаев лекарственной миопатии к числу случаев оказания медицинской помощи пациентам с ИБС. Были проанализированы данные, предоставленные ТФОМС Волгоградской области по страховым случаям оказания амбулаторной и стационарной медицинской помощи взрослым пациентам с диагнозами по МКБ-10: I-20 – I-25 (ИБС) и G72.0 (лекарственная миопатия) и сочетанными диагнозами групп I и G в любых вариантах за период 01.01.2012 – 31.12.2012.

Во *второй части* с целью выявления частоты регистрации и структуры НЛР у пациентов, принимавших статины, проводился ретроспективный анализ первичной медицинской документации стационаров Волгограда (n=522). Критерий включения: верифицированный диагноз «ишемическая болезнь сердца». Критерий исключения: недавно перенесенное оперативное вмешательство на сердце.

Изучаемые показатели:

1. частота назначения разных статинов во время госпитализации;
2. частота возникновения и регистрации НЛР статинов;
3. структура НЛР статинов;
4. показатели потребления: объём потребления препаратов (число DDD); показатель потребления DDD/100 койко-дней.

В *третьей части* для определения частоты назначения основного диагностического теста СИМ, общей КК, пациентам, принимавшим статины, нами были изучены журналы биохимических лабораторий стационаров Волгограда за 2011 год, а также истории болезни таких пациентов с повышенным уровнем КК.

На *втором этапе* выполнялось проспективное фармакоэпидемиологическое исследование методом спонтанных сообщений о НЛР статинов. В исследование включено 655 карт-извещений о подозреваемой неблагоприятной побочной реакции, полученные Волгоградским региональным центром мониторинга безопасности лекарственных средств с 2010 по 2012 гг. Изучаемые показатели:

1. демографические данные пациентов: пол, возраст;
2. НЛР: описание, тип (А, В, С, D, Е, F);
3. подозреваемый лекарственный препарат;
4. факторы риска НЛР;
5. исход развития НЛР;
6. критерий серьезности;
7. оценка причинно-следственной связи «НЛР – лекарство».

На *третьем этапе* проведено аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование – активный проспективный мониторинг в виде систематизированного опроса и осмотра пациентов, принимающих статины, с целью выявления у них симптомов поражения мышечной ткани.

Критерии включения:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- верифицированный диагноз «ишемическая болезнь сердца»;
- прием статинов, назначенных лечащим врачом.

Критерии исключения:

- наследственные, воспалительные, метаболические миопатии;
- миастения;
- эпилепсия;
- недавно перенесенные травмы скелетных мышц;
- оперативные вмешательства;
- прием глюкокортикостероидов, гидроксихлорохина, колхицина, D-пеницилламина, фибратов;
- женщины в период беременности, кормления грудью;
- синдром зависимости, вызванный употреблением психоактивных веществ;
- психическое заболевание или недееспособность.

В исследование было включено 258 пациентов. На основании критериев ВОЗ и определения причинно-следственной связи по алгоритму Naranjo, также рекомендованному ВОЗ, все пациенты, принимающие статины, были стратифицированы на 3 группы:

I – пациенты с мышечной болью/слабостью с определенной и вероятной степенью достоверности причинно-следственной связи «НЛР – статин» (31 человек);

II – пациенты с мышечными симптомами с возможной и сомнительной степенью достоверности причинно-следственной связи «НЛР – статин» (27 человек);

III – пациенты без мышечных симптомов (200 человек); из этой группы в дальнейшее исследование в результате рандомизации методом конвертов было включено 35 человек.

Изучаемые показатели

1. данные анамнеза;
2. демографические характеристики пациентов;
3. показатели потребления статинов;
4. симптомы повреждения мышечной ткани;
5. данные общеклинического обследования;
6. общая активность креатинкиназы сыворотки крови;
7. генотип SLCO1B1 (CC, TC, TT);
8. факторы лекарственного взаимодействия;
9. оценка причинно-следственной связи «НЛР – лекарство».

Для оценки достоверности причинно-следственной связи были использованы классификация и критерии, рекомендованные ВОЗ, а также алгоритм Naranjo, рекомендованный ВОЗ и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения. В работе была использована онлайн версия алгоритма, представленная на сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (<http://www.roszdravnadzor.ru/tests/1>). Оценка мышечных симптомов проводилась с помощью «Короткого опросника оценки боли» (Brief Pain Inventory, BPI), «Короткого опросника оценки слабости» (Brief Fatigue Inventory, BFI). Разрешение на их применение в нашей работе и сами опросники были любезно предоставлены правообладателем Charles S. Cleeland, Ph.D., профессором Онкологического центра Андерсона Техасского университета, США (M.D. Anderson Cancer Center, University of Texas, the U.S.) после предварительного ознакомления с целями нашего исследования. Для оценки мышечной силы использована модифицированная шестибальная шкала – Шкала Комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale). Общая активность креатинкиназы была определена кинетическим методом в сыворотке крови с помощью набора реагентов «Креатинкиназа ФС ДДС» (производитель ЗАО «ДИАКОН ДС», Россия). Нормальными считали величины общей КК менее 195 Ед/л. Определение полиморфизма Val174Ala в гене SLCO1B1 (SLCO1B1*5; c.521T>C) проведено методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной схемой детекции продуктов в режиме реального времени (RealTime) "SNP-ЭКСПРЕСС" – РВ, с

помощью набора «Мутация SLCO1B1» (производитель: ООО НПФ «Литех», Россия). Анализ сопутствующей терапии проведен для оценки лекарственных взаимодействий на уровне цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), транспортера органических анионов 1B1(OATP 1B1) как возможных причин повышения плазменной концентрации статинов. Учитывался совместный прием статинов со следующими препаратами: амиодарон, ингибиторы обратной транскриптазы, макролиды, телитромицин, азолы, циклоспорин, нефазодон, мифепристон, иринотекан, дигоксин, верапамил, блокаторы рецепторов ангиотензина II, силденафил, варфарин, ингибиторы протонной помпы.

Полученные результаты послужили материалом для построения базы данных и были подвергнуты статистическому анализу. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ StatsDirect Statistical Software. Пороговая величина значимости различий в двусторонних тестах была принята за 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При ретроспективном анализе данных Территориального фонда Обязательного медицинского страхования Волгоградской области было выявлено, что за год на 32221 случай лечения взрослых пациентов с диагнозами по МКБ-10 I-20 – I-25 (ИБС), которые, согласно стандарту медицинской помощи, должны были получать статины, пришлось 2 случая лечения лекарственной миопатии (G 72.0), что составило лишь 0,06%.

При проведении фармакоэпидемиологического ретроспективного анализа первичной медицинской документации было изучено 522 истории болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении с 01.01.2010 по 31.03.2010 в двух кардиологических отделениях общесоматических стационаров (n=319) и специализированном кардиологическом стационаре (n=203) Волгограда. В кардиологических отделениях общесоматических стационаров статины были назначены 63,3% (202/319) пациентов, в специализированном кардиологическом стационаре – 90,1%(183/203) больным. В общесоматических стационарах не было зарегистрировано ни одной НЛР статинов. В специализированном кардиологическом стационаре отмечено 8 НЛР: 5 на аторвастатин (3 – в виде

повышения уровня печеночных ферментов (тип А) и 2 аллергической реакции по типу крапивницы (тип В)); 3 на симвастатин в виде повышения уровня печеночных ферментов (тип А). Анализ объемов потребления статинов не выявил различий между стационарами ($p > 0,05$). Так, в общесоматических стационарах этот показатель составил для симвастатина 67,5 DDD/100 койко-дней; для аторвастатина – 102,6 DDD/100 койко-дней. В кардиологическом стационаре уровень потребления аторвастатина составил 75,01 DDD/100 койко-дней, симвастатина – 62,4 DDD/100 койко-дней.

Таким образом, выявлен крайне низкий уровень регистрации НЛР статинов в клинической практике. Дозы статинов достоверно не различались между стационарами ($p > 0,05$) и не влияли на частоту выявления НЛР статинов.

Для определения частоты исследования основного диагностического теста СИМ, общей КК (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2012), у пациентов с ИБС нами были изучены журналы биохимических лабораторий в 12 стационарах Волгограда, однако лишь в 4 из них проводилось определение общей активности КК. Были проанализированы данные биохимических лабораторий МУЗ ГKB СМП №25 и ГУЗ ВОКБ №1. За год было сделано 269 исследований общей КК, из них лишь 9 – пациентам с ИБС, что составило лишь 0,2% (9/5038) от всех пациентов с ИБС. Высокие значения КК отмечены лишь у 0,02% (1/5038) пациентов с ИБС.

Таким образом, определение уровня КК как диагностического теста при подозрении развития миопатии у пациентов, принимающих статины, в клинической практике используется крайне редко.

При проведении проспективного фармакоэпидемиологического исследования НЛР статинов методом спонтанных сообщений было выявлено, что НЛР статинов составили 1,2% (8/655) в структуре всех НЛР региона за 3 года. Дозы статинов не превышали терапевтических, а длительность гипوليцидемической терапии – одного месяца. 4 НЛР были расценены как серьезные. Преобладали реакции типа В (5 НЛР (62,5%) vs 3 НЛР типа А (из них одна – СИМ) (37,5%)), хотя в клинической практике чаще встречаются именно дозозависимые реакции типа А (Смусева О.Н. с соавт., 2012).

Таким образом, результаты проведенного фармакоэпидемиологического исследования методом мониторинга НЛР в первичной медицинской документации, методом спонтанных сообщений, а также анализа данных ТФОМС Волгоградской области демонстрируют низкую частоту выявления и регистрации НЛР статинов.

При выполнении клинического исследования методом активного мониторинга безопасности статинов в основе стратификации лежала оценка причинно-следственной связи «НЛР – статин», проведенная на основании критериев достоверности ВОЗ и с помощью алгоритма Naranjo. Так, у 31 пациента (12% от числа всех обследованных) она была оценена как вероятная (5 – 8 баллов) (I группа). Демографические характеристики представлены в таблице 1.

Таблица 1. Демографические характеристики исследуемых групп

Характеристики	I (n=31)	II (n=27)	III (n=35)	pIvsII	pIvsIII	pIIvsIII
Средний возраст, лет (M(95%ДИ))	66(62,5 – 69,5)	73,7(71,1 – 76,3)	68,4(64,2 – 72,5)	0,0019	0,2715	0,1678
Старше 65 лет, n(%)	18(58,1%)	24(88,9%)	23(65,7%)	0,0169	0,6142	0,0412
Пол:						
мужчины, n (%)	12(38,7%)	10 (37%)	19(54,3%)	>0,999 9	0,2272	0,2072
женщины, n (%)	19(61,3%)	17 (63%)	16(45,7%)			
Средний возраст мужчин, лет (M(95%ДИ))	61,7 (54,8-68,6)	69,5(66,8-72,2)	64,1(58-70,1)	0,048	0,5959	0,383
Средний возраст женщин, лет (M(95%ДИ))	68,6 (64,9-72,3)	76,2(72,8-79,5)	73,5(68,6-78,4)	0,0025	0,059	0,4257
ИМТ, кг/м ² (M(95%ДИ))	28,7 (25,8-31,6)	28,2(25,5-31,0)	26,6(25,1-28,2)	0,7435	0,0972	0,2267
Пациенты с ожирением, n (%)	4 (12,9%)	6(22,2%)	7(20%)	0,4895	0,5207	>0,9999
Пациенты с предожирением, n (%)	16(51,6%)	11(40,7%)	16(45,7%)	0,4408	0,8054	0,7981

M(95%ДИ) – средняя(95%доверительный интервал), ИМТ – индекс массы тела

Симптомы статин-ассоциированного поражения мышечной ткани чаще встречались у женщин (OR 1,88 (95%ДИ 0,63 – 5,64), p=0,23). Среди пациентов с мышечными симптомами и без них отсутствовала значимость возрастных характеристик и индекса массы тела.

При анализе *сопутствующей патологии* ни у одного из обследуемых не было выявлено гипотиреоза как фактора риска статин-ассоциированной миопатии (FDA, 2011). Пациентам I группы чаще выставлялся диагноз «остеохондроз позвоночника» (отношение шансов I vs III 4,4 (95%ДИ 0,9 – 27,3), $p = 0,0529$), вероятно, ввиду отсутствия углубленной диагностики мышечной симптоматики. Чаще, чем в других группах, заболевания сосудов встречались среди пациентов с мышечными симптомами, не имевшими достоверной причинно-следственной связи с приемом статинов (II группа). При анализе *сопутствующей терапии* было обнаружено, что прием препаратов, способных за счет лекарственного взаимодействия увеличить концентрацию статинов в плазме, не был ассоциирован с развитием мышечных симптомов (p I vs III $>0,05$).

При анализе *данных лабораторных методов исследования* не было выявлено ассоциации нарушения функции печени и почек с развитием мышечных симптомов у пациентов, принимавших статины. Анемия, воспалительные реакции со стороны крови, гипокалиемия с одинаковой частотой встречались среди пациентов с болью/слабостью в мышцах и без них и не рассматривались в качестве возможных причин развития мышечной симптоматики. Несмотря на длительную терапию статинами, ни у одного пациента с мышечными симптомами, достоверно связанными с приемом статинов, не было достигнуто целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности.

При анализе *длительности приема и доз статинов* было определено, что пациенты с мышечными симптомами, возникшими на фоне гиполипидемической терапии, принимали эти препараты дольше и в больших дозах. Дозы статинов, назначенные пациентам, представлены в таблице 2.

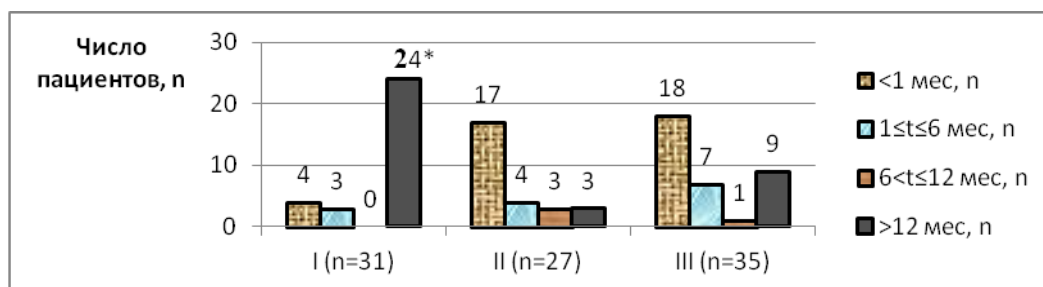
Таблица 2. Характеристика доз статинов, принимаемых на амбулаторном и стационарном этапах

Статин	I (n=31)	II (n=27)	III (n=35)	p I vs II	p I vs III	p II vs III
Амбулаторный этап						
Аторвастатин, n	18	4	7	0,0152	0,0027	$>0,9999$
Средняя доза аторвастатина, мг/сут M(95%ДИ)	17,8 (15,7-19,9)	20(20-20)	20(20-20)	0,8366	0,4838	-
Симвастатин, n	3	6	11	0,0152	0,0072	$>0,9999$
Средняя доза	20(20-20)	25 (16,2 -	20,9 (16,2-	0,8333	0,3626	0,4055

симвастатина, мг/сут М(95%ДИ)		33,8)	25,6)			
Ловастатин, n	-	-	1	-	0,475	>0,9999
Средняя доза ловастатина, мг/сут М(95%ДИ)	-	-	20	-	-	-
Стационарный этап						
Аторвастатин, n	24	17	22	0,26	0,284	>0,9999
Средняя доза аторвастатина, мг/сут М(95%ДИ)	38,3(28,4- 48,3)	19,4(17,2- 20,7)	30,9(21,5- 40,3)	0,0004	0,0139	0,0589
Симвастатин, n	7	10	13	0,26	0,284	>0,9999-
Средняя доза симвастатина, мг/сут М(95%ДИ)	21,4(17,9- 24,9)	20(20-20)	20(20-20)	0,8235	0,5833	-

М(95%ДИ) – средняя (95%доверительный интервал)

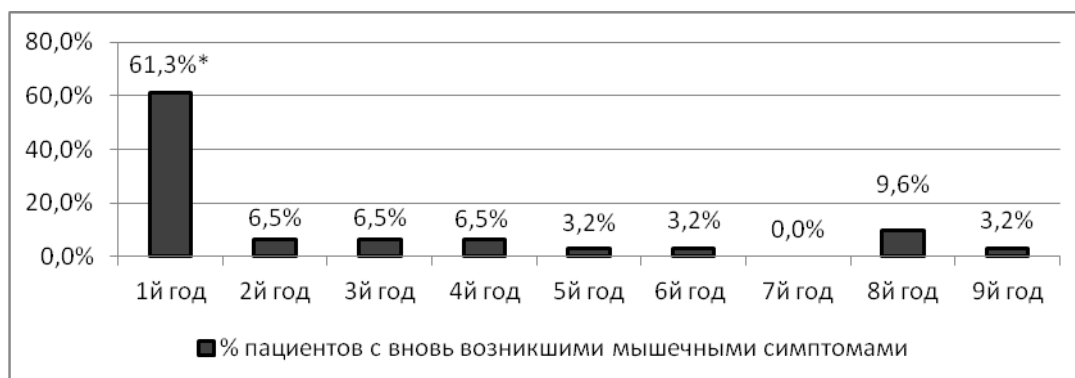
Доза аторвастатина пациентов I группы в стационаре была значимо больше, чем в других группах ($p_{IvsII} = 0,0004$; $p_{IvsIII} = 0,0139$), в то время как она же среди II и III групп не отличалась ($p > 0,05$). При этом различия в дозах аторвастатина регистрировались на уровне более 40 мг/сут (отношение шансов 2,67, $p = 0,0139$). При анализе показателя DDD/100 койко-дней также была выявлена тенденция к потреблению более высоких доз аторвастатина пациентами I группы (210,4 DDD/100 койко-дней vs 96,0 DDD/100 койко-дней (II) и 169,5 DDD/100 койко-дней (III)). Дозы симвастатина в группах не превышали 30 мг и значимо не различались. У большинства пациентов с достоверно высоким уровнем причинно-следственной связи «НЛР – статин» длительность приема статинов была больше 12 месяцев. В противоположность этому, у большей части пациентов II и III групп она не превышала 1 месяца (рисунок 1).



* OR I vs II 21,33(95%ДИ 4,53-129,04), $p < 0,0001$; OR I vs III 7,7 (95%ДИ 2,34 - 26,15), $p = 0,0002$; $p_{II vs III} = 0,1945$.

Рисунок 1. Продолжительность приема статинов в группах

Большинство пациентов I группы отметило возникновение болей именно в течение первого года приема статинов (OR 2,5; 95%ДИ 0,81 – 7,9; $p = 0,0841$) (рисунок 2).



* - OR 2,5; 95% ДИ 0,81 - 7,9; $p = 0,0841$.

Рисунок 2. Манифестация мышечных симптомов среди пациентов I группы

Таким образом, ключевыми предикторами статин-ассоциированного поражения мышечной ткани явились: длительность гиполипидемической терапии 12 месяцев и более, дозы аторвастатина 40 мг/сут и более. Клинические симптомы этой НЛР возникли в течение первого года приема статинов у большинства пациентов.

Клиническая оценка мышечных симптомов была проведена на основании жалоб пациента, сбора анамнеза и осмотра с использованием валидизированных опросников BPI, BFI. Были выявлены следующие особенности мышечной симптоматики: преобладание болевого синдрома над мышечной слабостью (I – 80,6%, II – 81,5%, $p > 0,05$), локальность (для I и II групп – 100%), преходящий характер мышечных симптомов (I – 58,1%, II – 63,0%; $p > 0,05$). Согласно опроснику BPI, боли в мышцах, достоверно связанные с приемом статинов, характеризовались небольшой выраженностью, в меньшей степени требовали обезболивания, меньше влияли на качество жизни; отмечена прямая зависимость выраженности боли от дозы статина (рисунок 3, 4). Напротив, болевой синдром в мышцах, не имевший достоверной связи с приемом статинов, локализовался преимущественно в нижних конечностях, был более выражен, часто требовал обезболивающей терапии.

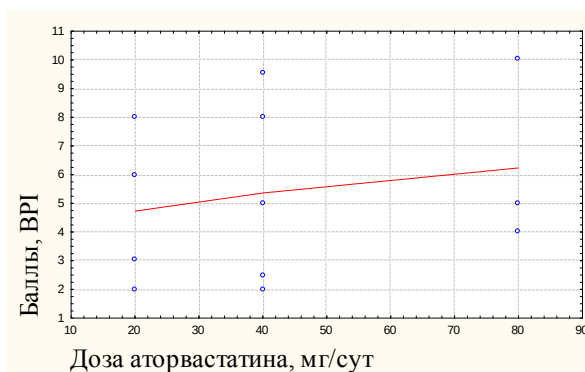


Рисунок 3. Соотношение доз аторвастатина и выраженности болевого синдрома

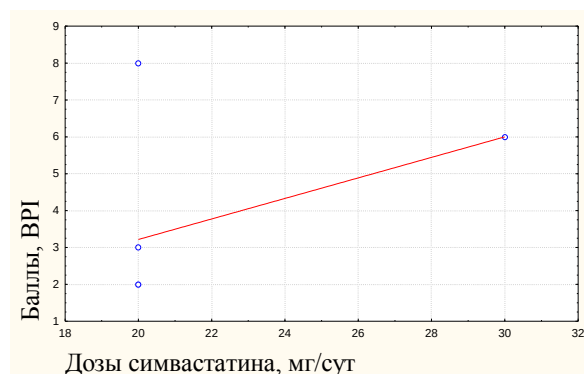


Рисунок 4. Соотношение доз симвастатина и выраженности болевого синдрома

У 93 пациентов было проведено исследование общей активности КК. Среднее значение общей КК было наибольшим в I группе и составило 144,3 Ед/л, во II – 51,2 Ед/л, в III – 92,9 Ед/л (p I vs II=0,0606; p I vs III=0,6473; p II vs III=0,0686). У 6 (19,4%) пациентов I группы и 5 (14,3%) пациентов III группы были определены значения общей КК выше 195 Ед/л (OR 1,44 (95%ДИ 0,32 – 6,7), $p=0,7432$), во II группе таких случаев выявлено не было.

Таким образом, мышечные симптомы, достоверно связанные с приемом статинов, имели ряд отличий: манифестация в течение первого года терапии статинами (отношение шансов 2,5; $p=0,0841$); небольшая их выраженность, усиление болевого синдрома при увеличении доз статинов. Определение общей КК не выявило различий в группах с мышечными симптомами и без них.

93 пациента были генотипированы по аллельному варианту SLCO1B1*5 (таблица 3).

Таблица 3. Результаты генотипирования SLCO1B1

Генотип	I(n=31)	II(n=27)	III(n=35)	p I vs II	p I vs III	p II vs III
ТТ, n	13	17	22	0,1242	0,1378	> 0,9999
ТС, n	15	8	13	0,1835	0,4557	0,5964
СС, n	3	2	0	> 0,9999	0,0982	0,1856

Была выявлена тенденция большей частоты С-аллеля в I группе по сравнению со II и III группами: отношение шансов при сравнении данных I и II групп составило 2,35(95%ДИ 0,72 – 7,76, $p=0,1242$); при сравнении данных I и III групп – 2,37(95%ДИ 0,89 – 6,40; $p=0,0732$). В то же время отношение шансов при

сравнении числа носителей С-аллеля во II и III группах было равным 1,00 (95%ДИ 0,34 – 2,86; $p > 0,9999$). Средние суточные дозы для аторвастатина у носителей С-аллеля составили: в I группе 40 мг/сут, во II – 16,7 мг/сут, в III – 38,2 мг/сут ($p > 0,05$). Для симвастатина также не было выявлено статистически значимых различий: средняя суточная доза во всех группах составила 20 мг/сут. При анализе длительности терапии статинами у носителей С-аллеля в I группе этот показатель оказался наибольшим и составил 54,7 месяца; во II группе – 3,1 месяца, в III – 13,9 месяцев ($p_{IvsII} = 0,0002$; $p_{IvsIII} = 0,0028$; $p_{IIvsIII} = 0,3184$). Средний уровень общей КК также был наибольшим в I группе 210,3 Ед/л, во II – 36,5 Ед/л, в III – 116,6 Ед/л ($p > 0,05$). Были проанализированы генотипы пациентов с повышенными значениями общей КК (более 195 Ед/л). Все пациенты с высоким уровнем общей КК в I группе были носителями С-аллеля, в III группе – 3 из 5 пациентов (во II группе не было случаев повышения общей КК). Следовательно, число повышенных значений общей КК было значимо больше среди носителей С-аллеля (OR 7,03(95%ДИ 1,31 – 69,58), $p = 0,0096$).

Таким образом, у пациентов с мышечными симптомами, достоверно связанными с приемом статинов, чаще встречался аллельный вариант SLCO1B1*5. Возникновение симптомов поражения мышечной ткани у таких пациентов было ассоциировано с длительной гиполипидемической терапией, вне зависимости от доз статинов. Повышение уровня общей КК также чаще отмечалось среди носителей С-аллеля SLCO1B1.

Установленные нами значимые предикторы статин-ассоциированного поражения мышечной ткани, а также особенности мышечной симптоматики при развитии НЛР статинов могут быть использованы для оптимизации гиполипидемической терапии и эффективной оценки безопасности фармакотерапии статинами у пациентов с ИБС в реальной клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Нежелательные лекарственные реакции статинов, в том числе статин-ассоциированное поражение мышечной ткани, крайне редко выявляются и регистрируются в клинической практике: в первичной медицинской документации

стационаров Волгограда – не более 2,7% пациентов, принимавших статины. По данным ТФОМС Волгоградской области, лекарственная миопатия выявляется у 0,06‰ больных.

2. Карты-извещения о нежелательных лекарственных реакциях статинов практически не заполняются врачами Волгоградской области. В структуре всех побочных реакций в регионе, зарегистрированных методом спонтанных сообщений за 2010 – 2012 гг., нежелательные лекарственные реакции статинов составляют 1,2%, половина из них - серьезные.

3. При активном мониторинге безопасности ингибиторов гидроксиметилглутарилкоэнзим А редуктазы у пациентов с ИБС нежелательные лекарственные реакции в виде миопатии, достоверно связанной с фармакотерапией статинами (причинно-следственная связь «нежелательная лекарственная реакция – статин» определенная и вероятная), выявляются в 12% случаев.

4. Значимыми предикторами статин-ассоциированного поражения мышечной ткани являются: длительность гиполипидемической терапии 12 месяцев и более (отношение шансов 7,7, $p=0,0002$), прием аторвастатина в дозе 40 мг/сут и более (отношение шансов 2,67, $p=0,0139$). Частота статин-ассоциированных мышечных явлений была выше у женщин (отношение шансов 1,88, $p=0,23$) и носителей аллельного варианта SLCO1B1*5 (отношение шансов 2,37, $p=0,0732$). Возраст пациентов, индекс массы тела, уровни общей креатинкиназы значимо не различались между группами со статин-ассоциированным поражением мышечной ткани и без него.

5. Мышечные симптомы, достоверно связанные с приемом статинов, имеют ряд отличий: манифестация мышечных симптомов в течение первого года терапии статинами (отношение шансов 2,5; $p=0,0841$); небольшая их выраженность, усиление болевого синдрома при увеличении доз статинов. У таких пациентов значимо реже встречаются заболевания сосудов нижних конечностей ($p=0,0264$).

6. Среди пациентов со статин-ассоциированным поражением мышечной ткани (I) наблюдается высокая встречаемость носителей патологического С-аллеля – 58,1% (отношение шансов 2,37; $p=0,0732$). Причем носительство аллельного варианта SLCO1B1*5 является достоверно значимым предиктором статин-

ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов, принимающих статины более 12 месяцев ($p = 0,0028$), вне зависимости от их дозы.

7. Повышение общей активности креатинкиназы у пациентов, принимающих статины, достоверно ассоциировано с аллельным вариантом SLCO1B1*5 (отношение шансов 7,03, $p=0,0096$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать активный мониторинг нежелательной лекарственной реакции статинов в виде поражения мышечной ткани с использованием критериев ВОЗ и алгоритма Наранжо, необходимо уделять особое внимание пациентам с длительностью приема статинов более 12 месяцев или в случае высокодозовой терапии статинами.

2. Рекомендовать определение аллельного варианта SLCO1B1*5 в качестве предиктора статин-ассоциированного поражения мышечной ткани при наличии мышечных симптомов и повышении активности общей креатинкиназы менее 10 верхних границ нормальных значений.

3. Рекомендовать определение аллельного варианта SLCO1B1*5 у пациентов, имеющих мышечные симптомы и принимающих статины более 1 года вне зависимости от их доз, в качестве предиктора статин-ассоциированного поражения мышечной ткани.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Петров, В. И. Комплексная оценка предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. И. Петров, О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (3). – С. 248–250.

2. Петров, В. И. Безопасность статинов / В. И. Петров, О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // Вестник ВолгГМУ. – 2012. – № 4 (44). – С.9 – 14.

3. Оценка безопасности терапии статинами у больных с ишемической болезнью сердца / В. И. Петров, О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина, А. В. Караваев // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 83–86.

4. Петров, В. И. Совершенствование мониторинга безопасности лекарственных средств в регионах на примере Волгоградской области / В. И. Петров, О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 3 (40). – С. 73–76.

5. Соловкина, Ю. В. Оценка поражения мышечной ткани у пациентов, принимающих статины / Ю. В. Соловкина // Актуальные проблемы экспериментальной и

клинической медицины : материалы 70-й открытой науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием. – Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2012. – С. 372–373.

6. Статин-ассоциированное поражение мышечной ткани: оценка факторов риска у пациентов, принимающих статины / Ю. В. Соловкина, О. Н. Смусева, Д. А. Камышова, Е. А. Некрасова // *Материалы II Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний.* – Барнаул, 2013. – С. 52–54.

7. Смусева, О. Н. Оценка мышечных симптомов у пациентов, принимающих статины / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // *Актуальные проблемы лабораторной диагностики и биотехнологии : материалы Всерос. науч.-практ. конф.* – Кемерово, 2012. – С. 98–99.

8. Статины и мышечная ткань: оценка безопасности в стационарах Волгограда / Ю. В. Соловкина [и др.] // *Инновации в современной фармакологии : материалы IV съезда фармакологов России.* – М. :Фолиум, 2012. – С. 173.

9. Соловкина, Ю. В. Характеристика мышечных симптомов у пациентов, принимающих статины / Ю. В. Соловкина, О. Н. Смусева // *Вестник Волгоградского гос. мед.ун-та.* – Волгоград :ВолгГМУ, 2012. – Прил. : Материалы 4 Всерос. науч.-практ. семинара молодых ученых с междунар. участием «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств». – С. 211–212.

10. Роль креатинфосфокиназы в оценке безопасности терапии статинами / А. В. Караваев, Ю. В. Соловкина, А. С. Осыченко, В. С. Горбатенко // *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 70-й открытой науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием.* – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2012. – С.354.

11. Смусева, О. Н. Побочные лекарственные реакции при самолечении / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 35–37.

12. Эффективность мониторинга безопасности лекарственных средств в регионе / О. Н. Смусева, В. С. Горбатенко, Ю. В. Соловкина, О. В. Шаталова // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 910–914.

13. Методология АТC/DDD для оценки потребления лекарственных средств при стабильной стенокардии / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина, О. В. Шаталова [и др.] // *Человек и лекарство : сб. материалов конгресса XIX Рос.нац. конгресса.* – М., 2012. – С. 207.

14. Оценка частоты регистрации нежелательных лекарственных реакций / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина, О. В. Шаталова [и др.] // *Человек и лекарство : сб. материалов конгресса XIX Рос.нац. конгресса.* – М.,2012. – С. 573–574.

15. Соловкина, Ю. В. Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности лекарственной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. В. Соловкина, О. Н. Смусева, О. В. Шаталова // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 80.

16. Смусева, О. Н. Фармакоэпидемиологический анализ потребления лекарственных средств при лечении стенокардии / О. Н. Смусева, О. В. Шаталова, Ю. В. Соловкина // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 79.

17. Смусева, О. Н. Мониторинг безопасности лекарственных средств: оценка роли практических врачей / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // *Астраханский медицинский журнал.* – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 104–107.

18. Смусева, О. Н. Вчера, сегодня и завтра мониторинга безопасности лекарственной терапии в регионах / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // *Инновации в современной фармакологии : материалы IV съезда фармакологов России.* – М. :Фолиум, 2012. – С. 173.

19. Смусева, О. Н. Серьезные побочные реакции лекарственных средств как следствие самолечения / О. Н. Смусева, Ю. Ю. Гаврилов, Ю. В. Соловкина // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 192–195.
20. Смусева, О. Н. Анализ потребления лекарственных средств при лечении стенокардии / О. Н. Смусева, О. В. Шаталова, Ю. В. Соловкина // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27, № 4. – С. 79–82.
21. Смусева, О. Н. Проблемы мониторинга неблагоприятных побочных реакций в практике врачей Волгоградской области / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина // Ремедиум. – 2011. – № 4. – С. 164–165.
22. Регистрация нежелательных лекарственных реакций в первичной медицинской документации / О. Н. Смусева, О. В. Шаталова, Ю. В. Соловкина, Н. А. Воронкова // Вестник ВолгГМУ. – 2011. – Т. 4, № 40. – С. 37–39.
23. Соловкина, Ю. В. Проблемы регистрации неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств в лечебных учреждениях Волгограда и Волгоградской области / Ю. В. Соловкина, О. Н. Смусева // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 69-й открытой науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием. – Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2011. – С. 231–232.
24. Регистрация неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств в Волгоградской области / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина, Ю. Ю. Гаврилов [и др.] // Университетская наука: взгляд в будущее : материалы итоговой науч. конф. сотрудников КГМУ, Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН и отд-ния РАЕН, посвящ. 76-летию Курск. гос. мед. ун-та (2-3 февр. 2011 г.). – Курск, 2011. – Т. 2. – С. 96–99.
25. Метод спонтанных сообщений в мониторинге неблагоприятных побочных реакций в Волгоградской области / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина, О. В. Шаталова, М. П. Озерина // Человек и лекарство : сб. материалов XVIII Рос.нац. конгресса. – М., 2011. – С. 542.
26. Соловкина, Ю.В. Информированность врачей региона по вопросам мониторинга безопасности лекарственных средств /Ю.В.Соловкина, О.Н.Смусева // Вестник Волгоградского гос. мед.ун-та. – Волгоград :ВолгГМУ, 2011. – Прил. : Материалы III Всерос. науч.-практ. семинара для молодых ученых«Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии». – С. 133–134.
27. Смусева, О. Н. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств в Волгоградской области / О. Н. Смусева, Ю. В. Соловкина, Ю. Ю. Гаврилов // Вестник ВолгГМУ. – 2010. – Т. 3, № 36. – С. 68–70.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
- ИБС – ишемическая болезнь сердца;
- КК – креатинкиназа;
- НЛР – нежелательная лекарственная реакция;
- СИМ – статин-индуцированная миопатия;
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;
- ТФОМС – Территориальный фонд Обязательного медицинского страхования;
- DDD – defined daily dose (установленная суточная доза);
- FDA –Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами США).
- OR – odds ratio (отношение шансов).

Соловкина
Юлия Владимировна

**Оценка риска поражения мышечной ткани
при терапии статинами**

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 12.09.2013. Формат 60х84/16. Печать офсетная
Усл.-печ. л. __. Усл. изд. л. __. Тираж 100 экз. Заказ __

Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Издательство ВолгГМУ
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.

Волгоград – 2013