

Опыт клинического применения ромиплостима

Г.Б. Кучма¹, Л.К. Козлова¹, Е.Е. Кузнецова², С.Б. Борисюк²

¹ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России;

²ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница»

Контакты: Лилия Константиновна Козлова lilikon@list.ru

Ромиплостим назначался 20 пациентам с первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП) в качестве 2-й и более линии терапии и 3 – с вторичной тромбоцитопенией по незарегистрированным показаниям. Ромиплостим оказался эффективен у 85 % пациентов как с персистирующей, так и с хронической формой первичной ИТП. У больных с резистентной и рефрактерной формами болезни ответ на ромиплостим отсутствовал либо был потерян. Достижение полного ответа на терапию ромиплостимом позволило прекратить его введение у 30 % больных с сохранением лечебного эффекта. На режим введения препарата 1 раз в 2 нед в объеме 4–5 мкг/кг перешли 15 % пациентов. Нежелательные явления отмечались у 21 % больных и носили временный характер. При длительном применении эффективность ромиплостима не снижается и частота развития побочных эффектов не увеличивается. Ромиплостим успешно применялся коротким курсом перед предстоящим оперативным вмешательством для коррекции тромбоцитопении у 3 пациентов с ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, ромиплостим, полный ответ, объективный ответ, отсутствие ответа

Clinical experience with romiplostim

G.B. Kuchma¹, L.K. Kozlova¹, Ye.Ye. Kuznetsova², S.B. Borisyuk²

¹Orenburg State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; ²Orenburg Regional Clinical Hospital

Twenty patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) received romiplostim as a second line therapy, and 3 patients with secondary thrombocytopenia as off-label. Romiplostim appeared effective in 85 % of patients with both persistent and chronic primary ITP. In patients with resistant and refractory ITP romiplostim response has not been registered, or it was lost. Achieving complete response to romiplostim therapy allowed its cancelation in 30 % of patients while maintaining the therapeutic effect; 15 % of patients switched to the 1 injection/bi-weekly in doses 4–5 mg/kg. Adverse events were observed in 21 % of patients and were temporary. With long-term use drug efficacy is not reduced, and the frequency of adverse events do not increase. Short course of romiplostim was successfully applied before surgical intervention for correction of thrombocytopenia in 3 patients with rheumatic diseases.

Key words: immune thrombocytopenia, romiplostim, complete response, objective response, absence of a response

Введение

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – аутоагрессивный процесс, характеризующийся как повышенной деструкцией тромбоцитов, так и нарушением продукции тромбоцитов мегакариоцитами [1]. Сегодня общепризнанной является теория, согласно которой в развитии ИТП участвуют практически все звенья иммунитета – гуморального и клеточного, а также имеют место нарушения тромбопоэза. Понимание столь мозаичной картины патогенеза заболевания позволило выработать целый ряд терапевтических подходов, что особенно актуально в лечении больных с хроническими, рефрактерными формами ИТП [2].

Лечение персистирующей и хронической резистентной ИТП должно быть основано на разработке персонализированных терапевтических подходов, при этом, безусловно, необходимо использовать минимально токсичные варианты лечения. Ответ на лечение такими препаратами 2-й линии, как азатиоприн, микофенолата мофетил, рекомбинантный интерферон α (ИФН- α), циклоспорин А, крайне ва-

риабелен и для большинства из них не превышает несколько недель или месяцев [3].

Один из самых эффективных и безопасных терапевтических подходов в лечении хронической и персистирующей ИТП основан на использовании агонистов рецепторов тромбопоэтина – ромиплостима и элтромбопага [3]. Тромбоцитарного ответа при применении ромиплостима достигают до 93 % больных [4, 5], а при применении элтромбопага – до 81 % больных [6], при этом данные препараты могут быть эффективными в качестве терапии 2-й линии при противопоказаниях к спленэктомии или \geq 3-й линии после неудачи спленэктомии. Большой практический интерес имеют результаты исследования сравнительной эффективности ромиплостима и ритуксимаба при хронической ИТП у взрослых неспленэктомированных пациентов [7], свидетельствующие о большей эффективности ромиплостима в качестве терапии 2-й линии.

Хотя в официальных показаниях к назначению ромиплостима значится хронический вариант заболевания, но имеются и работы, убедительно показыва-

ющие успешное применение его при персистирующей форме ИТП, где он снижал частоту случаев неэффективной терапии и спленэктомий [8].

Цель исследования — оценить эффективность ромиплостима во всех случаях его назначения в Оренбургской области.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ архивных историй болезни и/или амбулаторных карт всех пациентов — 23 случая, получавших ромиплостим в Оренбургской области. Каждый пациент вел карту Энплеита, в которой еженедельно записывал уровень тромбоцитов, характер геморрагического синдрома, вводимую дозу ромиплостима, сопроводительную терапию и нежелательные явления. В последующем данная карта вкладывалась в медицинскую документацию. Из 23 пациентов у 20 ромиплостим назначался при первичной ИТП и у 3 — с вторичной тромбоцитопенией (при системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (РА) и остеоартрозе (ОА)) по незарегистрированным показаниям. Диагноз первичной ИТП выставлялся согласно критериям, предложенным Международной группой по лечению ИТП [9], и рекомендациям Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной ИТП [10]. По длительности течения ИТП классифицировалась на впервые диагностированную (продолжительность заболевания менее 3 мес), персистирующую (3–12 мес) и хроническую форму (более 12 мес) [9]. Кроме того, нами выделялась резистентная ИТП (отсутствие ответа более чем на 2 линии терапии) и рефрактерная ИТП (отсутствие ответа от спленэктомии) [3].

Из 20 больных первичной ИТП 14 пациентам ромиплостим назначался в качестве 2-й линии терапии при отсутствии ответа или нестойком ответе на терапию глюкокортикоидами (ГК) и/или внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) при отсутствии возможности проведения спленэктомии или противопоказаниях к ее проведению. Остальным 6 пациентам ромиплостим назначался в качестве 3-й, 4-й линии терапии при отсутствии эффекта и от интерферона, спленэктомии, ритуксимаба и циклоспорина.

Ромиплостим применялся в стартовой дозе 1 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю с последующей эскалацией дозы до 8 мкг/кг максимально в зависимости от уровня тромбоцитов. Целевым считался уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. Ответ расценивался как полный при достижении уровня тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии кровотечений, объективный — при уровне тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствии кровотечений. Отсутствие ответа регистрировалось при числе тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ либо наличии кровотечений.

Статистическая обработка полученных нами данных проводилась с использованием компьютерного пакета прикладных программ Statistica 6.0 [11].

Результаты исследования

Из 20 больных первичной ИТП женщин было 11, мужчин — 9, средний возраст — $33,4 \pm 10,79$ года (минимальный — 19 и максимальный — 60 лет). Персистирующее течение ИТП было у 6 (5 женщин и 1 мужчина), хроническое — у 14 больных (6 женщин и 8 мужчин) (табл. 1). Длительность болезни до назначения ромиплостима у пациентов с персистирующим течением составила от 4 до 7 мес (в среднем — $5,33 \pm$

Таблица 1. Характеристика пациентов с первичной ИТП (n = 20)

Характеристики	M ± δ или n	Минимум – максимум	%
Возраст, годы	33,4 ± 10,79	19–60	
Женщины	11		55
Мужчины	9		45
Персистирующее течение	6		30
Хроническое течение	14		70
Резистентная форма	1		5
Рефрактерная форма	2		10
Длительность болезни при персистирующем течении, n = 6 (мес)	5,33 ± 1,2	4–7	
Длительность болезни при хроническом течении, n = 14 (годы)	5,64 ± 6,9	1–27	
Количество тромбоцитов перед назначением ромиплостима	12,4 ± 6,2 × 10 ⁹ /л	3–25	
Продолжительность терапии ромиплостимом, мес	6,65 ± 5,3	2–20	
Максимальная доза ромиплостима, мкг/кг	4,55 ± 1,3	3–8	

Таблица 2. Терапия, предшествующая ромиплостиму, у больных первичной ИТП ($n = 20$)

Линия терапии	Вид терапии	n (%)	Длительность приема РП, мес	Ответ на терапию РП, n
Одна	ГК	6 (30)	от 2 до 12	ПО – 3 ОО – 3
Одна	ГК, ВВИГ	8 (40)	от 3 до 13	ПО – 8
Две	ГК, ИФН- α	3 (15)	4	ПО – 2 ОО – 1
Две	ГК, ВВИГ, ритуксимаб	1 (5)	3	НО – 1
Три	ГК, ВВИГ, ритуксимаб, спленэктомия	1 (5)	18	НО – 1
Четыре	ГК, ВВИГ, спленэктомия, ритуксимаб, циклоспорин	1 (5)	4	НО – 1

Примечание. РП – ромиплостим, ПО – полный ответ, ОО – объективный ответ, НО – нет ответа.

1,2 мес), с хроническим течением – от 1 года до 27 лет (в среднем – $5,64 \pm 6,9$ года). Из 14 больных с хронической формой у 1 определялась резистентная, у 2 – рефрактерная ИТП. До назначения ромиплостима уровень тромбоцитов у исследуемых был низким и составлял $12,4 \pm 6,2 \times 10^9/\text{л}$. Тяжелое течение ИТП, проявляющееся геморрагическим синдромом III–IV степени тяжести по классификации ВОЗ, отмечалось у 10 (50 %) больных.

Ромиплостим был назначен во 2-й линии терапии 6 пациентам (табл. 2), из них 5 имели хроническое течение и 1 – персистирующее. В качестве первой линии терапии ИТП пациенты данной группы получали только ГК. Длительность терапии ромиплостимом составляла от 2 до 12 мес с подъемом уровня тромбоцитов выше целевого – от 60 до $250 \times 10^9/\text{л}$. При этом полный ответ достигнут у 3, объективный – также у 3 больных. Из них 2 пациента продолжают прием ромиплостима в стандартном режиме, 1 пациентка перешла на введение препарата 1 раз в 2 нед в дозе 4 мкг/кг (250 мкг на 1 введение) с сохранением объективного ответа. У 2 пациентов ромиплостим отменен, при этом эффект сохраняется уже в течение 6 мес и 9 мес соответственно (уровень тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, геморрагический синдром отсутствует). Один пациент умер от сопутствующей патологии в возрасте 60 лет.

Из 8 пациентов, получивших в качестве первой линии терапии ГК и ВВИГ, у 4 больных ИТП развилась на фоне беременности. Пациентки были в возрасте 22–28 лет. У 2 больных беременность закончилась естественными родами, и у 2 пациенток проводилось кесарево сечение по акушерским показаниям. Ромиплостим был назначен им после родоразрешения в связи с неэффективностью предшествующей терапии (от 5 до 7 мес), низким уровнем тромбоцитов ($8–18 \times 10^9/\text{л}$) и умеренным кожным геморрагическим синдромом. В данной группе больных ромиплостим показал хорошую эффективность в дозе 4 мкг/кг в неделю. Уровень тромбоцитов возрос до $150–260 \times 10^9/\text{л}$

(полный ответ). Одна больная продолжает прием препарата, 2 пациентки через 6 и 8 мес лечения перешли на введение ромиплостима 1 раз в 2 нед в дозе 4–5 мкг/кг (250 мкг на 1 введение) и сохраняют такой режим применения в течение 2 мес и 3 мес соответственно. У одной из 4 больных препарат был отменен через 8 мес терапии ромиплостимом. Ответ сохраняется уже в течение 5 мес (уровень тромбоцитов в пределах $100 \times 10^9/\text{л}$, кровотечения отсутствуют).

Еще 4 пациента (мужчины), получившие в качестве первой линии терапии ГК и ВВИГ, имели хроническую форму ИТП с давностью заболевания от 12 до 18 мес. Уровень тромбоцитов до назначения ромиплостима у них составлял от 10 до $20 \times 10^9/\text{л}$. На фоне лечения ромиплостимом в дозе 4 мкг/кг в течение 3–4 мес отмечался хороший, однако нестойкий эффект. После инъекции ромиплостима тромбоциты поднимались до $150–220–430–460 \times 10^9/\text{л}$, однако при попытке отмены препарата или снижении дозы менее 4 мкг/кг вновь регистрировалось их быстрое снижение до $15–20 \times 10^9/\text{л}$ с рецидивированием геморрагического синдрома. Однако данный ответ был расценен нами как полный. Из-за высокого риска тромботических осложнений 2 пациентам при уровне тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$ назначались низкомолекулярные гепарины. У всех пациентов данной группы на фоне терапии ромиплостимом проведена спленэктомия с достижением полной ремиссии и последующей отменой препарата.

Ромиплостим был назначен в 3-й линии терапии 4 пациентам (см. табл. 2). Трое из них с длительностью болезни от 5 до 10 лет получали в дебюте терапии ГК и ИФН- α с достижением длительной ремиссии. Однако рецидив заболевания со снижением уровня тромбоцитов до $8–15 \times 10^9/\text{л}$ и умеренным геморрагическим синдромом совпал с необходимостью проведения экстренного хирургического вмешательства (у 2 – экстракция зуба и у 1 – эндоскопическое удаление кисты яичника), что стало поводом к назначению ромиплостима. Препарат применялся в максимальной дозе

4 мкг/кг. Данную терапию больные получали в течение 4 мес с хорошим эффектом. Уровень тромбоцитов повысился до $90\text{--}150\text{--}250 \times 10^9/\text{л}$. Хирургические вмешательства были проведены успешно. Таким образом, у одного из них ответ на лечение был объективный и у двух других — полный. Больные не получают ромиплостим уже в течение 2, 4 и 5 мес, уровень тромбоцитов удерживается в пределах $90\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$.

Еще 1 больная, прошедшая 2 линии терапии (ГК, ВВИГ и ритуксимаб) имела персистирующую форму заболевания. Уровень тромбоцитов колебался от 3 до $10 \times 10^9/\text{л}$. Ромиплостим применялся 3 мес с эскалацией дозы до 8 мкг/кг. Однако уровень тромбоцитов оставался на низких цифрах ($8\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$) и сохранялся тяжелый геморрагический синдром. В связи с отсутствием ответа пациентка была переведена на элтромбопаг, длительность приема препарата составляет 1 мес — без эффекта.

Ромиплостим был назначен в 4-й линии терапии (см. табл. 2) 1 больному 36 лет с хронической формой ИТП (давность заболевания 27 лет), ранее получавшему ГК, ВВИГ, ритуксимаб, спленэктомиию. Перед назначением ромиплостима обращало на себя внимание наличие постгеморрагической железодефицитной анемии (Hb 64 г/л), медикаментозного гиперкортицизма с ожирением (рост 180 см, вес 120 кг) и артериальной гипертонией. Ромиплостим применяется 18 мес с эскалацией дозы до 7 мкг/кг, что привело к полному купированию геморрагического синдрома и отмене ГК, несмотря на незначительное повышение уровня тромбоцитов с $3\text{--}10 \times 10^9/\text{л}$ до $15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$. В настоящее время произошла нормализация веса, артериального давления и уровня гемоглобина. Пациент продолжает прием ромиплостима. Отсутствие значимого подъема уровня тромбоцитов при наличии клинического ответа у данного больного, возможно, связано с текущим умеренно активным гепатитом С, который был диагностирован несколько лет назад.

Ромиплостим был назначен в 5-й линии терапии (см. табл. 2) женщине 42 лет с 3-летним анамнезом ИТП, ранее лечившейся ГК, ВВИГ, ритуксимабом, циклоспорином А, спленэктомией. Исходный уровень тромбоцитов составлял $3 \times 10^9/\text{л}$. Лечение ромиплостимом проводилось с постепенным повышением дозы до 8 мкг/кг в течение 4 мес с достижением частичного ответа в начале терапии. Однако через 4 мес эффект был потерян. Больная переведена на элтромбопаг, лечение которым в течение 2 мес также оказалось неэффективным, и больная умерла от геморрагического инсульта.

Кроме того, ромиплостим был назначен 3 пациентам ревматологического профиля со вторичной тромбоцитопенией (при СКВ, РА и ОА), имеющим низкий уровень тромбоцитов. При таких аутоиммунных заболеваниях, как СКВ и РА, тромбоцитопения может быть обусловлена целым рядом причин: появлением антител к мегакарицитам и тромбоцитам, применением цитостатиков и нестероидных противовоспалительных пре-

паратов, быть одним из проявлений антифосфолипидного синдрома и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. При ОА, возможно, тромбоцитопения была обусловлена преимущественно длительной терапией нестероидными противовоспалительными препаратами. Ромиплостим был назначен пациентам в данной группе в связи с необходимостью проведения оперативных вмешательств. Нужно сказать, что его применение в течение нескольких недель существенно повысило уровень тромбоцитов, что позволило без осложнений выполнить оперативные вмешательства.

В качестве примера приводим клинический случай больной, страдающей СКВ.

Больная Е., 44 лет, находилась на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница» с диагнозом СКВ, поставленным в 2011 г., хроническое течение с поражением кожи (васкулитная эритема), суставов (полиартрит), легких (пневмонит в дебюте, базальный пневмосклероз), сосудов (синдром Рейно, капиллярит кистей), трофики (снижение массы тела, выпадение волос), системы крови (тромбоцитопения, анемия средней степени тяжести сложного генеза (хроническое заболевание), постгеморрагическая лейкопения). Иммунологические нарушения (волчаночный феномен, антитела к ДНК). Активность II степени (индекс SLEDAI = 20 баллов).

Заболела в мае 2005 г. Сразу после постановки диагноза назначены ГК, циклофосфамид. С 2008 г. в клинике превалировал геморрагический синдром (синяки, носовые, маточные кровотечения), обусловленный тромбоцитопенией. В общем анализе крови: Hb 75–80 г/л, лейкоциты $1,5\text{--}2,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $10 \times 10^9/\text{л}$. Миелограмма: низкая клеточность костного мозга, признаки дисгемопоэза, мегакариоциты — единичные. Назначено лечение: метипред 8 мг/сут, циклоспорин А 300 мг/сут, эритропоэтины. На фоне указанной терапии улучшились показатели крови: Hb 115 г/л, лейкоциты $4,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $20\text{--}60 \times 10^9/\text{л}$. Геморрагический синдром был купирован.

В 2011 г. у больной диагностирован рак молочной железы. В общем анализе крови: Hb 118 г/л, лейкоциты 5,5 тыс., тромбоциты 15–20 тыс. В связи с низким уровнем тромбоцитов и необходимостью оперативного вмешательства было принято решение о назначении ромиплостима. Препарат был назначен в дозе 4 мкг/кг подкожно 1 раз в неделю, и после 2-го введения уровень тромбоцитов поднялся до $380 \times 10^9/\text{л}$, на фоне чего без осложнений была выполнена мастэктомия. Ромиплостим применялся 1 мес. После его отмены уровень тромбоцитов в течение 4 нед снизился до $80 \times 10^9/\text{л}$. Данные показатели позволили в полном объеме провести лучевую терапию.

Нежелательные явления при приеме ромиплостима отмечались у 5 (21 %) больных из 24. Так, у 3 пациентов в течение 1–1,5 мес от начала приема отмечалась головная боль. Еще у 1 больного головная боль и боль в животе умеренного характера появлялись после каж-

дого введения препарата в течение 9 мес с постепенным снижением интенсивности. Нужно отметить, что данный пациент много лет страдает хроническим бескаменным холециститом и хроническим панкреатитом. И еще у 1 пациентки с рефрактерной ИТП после первого введения препарата возникла обширная гематома в месте введения.

Выводы

1. Ромиплостим оказался эффективен у 17 (85 %) пациентов с первичной ИТП, причем полный ответ достигнут у 13 (65 %) человек, объективный — у 4 (20 %). Отсутствовал ответ у 3 (15 %) пациентов.

2. Ромиплостим показал хорошую эффективность у большинства пациентов как с персистирующей (у 5 из 6), так и с хронической (12 из 14) формами болезни.

3. У всех больных, не отвечающих на первую линию терапии ГК и ВВИГ ($n = 14$), ромиплостим показал хорошую эффективность (полный ответ у 11 и объективный — у 3). Хорошо себя зарекомендовал он и у пациентов, ранее лечившихся ГК и ИФН- α (полный ответ — у 2 и объективный — у 1 пациента). В то же время у всех больных с первичной ИТП, имеющих

резистентную и рефрактерную формы ($n = 3$), ответ на ромиплостим отсутствовал, либо был потерян.

4. Достижение полного ответа на терапию ромиплостимом позволило прекратить его введение у 6 (30 %) больных с сохранением лечебного эффекта. Три (15 %) пациента перешли на режим введения препарата 1 раз в 2 нед в объеме 4–5 мкг/кг (250 мкг на 1 введение).

5. Нежелательные явления отмечались у 21 % больных в основном в виде головной боли и носили временный характер. Тромбоцитоз $430\text{--}460 \times 10^9/\text{л}$ отмечался у 10 % пациентов без спленэктомии. Тромботические осложнения у них не выявлялись.

6. При длительном применении (максимально 18 мес) эффективность ромиплостима не снижается и частота развития побочных эффектов не увеличивается.

7. Ромиплостим успешно применялся коротким курсом перед предстоящим оперативным вмешательством для коррекции тромбоцитопении у 3 пациентов с ревматическими заболеваниями.

Благодарность

Министерству здравоохранения Оренбургской области, обеспечивающему лечение пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Цветаева Н.В., Никулина О.Ф., Сорочкина О.М. и др. Новые принципы лечения персистирующей и резистентной иммунной тромбоцитопении агонистами тромбопоэтиновых рецепторов. Гематол и трансфузиол 2012;3(приложение): 143–4.
2. Голенков А.К., Горенков Р.В. Лечение первичной иммунной тромбоцитопении. Пособие для врачей. М., 2012. 31 с.
3. Лисуков И.А., Масчан А.А., Шамардина А.В. и др. Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных Российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией и обзор литературы. Онкогематология 2013;2:61–9.
4. Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M. et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. Lancet 2008;371(9610):395–03.
5. Janssens A., Tarantino M., Bird R. et al. Final results from an international, multicenter, single-arm study evaluating the safety and efficacy of romiplostim in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP). Blood 2011;118(21):3279.
6. Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N. et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2007;357:2237–47.
7. Wasser J., Boccia R., Lyons R.M. Use of rituximab in a study comparing the thrombopoietin mimetic romiplostim with immune thrombocytopenia (ITP). Blood 2011;118(21):3282.
8. Boccia R., Kuter D.J., Rummel M.J. et al. The effects of romiplostim or standard of care on splenectomy and treatment failure of patients who had immune thrombocytopenia for less than or equal to one year. Blood 2010;116(21):3702.
9. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009;113(11): 2386–93.
10. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г. и др. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. Онкогематология 2010;3:36–46.
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.