

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

БЕЗОПАСНОСТЬ СТАТИНОВ: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ?

Д.А. Напалков*

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

Обсуждаются различные аспекты безопасности статинов в клинической практике: гепатотоксичность, миопатии и рабдомиолиз, развитие сахарного диабета и когнитивной дисфункции, а также нарушений функции почек.

Ключевые слова: статины, гепатотоксичность, миопатии, сахарный диабет, когнитивная дисфункция, функция почек.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(3):334-338

The safety of statins: what a physician needs to know

D.A. Napalkov*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Various aspects of the safety of statins in clinical practice are discussed: hepatotoxicity, myopathy and rhabdomyolysis, the impact on the diabetes and cognitive dysfunction on-set, renal function impairment.

Key words: statin hepatotoxicity, myopathy, diabetes mellitus, cognitive dysfunction, renal function.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(3):334-338

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dminap@mail.ru

Введение

Количество исследований и публикаций относительно целесообразности применения статинов огромно. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что эффективность данного класса препаратов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий чрезвычайно высока. Принципиальный вопрос, который решает для себя медицинская общественность как в нашей стране, так и за рубежом – не столько само назначение статинов тем пациентам, кому они показаны, сколько выбор их дозы. И в этой связи нельзя не коснуться темы побочных эффектов на фоне терапии статинами, поскольку боязнь их возникновения заставляет пациентов отказываться от долгосрочной терапии статинами и снижает приверженность лечению, а врачей – назначать существенно меньшие дозы препаратов.

Повышение уровня печеночных ферментов

В связи с часто назначаемым биохимическим исследованием крови повышение уровня печеночных ферментов, регистрирующееся на фоне терапии статинами, возникает достаточно часто. Поэтому, в первую очередь, необходимо понимание того факта, что повышение уровня трансаминаз далеко не всегда ассоциировано с нарушением функционирования печени.

Сведения об авторе:

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

О реальной гепатотоксичности необходимо говорить в случае, если клиническая картина соответствует закону Хая (его вывел Хайман Циммерман еще в 1970-е годы) [1] и включает в себя позиции, указанные в табл. 1. Оказалось, из каждых 10 пациентов, отвечающих закону Хая, у одного развивается острая печеночная недостаточность, и, наоборот, у каждого 10-го пациента с повышением уровня аланиновой трансаминазы (АлТ) в 5-10 раз выше верхней границы нормы имеются и другие позиции закона Хая.

В то же время следует отметить, что изолированное повышение уровня трансаминаз без общего билирубина не является проявлением так называемого «поражения печени». Более точно о поражении печени свидетельствуют отклонения от нормы таких параметров, как уровень альбумина плазмы, протромбиновое время и уровень прямого билирубина. Изолированное повышение ферментов печени может происходить на фоне целого ряда других заболеваний, которые необходимо исключить у пациента, прежде чем принять реше-

Таблица 1. Закон Хая [по 1]

1. Повышение уровня печеночных ферментов в 3 раза и более выше верхней границы нормы.
2. Повышение уровня общего билирубина в 2 раза и более выше верхней границы нормы.
3. Отсутствие других причин для изменений в биохимии крови, таких как холестаз (на фоне повышения уровня щелочной фосфатазы), вирусные гепатиты А, В и С, ранее диагностированное заболевание гепатобилиарной зоны или сопутствующий прием потенциально гепатотоксичного препарата.

При наличии 3-х позиций высока вероятность гепатотоксичности

ние о медикаментозно-ассоциированном отклонении лабораторных показателей от нормы.

Ключевым изменением в принципах ведения пациентов на фоне применения статинов является определение уровня печеночных ферментов до начала терапии статинами, а далее – лишь по клиническим показателям в связи с тем, что серьезное поражение печени возникает крайне редко и практически непредсказуемо по лабораторным анализам. Отмечается также, что статины могут безопасно применяться у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом. При сопутствующей терапии вирусных гепатитов противовирусными препаратами (интерферон-альфа, пегилированный интерферон-альфа, энтекавир, тенофовир, адефовир, ламивудин и телбивудин) необходимо взвешивать возможность межлекарственных взаимодействий и назначать статины с особой осторожностью. Допускается назначение статинов у пациентов, перенесших трансплантацию печени, а также при аутоиммунном гепатите [2].

Говоря о конкретных препаратах, можно привести в качестве примера крупный ретроспективный анализ 49 клинических исследований с аторвастатином (n=14 236), который показал сопоставимую частоту повышения уровня печеночных ферментов в группах плацебо (0,2%), аторвастатина 10 мг (0,1%) и аторвастатина 80 мг (0,6%), тем самым доказав высокий профиль безопасности аторвастатина [3].

Миопатии и рабдомиолиз

Миопатии признаются наиболее частым побочным эффектом, возникающим на фоне лечения статинами. Кроме того, в отличие от толерантного восприятия повышения уровня печеночных ферментов у большинства больных миопатии с исходом в острую почечную недостаточность, действительно, могут быть серьезным поводом для беспокойства и у пациентов, и у врачей. В этой связи необходимо указать, какие варианты миопатий описаны на фоне лечения статинами (табл. 2) [4].

Таблица 2. Классификация статин-индуцированных миопатий

• Миалгия – необъяснимые боли в мышцах при нормальном уровне КФК.
• Миопатия – мышечная слабость в отсутствие или на фоне повышения уровня КФК.
• Миозит – мышечное воспаление.
• Некроз мышц – незначительный (КФК в 3-9 раз выше верхней границы нормы), умеренный (КФК в 10-49 раз выше верхней границы нормы) или сильный (КФК более чем 50 раз выше верхней границы нормы).
• Некроз мышц с миоглобинурией или острой почечной недостаточностью (клинический рабдомиолиз).
КФК – креатинфосфокиназа

Из числа указанных статинов-индуцированных миопатий наиболее часто встречается миалгия (1-5% в клинических исследованиях и 11-29% в наблюдательных когортных исследованиях) [5-10]. Считается, что более низкая частота миопатий в клинических исследованиях связана, во-первых, с отсутствием специализированных опросников для выявления симптомов мышечного поражения, а также в связи с жесткими критериями включения и исключения из исследований.

Алгоритм диагностики статин-индуцированной миалгии был разработан в ходе двойного слепого клинического исследования STOMP [11]. В исследование были включены 202 пациента, рандомизированные в группы приема аторвастатина 80 мг и плацебо в течение 6 мес, в течение которых дважды в мес с пациентами активно устанавливался контакт по телефону и задавались вопросы об ощущениях в мышцах. В ходе анализа полученных данных была разработана диагностическая шкала статин-индуцированной миопатии, которая приведена в табл. 3.

Пациенты, у которых была выявлена непереносимость одного из статинов (например, вследствие развития миопатии), могут хорошо переносить другие статины. При наличии непереносимости различных ста-

Таблица 3. Количественная шкала диагностики статин-индуцированной миопатии [11]

Клинические симптомы	Число баллов
ЛОКАЛИЗАЦИЯ БОЛЕЙ	
Симметричные боли в мышцах бедер или голени	3
Симметричные боли в икроножных мышцах	2
Симметричные боли в проксимальных мышцах верхних конечностей	2
Неспецифические, асимметричные, интермиттирующие боли	1
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ БОЛЕЙ	
Появление симптомов <4 нед назад	3
Появление симптомов 4-12 нед назад	2
Появление симптомов >12 нед назад	1
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛЕЙ	
Уменьшение болей через <2 нед после отмены препарата	2
Уменьшение болей через 2-4 нед после отмены препарата	1
Отсутствие уменьшения болей через >4 нед после отмены препарата	0
ВОЗНИКНОВЕНИЕ БОЛЕЙ	
Возвращение аналогичных симптомов через <2 нед после возобновления приема препарата	3
Возвращение аналогичных симптомов через 2-4 нед после возобновления приема препарата	1
КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ ДИАГНОЗА СТАТИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ МИОПАТИИ	
Вероятная	9-11
Возможная	7-8
Маловероятная	<7

Таблица 4. Исследования по снижению сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом на фоне терапии статинами

Исследование	Пациенты (n)	Критерии включения	Лечение	Время наблюдения	Исходы (статины против плацебо)
4S	4444 (202 – с диабетом)	Перенесенный инфаркт миокарда или стенокардия ОХС – 213-309 мг/дл ТГ < 221 мг/дл	Симвастатин 20-40 мг Плацебо	5,4 лет	Общая смертность: С диабетом – ↓ на 43% (p=0,087) Без диабета – ↓ на 29% (p=0,001) Крупные сердечно-сосудистые события: С диабетом – ↓ на 55% (p=0,002) Без диабета – ↓ на 32% (p<0,001)
HPS	20536 (5963 – с диабетом)	ИБС, другие окклюзионные заболевания артерий или сахарный диабет 40-80 лет ОХС > 135 мг/дл	Симвастатин 40 мг Плацебо	5 лет	Частота первого крупного сердечно-сосудистого события: С диабетом – ↓ на 22% (p<0,001) С диабетом, но без окклюзионных заболеваний артерий – ↓ на 33% (p<0,001) С диабетом и исходным уровнем ХС ЛНП < 116 мг/дл – ↓ на 27% (p<0,001)
CARDS	2838 с диабетом	Сахарный диабет 2 типа 40-75 лет Без ССЗ в анамнезе ХС ЛНП < 160 мг/дл ТГ < 600 мг/дл 1 из факторов риска: ретинопатия, альбуминурия, курение, артериальная гипертензия	Аторвастатин 10 мг Плацебо	3,9 лет	Частота крупного сердечно-сосудистого события: ↓ на 37% (p=0,001)

ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

тинов и необходимости снижения дозы в качестве дополнительных гиполипидемических препаратов может использоваться эзетимиб и (не зарегистрированные в России) секвестранты желчных кислот.

В уже упоминавшемся выше ретроспективном анализе 49 клинических исследований с аторвастатином (n=14 236) был продемонстрирован профиль безопасности аторвастатина в отношении риска развития рабдомиолиза, сопоставимый с плацебо [3]. Миалгия была зафиксирована в группах аторвастатина 10 мг в 1,4% случаев, в группах аторвастатина 80 мг – в 1,5% случаев, а в группах плацебо – в 0,7% случаев. При этом ни в одной из групп терапии не было отмечено ни одного случая рабдомиолиза [3].

Сахарный диабет

Впервые вопрос о возможной провокации клинической манифестации сахарного диабета 2 типа на фоне приема статинов возник после публикации данных исследования JUPITER с розувастатином. В нем было отмечено незначительное, но статистически значимое повышение числа выявленных новых случаев сахарного диабета в группе розувастатина в сравнении с плацебо [12]. После этого был проведен целый ряд мета-анализов, целью которых было ответить на 2 вопроса: 1) является ли данная ситуация уникальной для молекулы розувастатина и 2) перевешивает ли польза от применения статинов потен-

циальный риск ускорения клинической манифестации сахарного диабета.

В мета-анализ Sattar et al. было включено 13 исследований по статинам, в которых в общей сложности у 91 140 пациентов в начале исследования отсутствовал диагноз «сахарный диабет» [13]. В течение 4-летнего периода наблюдения в группах терапии статинами было зафиксировано 2226 случаев развития сахарного диабета, а в группах плацебо – 2052 [отношение шансов (ОШ) 1,09; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02-1,17]. Существенных различий между исследованиями с различными статинами (аторвастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин и ловастатин) выявлено не было. Число пациентов, которые необходимо было пролечить для того, чтобы у 1 больного «индуцировался» сахарный диабет, составило 255 человек. В то же время было отмечено, что подобная терапия у такого количества пациентов приводит к профилактике 5,5 сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть или нефатальный инфаркт миокарда), поэтому польза от лечения статинами, вне всяких сомнений, перевешивает риск прогрессирования нарушений углеводного обмена на фоне подобной терапии.

В ряде других мета-анализов [14-15] были получены аналогичные результаты: при небольшой, но достоверной тенденции к развитию диабета на фоне приема статинов польза от снижения сердечно-сосудистого риска несопоставимо высока.

Таблица 5. Достоинства и недостатки основных статинов, представленных на отечественном фармацевтическом рынке

Статины	Преимущества	Недостатки
Симвастатин	<ul style="list-style-type: none"> Доказательная база по снижению сердечно-сосудистой смертности и крупных событий 	<ul style="list-style-type: none"> Умеренный гиполипидемический эффект Высокий риск межлекарственных взаимодействий Невозможность использования дозы 80 мг из-за высокого риска рабдомиолиза
Розувастатин	<ul style="list-style-type: none"> Высокая эффективность в виде монотерапии Хороший эффект в отношении торможения прогрессирования атеросклероза 	<ul style="list-style-type: none"> Влияние на сердечно-сосудистую смертность и крупные события только при использовании для первичной профилактики (когорта пациентов с высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка) Повышение риска почечных побочных эффектов при использовании максимальной дозы 40 мг Абсолютное противопоказание к назначению препарата при СКФ < 30 мл/мин
Аторвастатин	<ul style="list-style-type: none"> Высокая безопасность (даже для максимальной дозы 80 мг/сут) Большая доказательная база по снижению сердечно-сосудистой смертности и событий как для первичной, так и вторичной профилактики 	<ul style="list-style-type: none"> Менее выраженное влияние на уровень ХС ЛВП, чем у розувастатина Менее выраженное влияние на ХС ЛНП в сравнении с сопоставимыми дозами розувастатина

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

В то же время ответ на другой вопрос – ухудшает ли прием статинов гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом – оказался следующим: имеющиеся данные позволяют говорить лишь о незначительном ухудшении гликемического контроля не более чем на 0,3%, в связи с чем нельзя говорить о подобном «побочном эффекте» терапии статинами [16].

В настоящее время доказательная база по применению статинов у пациентов с сахарным диабетом существует по симвастатину (исследование 4S и HPS), а также по аторвастатину (исследование CARDS) (табл. 4) [17-20]. С учетом более жестких требований к снижению уровня липидных фракций у большинства пациентов с сахарным диабетом [холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) < 1,8 ммоль/л], выбор аторвастатина в этой клинической ситуации (исследования проводились на оригинальном препарате Липримар, Pfizer) можно считать наиболее предпочтительным.

Большинство экспертов сходятся во мнении о том, что перед началом терапии высокими дозами статинов врачи должны предупреждать пациентов о необходимости уменьшения модифицируемых факторов риска развития сахарного диабета: борьбы с гиподинамией, снижении веса и гипогликемической диеты.

Когнитивная дисфункция

В первую очередь, перед началом терапии статинами нет необходимости проводить оценку на предмет выявления когнитивной дисфункции у пациентов. Во-вторых, терапия статинами не сопровождается риском развития когнитивной дисфункции по данным когортных и рандомизированных исследований. При развитии когнитивной дисфункции на фоне терапии статинами

необходимо доказать ее наличие и исключить возможные факторы ее возникновения: другие лекарственные препараты, алкоголь, наличие депрессии, В12-дефицитной анемии, патологии щитовидной железы, ВИЧ-инфекции, опухоли ЦНС, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и др. И только в том случае, если возникновение когнитивной дисфункции происходит на фоне более липофильных препаратов (симвастатин и аторвастатин), то это может быть поводом для замены их на более гидрофильные статины – правастатин или розувастатин [21].

Почечная функция

В одном из крупных мета-анализов, включавшем все ключевые исследования по аторвастатину и розувастатину, сравнивалось влияние проводимой гиполипидемической терапии на состояние функции почек [22]. При сравнении с плацебо терапия аторвастатином и розувастатином приводила к достоверному улучшению показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ): на 0,59 для аторвастатина ($p=0,01$) и на 0,04 для розувастатина ($p=0,01$). В исследованиях, сравнивавших аторвастатин и розувастатин, их влияние на СКФ было сопоставимым ($p=0,89$), однако влияние аторвастатина на уменьшение протеинурии было достоверно выше, чем таковое у розувастатина ($p=0,009$). В этой связи представляется целесообразным рассматривать аторвастатин как препарат выбора у пациентов с протеинурией различного генеза, поскольку он обладает большим нефропротективным действием, чем розувастатин. Особенно это представляет значимость в популяции возрастных пациентов, имеющих сопутствующую патологию, которая способствует прогрессирующему ухудшению почечной функции в сочетании с нарастанием протеинурии.

Заключение

Подводя итоги, в которых необходимо коснуться не только безопасности, но и эффективности терапии имеющимися на российском фармацевтическом рынке статинами (симвастатин, аторвастатин и розувастатин), можно свести их плюсы и минусы в табл. 5.

Таким образом, если вопрос безопасности терапии статинами является не менее актуальным, чем вопрос ее эффективности, то в данном «балансе сил» пред-

почтение целесообразно отдавать терапии аторвастатином. При этом следует помнить, что подавляющее большинство клинических исследований, доказавших безопасность и эффективность аторвастатина проведено с оригинальным препаратом (Липримар, Pfizer) [22-26].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry, Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation 2009. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>. Accessed March 14, 2014.
2. Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA. An Assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 Update. *J Clin Lipidology* 2014; 8: S47-S57.
3. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006; 97 (1): 61-7.
4. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. An Assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 Update. *J Clin Lipidology* 2014; 8: S58-S71.
5. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, et al. Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 581-5.
6. Phillips PS, Haas RH. Observations from a statin myopathy clinic. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1232-1233.
7. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403-14.
8. Buettner C, Davis RB, Leveille SG, et al. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 1182-6.
9. El-Salem K, Ababneh B, Rudnicki S, et al. Prevalence and risk factors of muscle complications secondary to statins. *Muscle Nerve* 2011; 44: 877-81.
10. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 208-15.
11. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013;127:96-103.
12. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32: 1924-9.
13. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-42.
14. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 148-52.
15. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565-71.
16. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al. An Assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 Update. *J Clin Lipidology* 2014; 8: S17-S29.
17. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
19. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
20. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
21. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, et al. An Assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 Update. *J Clin Lipidology* 2014; 8: S5-S16.
22. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(8):1405-10.
23. Neil HA, DeMicco DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care* 2006;29(11):2378-84.
24. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
25. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Safety and efficacy of Atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in Patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT] study). *Am J Cardiol* 2007;100(5):747-52.
26. Nissen SE. Halting the progression of atherosclerosis with intensive lipid lowering: results from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Med* 2005;118 Suppl 12A:22-7.

Поступила: 26.05.2014

Принята в печать: 03.06.2014