

# Оценка эффективности, переносимости и безопасности терапии флувастатином и фенофибратом у больных сахарным диабетом типа 2 со смешанной гиперлипидемией

Н.Е. Сарано, С.Г. Козлов, А.А. Лякишев,  
М.Г. Творогова, В.Г. Науменко

*НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова  
РКНПК МЗ РФ, Москва*

*(Ген. директор – акад. РАН и РАМН Е.И. Чазов)*

Использование одного из гиполипидемических препаратов не позволяет добиться желаемого уровня показателей липидного профиля. У больных со смешанной гиперлипидемией (ГЛП) прием статинов, оказывающих наиболее выраженное влияние на уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), может не сопровождаться нормализацией уровня триглицеридов (ТГ). Прием фибратов при этой форме ГЛП может нормализовать уровень ТГ, но не привести к снижению ХС ЛПНП. Фибраты в сравнении со статинами вызывают более выраженное увеличение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). В том случае, когда монотерапия не сопровождается достижением оптимального эффекта, может быть рассмотрено назначение комбинированной гиполипидемической терапии [1-6].

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности, безопасности и переносимости комбинированной терапии флувастатином и фенофибратом у больных сахарным диабетом (СД) типа 2 и смешанной ГЛП.

## Объем и методы исследования

Под наблюдением находилось 50 больных СД типа 2 обою пола в возрасте от 40 до 70 лет, страдающих заболеванием не менее 1 года, имеющих уровень ХС ЛПНП  $\geq 4,1$  ммоль/л, ТГ 2,4-4,5 ммоль/л и с компенсированным или субкомпенсированным с помощью гипогликемических препаратов и/или диеты углеводным обменом.

Диагноз СД устанавливали по критериям ВОЗ, согласно которым уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л (126 мг/дл) и/или  $\geq 11,1$  ммоль/л (200 мг/дл) через 2 ч после приема внутрь 75 г глюкозы следует расценивать как наличие СД [7]. Углеводный обмен считали компенсированным при уровне глюкозы в плазме венозной крови натощак  $< 6,7$  ммоль/л ( $< 120$  мг/дл) и гликированном гемоглобине (HbA1c)  $< 7\%$ , субкомпенсированным – при уровне глюкозы в плазме венозной крови натощак от 6,7 до 7,8 ммоль/л (120-140 мг/дл) и HbA1c от 7 до 8% [8].

В исследование не включали больных с нестабильной стенокардией; перенесших инфаркт миокарда, баллонную дилатацию или шунтирование коронарных артерий в течение 6 мес. от нача-

ла исследования; имевших повышение активности АСТ или АЛТ  $\geq 20\%$  от верхней границы нормы; с повышенным уровнем креатинина; с застойной сердечной недостаточностью; с СД типа 1; с СД типа 2, требующих терапии инсулином; с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Пациентам, прошедшим скрининг, назначали стандартную гиполипидемическую и гипогликемическую диету. По истечении 8 недель повторно определяли уровень ХС ЛПНП и ТГ. Тем больным, у которых ХС ЛПНП был  $\geq 3,6$  ммоль/л, ТГ – в пределах 2,4-4,5 ммоль/л, а уровни глюкозы и HbA1c имели показатель, соответствующий компенсации и субкомпенсации углеводного обмена, назначали микролизированный фенофибрат (липантил 200 М<sup>®</sup>, Fournier, Франция) 200 мг в день (25 больных) или флувастатин (Лескол<sup>®</sup>, Sandoz, Швейцария) 40 мг в день (25 больных) на протяжении 4 нед. Тем пациентам, у которых после 4 нед. лечения фенофибратом или флувастатином уровень ХС ЛПНП превышал 2,6 ммоль/л и уровень ТГ – 2,3 ммоль/л, назначали комбинированную гиполипидемическую терапию флувастатином 40 мг в день и фенофибратом 200 мг в день в течение 12 нед.

Оценивали влияние обоих препаратов, а также комбинированной терапии флувастатином и фенофибратом на показатели липидного обмена (общий ХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП, отношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, апо А-I, апо В), углеводного обмена (глюкозу, HbA1c), фибриноген и мочевую кислоту. Безопасность проводимой гиполипидемической терапии контролировали с помощью мониторинга активности АСТ, АЛТ и КФК. Повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза или КФК более чем в 10 раз являлось основанием для прекращения приема препаратов.

На протяжении всего исследования допускался прием больными пероральных гипогликемических препаратов, антиангинальных и гипотензивных средств (нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, мочегонные препараты), аспирина, дозы которых оставались неизменными.

Содержание ХС, ТГ (в сыворотке крови) и ХС ЛПВП (в супернатанте) после преципитации других классов липопротеидов смесью фосфовольфрамовой кислоты и хлористого магния определяли ферментативным способом на автоанализаторе «EXPRESS Plus» (фирмы «CHIRON/ Diagnostics», Великобрита-

ния). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридляльда:

$$\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{общий ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2), \text{ где } \text{ТГ}/2,2 = \text{ХС ЛПОНП}.$$

Определение апо-А-I и апо-В проводили методом иммунотурбодиметрии, используя наборы и стандартные образцы фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия). Контроль качества при выполнении исследования осуществляли, используя контрольную сыворотку «Precinorm L» производства фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия). Уровень глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом. Содержание HbA1c определяли методом высокоэффективной ионообменной хроматографии.

Для проведения статистического анализа использовался программный пакет SigmaStat for Windows, версия 2.0. Данные, собранные в ходе исследования, были обобщены описательной статистикой и представлены в виде  $M \pm SD$ . Сравнительный анализ групп больных проводился с использованием критерия *Kruskal-Wallis ANOVA on Ranks* для количественных данных, а также критерия *Chi-Square Test* и точного критерия Фишера – для качественных данных. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Клиническая характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в табл. 1. Больные контрольной группы, а также группы, получавшие флувастатин и фенофибрат, не различались по полу, возрасту и клинической характеристике ( $p > 0,05$ ).

Уровень общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, апо-А-I, апо-В и отношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП среди больных, которым первоначально был назначен флувастатин, не отличались от аналогичных показателей липидного обмена пациентов контрольной группы и получавших фенофибрат. Флувастатин в суточной дозе 40 мг через 4 нед. от начала терапии привел к уменьшению уровня общего ХС на 21%, ХС ЛПНП – на 29%, ТГ – на 12%, отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП – на 34%, апо-В – на 23% и к увеличению ХС ЛПВП на 9%, а также апо-А-I – на 5% (табл. 2).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных			
Показатель	Флувастатин (n = 25)	Фенофибрат (n = 25)	Контроль (n=18)
Возраст, лет	54±7	56±6	54±5
Мужчины/ женщины	14/ 11	13/ 12	10/ 8
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,9±4,6	31,3±4,8	30,9±3,8
ИБС	23	22	16
Инфаркт миокарда	10	9	8
Артериальная гипертония	23	21	15
Курение	10	10	7
Длительность СД, лет	6±4	7±5	8±7
Гипогликемическая терапия	24	23	14

Добавление к терапии фенофибрата больным, исходно получавшим флувастатин, через 12 нед. лечения сопровождалось снижением уровней общего ХС на 33%, ХС ЛПНП – на 40%, ТГ – на 49%, отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП – на 50%, апо-В – на 27% и повышением содержания ХС ЛПВП на 24%, а также апо-А-I – на 18%. Изменение при комбинированной гиполипидемической терапии всех показателей липидтранспортной системы крови (за исключением апо-В), носило более выраженный характер, чем при монотерапии флувастатином.

Лечение микронизированным фенофибратом в суточной дозе 200 мг на протяжении 4 нед. сопровождалось снижением уровня общего ХС на 16%, ХС ЛПНП – на 18%, ТГ – на 35%, отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП – на 28%, апо-В – на 13% и повышением содержания ХС ЛПВП на 16%, и апо-А-I – на 14%. Флувастатин по сравнению с фенофибратом вызывал более выраженное уменьшение уровней ХС ЛПНП (соответственно, 29 и 8%,  $p < 0,01$ ) и апо-В (23% и 13%,  $p < 0,01$ ), в то время как

Таблица 2  
Влияние флувастатина и его комбинации с фенофибратом на показатели липидного обмена у больных (n=25) СД типа 2 и смешанной гиперлипидемией ( $M \pm m$ )

Показатель	Исходно	Флувастатин, 40 мг/сут		Флувастатин, 40 мг/сут + Фенофибрат, 200 мг/сут	
		$M \pm m$	%	$M \pm m$	%
Общий ХС, ммоль/л	7,78±0,93	6,13±1,09	-21%	5,2±0,9	-33%†
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,36±0,82	3,81±0,94	-29%	3,21±0,84	-40%†
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,06±0,22	1,14±0,2	+9%*	1,3±0,23	+24%
Триглицериды, ммоль/л	2,99±0,49	2,60±0,55	-12%*	1,51±0,34	-49%
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	5,19±1,18	3,4±0,91	-34%	2,55±0,81	-50%
Апо-В, г/л	1,33±0,27	1,02±0,38	-23%	0,97±0,21	-27%‡
Апо-А-I, г/л	1,17±0,22	1,23±0,19	+5%**	1,38±0,17	+18%

Примечание. Во всех случаях  $p < 0,001$  по сравнению с исходным уровнем, за исключением \* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,05$ ; при сравнении комбинированной гиполипидемической терапии с монотерапией во всех случаях  $p < 0,001$ , за исключением † –  $p < 0,01$ , ‡ –  $p > 0,05$ .

фенофибрат в большей степени снижал уровень ТГ (35% и 12%,  $p<0,001$ ) и увеличивал содержание ХС ЛПВП (+16% и +9%,  $p<0,05$ ), а также апо-А-I (+14% и +5%,  $p<0,05$ ). Изменение уровня общего ХС и отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП были сходными при лечении обоими препаратами.

Двенадцатинедельная комбинированная гиполипидемическая терапия у больных, первоначально находившихся на лечении фенофибратом, привела к уменьшению уровня общего ХС на 29%, ХС ЛПНП – на 35%, ТГ – на 44%, отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП – на 46%, апо-В – на 29% и к увеличению ХС ЛПВП на 22%, а также апо-А-I – на 20%. Изменения показателей липидтранспортной системы крови через 4, 8 и 12 нед. от начала комбинированной гиполипидемической терапии были аналогичными (табл. 3).

Динамика общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, апо-В, апо-А-I и отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП при комбинированной гиполипидемической терапии носила более выраженный характер, чем при монотерапии фенофибратом. Выраженность изменений показателей липидного обмена, обусловленных совместным приемом флувастатина и фенофибрата, была идентичной в обеих группах больных.

У больных, находившихся на лечении флувастатином, 4-недельный прием препарата не вызвал достоверного изменения уровня глюкозы крови натощак (+2%,  $p>0,05$ ) и HbA1c (+2%,  $p>0,05$ ). Через 12 нед. комбинированной гиполипидемической терапии у пациентов этой группы не отмечалось достоверных изменений уровня глюкозы. Изменения уровня глюкозы крови натощак и HbA1c у пациентов, которым первоначально был назначен фенофибрат, также были статистически недостоверными. После 12-недельной комбинированной гиполипидемической терапии у пациентов этой группы отмечено уменьшение уровня глюкозы на 3% по сравнению с исходным уровнем ( $p>0,05$ ), ФА на -2% ( $p>0,05$ ).

Монотерапия флувастатином не привела к досто-

верным изменениям уровней фибриногена и мочевой кислоты. Добавление к флувастатину фенофибрата через 12 нед. совместного приема привело к снижению содержания фибриногена с  $3,72\pm 0,79$  до  $3,12\pm 0,64$  г/л (-16%,  $p<0,001$ ), мочевой кислоты – с  $358\pm 96$  до  $305\pm 72$  мкмоль/л (-15%,  $p<0,001$ ). В отличие от пациентов, находившихся на монотерапии флувастатином, лечение фенофибратом сопровождалось уменьшением уровня фибриногена с  $3,84\pm 0,75$  до  $3,31\pm 0,48$  г/л (-14%,  $p<0,001$ ), мочевой кислоты – с  $351\pm 75$  до  $296\pm 58$  г/л (-16%,  $p<0,001$ ). Добавление к терапии флувастатина не сопровождалось достоверным изменением этих показателей.

Комбинированная терапия флувастатином и фенофибратом хорошо переносилась больными и не сопровождалась возникновением побочных действий, требующих ее прекращения. У 4 больных было отмечено кратковременное (менее чем в 3 раза от верхней границы нормы) повышение активности трансаминаз. У одной больной прием препаратов вызывал возникновение кратковременных диспептических явлений.

## Обсуждение

Согласно рекомендациям Американской диабетологической ассоциации, коррекцию уровня липидов у больных СД типа 2 со смешанной ГЛП следует осуществлять с помощью высоких доз статинов и контроля гликемии [9]. Затем может быть назначена комбинированная гиполипидемическая терапия статинами и фибратами. Далее рекомендовано использование комбинации фибратов с секвестрантами желчных кислот или статинов с никотиновой кислотой.

Исследования эффективности комбинированной гиполипидемической терапии статинами и фибратами немногочисленны. Сообщается об ее использовании при семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии [1, 2] и смешанной ГЛП [3-6]. Одновре-

Таблица 3

Влияние фенофибрата и его комбинации с флувастатином на показатели липидного обмена у больных (n=25) СД типа 2 и смешанной гиперлипидемией ( $M\pm m$ )

Показатель	Исходно	Фенофибрат 200 мг/сут		Фенофибрат 200 мг/сут + Флувастатин 40 мг/сут	
Общий ХС, ммоль/л	7,49±0,78	6,24±0,75	-16%	5,32±0,7	-29%
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,96±0,79	4,04±0,75	-18%	3,20±0,77	-35%
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12±0,15	1,30±0,2	+16%	1,37±0,19	+22%†
Триглицериды, ммоль/л	3,11±0,65	1,98±0,60	-35%	1,67±0,43	-44%†
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	4,51±1,02	3,22±0,86	-28%	2,41±0,67	-46%
Апо-В, г/л	1,19±0,26	1,03±0,19	-13%*	0,85±0,21	-29%
Апо-А-I, г/л	1,17±0,2	1,33±0,3	+14%	1,43±0,33	+20%†

Примечание. Во всех случаях  $p<0,001$  по сравнению с исходным уровнем, за исключением \* –  $p<0,01$ ; при сравнении комбинированной гиполипидемической терапии с монотерапией во всех случаях  $p<0,001$ , за исключением † –  $p<0,05$ .

менный прием статинов и фибратов позволяет добиться более эффективной нормализации показателей липидного обмена, чем монотерапия препаратами одной из этих групп [1, 2, 6, 10-13]. По данным многоцентрового плацебоконтролируемого рандомизированного исследования *Fluvastatin Alone and in Combination Treatment* (FACT), в которое вошло 333 больных в 45 медицинских центрах Италии, совместный прием флувастатина 40 мг/сут и безафибрата 400 мг/сут сопровождался снижением уровня ХС ЛПНП на 23,6%, ТГ – на 37,7% и увеличением содержания ХС ЛПВП на 21,9% [6]. Уменьшение концентраций ХС ЛПНП и ТГ при комбинированной терапии было соответственно на 14 и 12,6% более выражено, чем при приеме безафибрата, а повышение уровня ХС ЛПВП и снижение ТГ – соответственно на 21,6 и 31,7% по сравнению с монотерапией флувастатином. Комбинированная терапия не имела преимуществ перед монотерапией флувастатином в отношении влияния на ХС ЛПНП.

В настоящем исследовании были оценены эффективность, переносимость и безопасность комбинированной гиполипидемической терапии флувастатином и фенофибратом у больных СД типа 2 со смешанной ГЛП. Одновременный прием этих препаратов привел к снижению уровней общего ХС на 31%, ХС ЛПНП – на 38%, ТГ – на 47%, отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП – на 4% и увеличению содержания ХС ЛПВП на 23%. Изменения возникали уже через 4 нед. от начала лечения. Динамика показателей липидного обмена при комбинированной терапии носила более выраженный характер, чем при монотерапии флувастатином или фенофибратом. Добавление фенофибрата пациентам, находившимся на лечении флувастатином, привело к уменьшению уровня ХС ЛПНП на 11%, ТГ – на 37% и к увеличению содержания ХС ЛПВП на 13%. Прием этих препаратов больными, исходно получавшими фенофибрат, сопровождался снижением содержания ХС ЛПНП на 17%, ТГ – на 9% и повышением уровня ХС ЛПВП на 6%.

В работе М. Farnier и соавт. комбинированная гиполипидемическая терапия флувастатином и микронизированным фенофибратом в аналогичных дозах у больных без СД вызвала снижение уровня общего ХС на 35%, ХС ЛПНП – на 41% и ТГ – на 40% [14], что сопоставимо с результатами настоящего исследования. Отмеченное этими авторами увеличение ХС ЛПВП (на 3%) носит гораздо менее выраженный характер.

Данные об использовании комбинированной гиполипидемической терапии статинами и фибратами у больных СД типа 2 практически отсутствуют. В исследовании D. Gavish и соавт. была оценена эффективность комбинированной терапии симвастатином (20 мг/сут) и безафибратом (400 мг/сут) у 148 больных СД типа 2 [15].

Контроль углеводного обмена осуществляется с помощью ди-

еты и пероральных гипогликемических средств. Лечение на протяжении 1 года привело к снижению уровней ХС ЛПНП на 29%, ТГ – на 42% и к увеличению содержания ХС ЛПВП на 25%.

Прием симвастатина и безафибрата сопровождался большим влиянием на показатели липидного обмена, чем монотерапия одним из этих препаратов.

Согласно полученным нами данным комбинированная терапия флувастатином и фенофибратом не оказывала влияния на уровни глюкозы крови натощак и HbA1c. Отсутствие воздействия подобного лечения на углеводный обмен дает ему преимущество перед комбинированной терапией статинами и никотиновой кислотой в связи с угрозой декомпенсации углеводного обмена при использовании второй комбинации препаратов. Благоприятным фактом является уменьшение при комбинированной терапии флувастатином и фенофибратом на 14% уровня фибриногена и на 16% – мочевой кислоты. Следует отметить, что динамика этих показателей обусловлена действием фенофибрата [16].

Совместный прием флувастатина и фенофибрата хорошо переносился больными и не сопровождался возникновением серьезных побочных явлений. В первоначальных публикациях, касающихся совместного назначения препаратов этих групп, сообщалось о возникновении рабдомиолиза при одновременном приеме ловастатина и гемфиброзила [17-19]. Это послужило основанием для нежелательности использования подобной комбинации и большой осторожности относительно использования комбинированной терапии статинами и фибратами.

J. Shepherd в 1995 г. проанализировал все случаи возникновения миопатий при одновременном назначении статинов и фибратов у 516 пациентов, вошедших в 20 разных исследований [10]. Автор сообщил о редком повышении уровня КФК, свидетельствующем о повреждении мышечной ткани. Как правило, подъем КФК был преходящим, бессимптомным и не требовал прекращения терапии. Возникновение мышечных болей, приводящих к отмене терапии, отмечалось менее чем у 1% пациентов. Ни в одном случае не возникло опасных для жизни рабдомиолиза или миоглобинурии. Риск развития миопатии был выше у больных с почечной недостаточностью.

Хорошая переносимость и безопасность комбинированной гиполипидемической терапии статинами и фибратами была отмечена также в других исследованиях [1-3, 6, 11-13, 20-22]. Тем не менее, о нежелательности использования гемфиброзила в сочетании со статинами свидетельствуют более поздние сообщения, в которых были отмечены новые случаи возникновения рабдомиолиза при подобной комбинации препаратов [23-26].

Таким образом, комбинированная гиполипидемическая терапия флувастатином и фенофибратом у больных СД типа 2 и смешанной ГЛП оказывает более выраженное влияние на показатели липидного обмена, чем монотерапия одним из этих препара-

тов. Перспектива использования комбинированной терапии флувастатином и фенофибратом у больных СД типа 2 со смешанной ГЛП и высоким риском ИБС в тех случаях, когда назначение препарата од-

ной из этих групп не позволяет добиться желаемого результата, требует проведения дополнительных плацебоконтролируемых исследований.

### Литература

1. Leitersdorf H.D., Muratti E.N., Eliav O., et al. // *Am J Med* 1994; 96: 401-407.
2. Eliav O., Schurr D., Pfister P., et al. // *Am J Cardiol* 1995; 76: 76A-79A.
3. Hatchesson A.C., Moran A., Jones A.F. // *J Clin Pharm Ther* 1994; 19: 387-389.
4. Smit J.W.A., Jansen G.H., de Bruin T.W.A., et al. // *Am J Cardiol* 1995; 76: 126A-128A.
5. Iliadis E.A., Rosenson R.S. // *Clin Cardiol* 1999; 22: 25-28.
6. Paucullo P., Borgnino C., Paoletti R., et al. // *Atherosclerosis* 2000; 150: 429-436.
7. World Health Organization: Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva, World Health Organization, 1999.
8. American Diabetes Association. // *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl. 1): S32-S42.
9. American Diabetes Association: Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2001; 24 (Suppl. 1): S58-S61.
10. Shepherd J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidemia: an appraisal of their efficacy and safety. *Eur Heart J* 1995; 16: 5-13.
11. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Hatzikonstantinou H.A., et al. // *Am J Cardiol* 1997; 80: 608-613.
12. Kontopoulos A.G., Athyros V.G., Papageorgiou A.A., et al. // *Coronary Artery Dis* 1996; 7: 843-850.
13. Spieker L.E., Noll G., Hannak M., Lusher T.F. // *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 361-365.
14. Farnier M., Dejager S., and the French Fluvastatin Study Group. // *Am J Cardiol* 2000; 85: 53-57.
15. Gavish D., Leibovitz E., Shapira I., Rubinstein A. Bezafibrate and Simvastatin Combination Therapy for Diabetic Dyslipidaemia: Efficacy and Safety. *J Intern Med* 2000; 247: 563-569.
16. Adkins J.K., Faulds D. Micronised Fenofibrate: a Review of Its Pharmacodynamic Properties and Clinical Efficacy in the Management of Dyslipidaemia. *Drugs* 1997; 54: 615-633.
17. Pierce L.R., Wysowski D.K., Gross T.P. Myopathy and Rhabdomyolysis Associated with Lovastatin-Gemfibrozil Combination Therapy. *JAMA* 1990; 264: 71-75.
18. Marais G.E., Larson K.K. Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure Induced by Combination Lovastatin and Gemfibrozil Therapy. *Ann Intern Med* 1990; 112: 228-230.
19. Knoll R.W., Ciafone R., Galen M. Rhabdomyolysis and Renal Failure Secondary to Combination Therapy of Hyperlipidemia With Lovastatin and Gemfibrozil. *Conn Med* 1993; 57: 593-594.
20. Feher M.D., Foxtan J., Banks D., et al. // *Br Heart J* 1995; 74: 14-17.
21. Spence J.D., Munaz C.E., Hendricks L., et al. // *Am J Cardiol* 1995; 76: 80A-83A.
22. Jakubaitis L.A. Fluvastatin in Combination With Other Lipid-Lowering Agents. *Br J Clin Pract Suppl* 1996; 77A: 28-32.
23. Duell P., Connor W., Illingworth D.R. Rhabdomyolysis After Taking Atorvastatin With Gemfibrozil. *Am J Cardiol* 1998; 81: 368-369.
24. Pogson G.W., Kindred L.H., Carper B.G. Rhabdomyolysis and Renal Failure Associated With Cerivastatin-Gemfibrozil Combination. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1146.
25. Van Puijnenbroek E.P., Du Buf-Vereijken P.W., Spooren P.F., van Doormaal J.J. // *J Intern Med* 1996; 240: 403-404.
26. Tal A., Rajeshawari M., Isley. Rhabdomyolysis Associated With Simvastatin-Gemfibrozil Therapy. *South Med J* 1997; 90: 546-547.