

УДК 616.12-009.72-06:616.12-008.331]-085.22

І.В.МалишевськаБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ ЛІЗИНОПРИЛУ З АМЛОДИПІНОМ У ПОРІВНЯННІ З МОНОТЕРАПІЄЮ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Ключові слова: стабільна стенокардія, метаболічний синдром, артеріальний тиск, добовий профіль артеріального тиску.

Резюме. З метою вивчення клінічної ефективності комбінації лізиноприлу з амлодипіном у порівнянні з монотерапією в пацієнтів із стабільною стенокардією та метаболічним синдромом, обстежено 90 пацієнтів із використанням добового моніторингу артеріального тиску. Встановлено особливості добових змін артеріального тиску під впливом лікування в осіб із стабільною стенокардією та метаболічним синдромом.

Вступ

Супутні захворювання, такі як артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), метаболічний синдром (МС), у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) потребують адекватної корекції, оскільки їх наявність підвищує ризик прогресування коронарної хвороби [3]. Міжнародні настанови щодо попередження серцево-судинних захворювань рекомендують для пацієнтів з підтвердженим діагнозом ІХС нижчий, ніж загальнопопуляційний, рівень артеріального тиску (АТ) – 130/85 мм рт. ст. [5]. Наявність супутнього ЦД і/або захворювання нирок також вимагає дотримання більш жорстких цільових показників АТ < 130/80 мм рт. ст. [1, 4].

Крім того, ЦД, який за ступенем ризику серцево-судинних ускладнень розглядають як стан, еквівалентний ІХС, потребує адекватного контролю рівня глікемії (цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну < 7 %) і обов'язкового корегування інших наявних факторів серцево-судинного ризику [5, 8].

Антигіпертензивними препаратами першого вибору в таких хворих є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), оскільки в багатьох великих багатоцентрових дослідженнях були достатньо переконливо доведені їхні метаболічно нейтральна та органопротективна дії [10].

Важливе місце займають антагоністи кальцію пролонгованої дії для лікування АГ у хворих на МС, оскільки доведено їхню метаболічно нейтральну дію на вуглеводний і ліпідний обміни (амлодипін у дослідженні ALLHAT), а також кардіо- і ренопротективний ефекти [9].

Окрім того, залишається актуальним питання про вивчення ефективності комбінованих гіпотензивних лікарських засобів. Перевагами їх застосування є можливість використання препаратів у менших дозах, що знижує появу небажаних ефектів,

зменшує кратність прийому ліків та підвищує контрольованість АГ. Згідно даних епідеміологічних досліджень, у разі призначення 1 таблетки на добу більшість хворих лікуються регулярно, 2 таблеток – тільки 24% хворих, і лише кожний десятий пацієнт продовжує лікування, якщо їм запропоновано приймати 3 таблетки на добу [2, 6].

Мета дослідження

Вивчити добові зміни артеріального тиску в пацієнтів зі стабільною стенокардією та метаболічним синдромом під дією призначеного лікування.

Матеріал і методи

Нами проаналізовано результати лікування 90 пацієнтів зі стабільною стенокардією (СС), яка протікала на тлі МС. У всіх пацієнтів виявлено АГ зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.

Серед обстежених пацієнтів чоловіків було 52 (57,78%) особи, жінок – 38 (42,22%). Середній вік пацієнтів становив $56,9 \pm 0,6$ років. Пацієнти були розподілені на три групи: першу (30 осіб) склали хворі, які терапію отримували лізиноприл 20 мг на добу, симвастатин 20 мг на добу і ацетилсаліцилову кислоту 75 мг на добу; другу (30 осіб) – пацієнти, які отримували амлодипін у дозі 10 мг, симвастатин 20 мг на добу і ацетилсаліцилову кислоту 75 мг на добу; третю (30 осіб) – пацієнти, які отримували комбінацію лізиноприла та амлодипіна 10+5 мг на добу, відповідно, симвастатин 20 мг на добу і ацетилсаліцилову кислоту 75 мг на добу. Пацієнти всіх груп залежно від потреби отримували нітропрепарати. Групи хворих були співставимі за віком і статтю, а також рівнем офісного систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) на початок дослідження. Термін спостереження – 8 тижнів. Обстеження проводилося на тлі терапії до призначення вказа-

них схем лікування та наприкінці терміну спостереження. Візити з вимірюванням офісного АТ та оцінки переносимості і безпечності лікування проводились кожні 2 тижні впродовж двох місяців.

Математичний аналіз отриманих результатів проводився з оцінкою середнього значення, стандартної помилки середнього, вірогідність кількісних параметрів визначена в межах перевірки «нульової гіпотези» з використанням t-критерію Стьюдента з оцінкою за рівня значущості для $p < 0,05$ (при використанні парного t-критерію Стьюдента для аналізу в двох залежних вибірках при нормальному розподілі масивів та t-критерію Вілкоксона – при ненормальному розподілі масивів; у двох незалежних вибірках при нормальному розподілі двовибіркового t-критерію Стьюдента, двох незалежних вибірок при ненормальному розподілі – U-критерію Вілкоксона).

Обговорення результатів дослідження

За вихідними даними клінічні прояви нозологій були конкордантні, так, у пацієнтів групи I на біль в ділянці серця скаржились 56,7 %, головний біль турбував 46,7 % хворих, набряки зустрічались у 26,7 % пацієнтів, на серцебиття та перебої в роботі серця скаржилися 43,3 % хворих. Частота вищезначених симптомів у пацієнтів клінічної групи II та III вірогідно не відрізнялася від I, так на біль в ділянці серця скаржилися 53,3% пацієнтів групи II та 56,7% осіб групи III, головний біль турбував 43,3% осіб груп II та III, набряки відмічались у 26,7% пацієнтів групи II та 30% хворих групи III, аритмії відмічали 46,7% пацієнтів групи I та 43,3% - групи II (рис. 1).

За результатами клінічного спостереження у всіх пацієнтів на тлі використання досліджуваних препаратів була продемонстрована їх виражена антигіпертензивна дія, однак відмічалась відмінність у частоті очікуваних побічних ефектів по групах. Так, у 3-х (10%) пацієнтів групи II на початку клінічного спостереження були виявлені побічні ефекти терапії (запаморочення і серцебиття), але ці скарги були не різко виражені та не стали причиною відміни препарату. У 1-го пацієнта групи II з'явилися набряки гомілок, що послужило причиною відміни амлодипіну. У пацієнтів III групи, що отримували комбінований гіпотензивний препарат, до складу якого входять лізиноприл та амлодипін, вказаних побічних дій терапії не спостерігали, що можна пояснити застосуванням меншої дози останнього.

Після проведеного курсу лікування встановлено перевагу терапії в групі III пацієнтів щодо усунення наступних симптомів: біль у ділянці серця (у порівнянні з групою I обстежених), набряки (у порівнянні з групою II обстежених), серцебиття

та головний біль (у порівнянні з групою I та II обстежених). У хворих груп II та III спостерігали регресуючу динаміку ангінального синдрому, що проявлялось зменшенням кількості нападів стенокардії. Достовірну різницю отримали між пацієнтами груп I та III (кількість нападів стенокардії у хворих групи III зменшилась з $6,1 \pm 1,9$ до $3,3 \pm 1,6$ за добу ($p < 0,05$), приймання нітрогліцерину - з $5,3 \pm 1,8$ до $1,7 \pm 0,9$ таблетки на добу ($p < 0,05$). Такий терапевтичний ефект зумовлений наявністю в схемах лікування пацієнтів груп II та III амлодипіну, який, як відомо [9], розширює периферичні судини, у тому числі і коронарні, при цьому знижується післянавантаження на серце, як результат - регресуюча динаміка ангінального синдрому. Динаміка клінічних симптомів в обстежених групах наведена на рисунку 2.

Вказані клінічні симптоми мали підтвердження при аналізі проведеного цілодобового моніторингу ЕКГ. В обраного нами контингенту хворих виявлено наявність як епізодів больової ішемії міокарда (БІМ), так і безбольової ішемії міокарда (ББІМ). Аналіз отриманих результатів через 2 тижні вказаної терапії засвідчив зменшення під впливом прийому амлодипіну середньої тривалості ішемічних епізодів у пацієнтів груп II (зменшилась з $15,02 \pm 2,11$ до $8,04 \pm 2,12$ хв ($p < 0,05$))

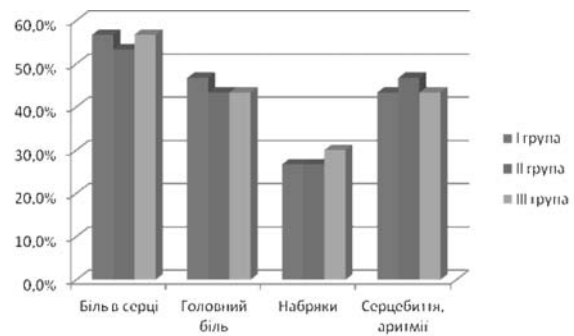


Рис. 1. Клінічні прояви нозологій у всіх пацієнтів на початку лікування

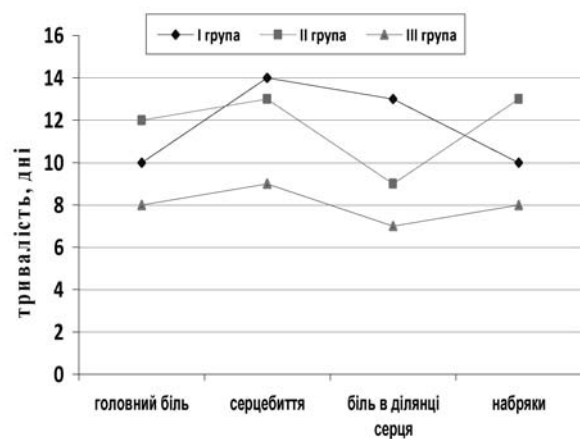


Рис. 2. Динаміка регресу клінічних симптомів в результаті проведеної терапії

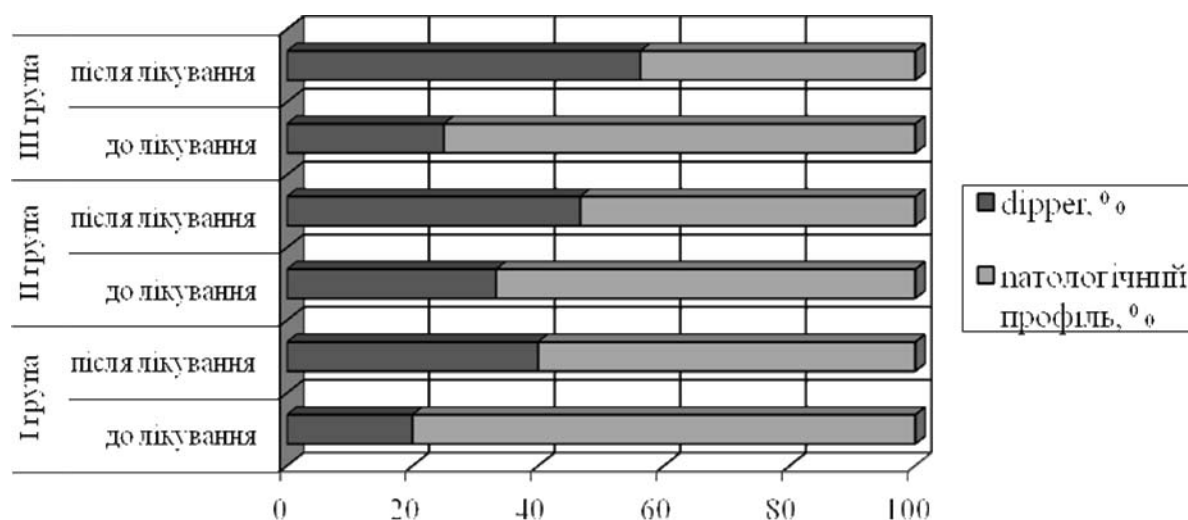


Рис. 3. Частота виявлення добової кривої АТ типу "dipper" у пацієнтів груп I, II та III до - та після проведеного лікування

та III (з $17,06 \pm 1,03$ до $9,01 \pm 1,02$ хв ($p < 0,05$)), при цьому зменшувалась потреба у застосуванні нітропрепаратів. У пацієнтів групи I тривалість епізодів БІМ та ББІМ залежала від кількості прийнятих таблеток нітроглицерину.

За результатами аналізу добового моніторингу АТ (ДМАТ) на початку дослідження показники систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) у пацієнтів трьох груп не мали статистично значущих відмінностей (таблиця 1).

Отримані дані проведених досліджень свідчать про те, що досягнення цільових цифр АТ спостерігалось в 6 осіб (20%) впродовж перших 10 днів від початку лікування зі всіх пацієнтів групи I, у 4 осіб (13,3%) - пацієнтів групи II, у 11 осіб (36,7%) - пацієнтів групи III. Стабілізація АТ в межах цільових значень спостерігали на 20 добу від початку лікування у всіх пацієнтів групи III, чого не відбулося у хворих груп I та II. За результатами аналізу на 20 добу спостережень у 73,3% хворих групи I та 66,7% групи II антигіпертензивна терапія була ефективною та було досягнуто цільовий рівень АТ.

Після проведеного курсу лікування встановлено, що у пацієнтів групи I при лікуванні лізиноприлом впродовж 8-му тижнів знижується як САТ, так і ДАТ. Середньодобовий САТ зменшився за цей час на 30,0 мм рт. ст., або на $18,5 \pm 0,8$ % від вихідного рівня ($p < 0,05$), ДАТ – на 19,9 мм рт. ст., або на $19,5 \pm 0,8$ % ($p < 0,05$). У пацієнтів групи II після проведеного курсу лікування амлодипіном знижується так само як САТ, так і ДАТ. Середньодобовий САТ зменшився за цей час на 31,0 мм рт. ст., або на $18,6 \pm 0,8$ % від вихідного рівня ($p < 0,05$), ДАТ – на 17,1 мм рт. ст., або на $16,53 \pm 0,8$ % ($p < 0,05$). Цільові рівні АТ було досягнуто в пацієнтів групи III. Середньодобовий САТ змен-

шився за цей час на 43,8 мм рт. ст., або на $26,22 \pm 0,8$ % від вихідного рівня ($p < 0,05$), ДАТ – на 26,1 мм рт. ст., або на $24,65 \pm 0,8$ % ($p < 0,05$).

Проводячи аналіз отриманих даних, необхідно відмітити, що найбільш суттєвого зниження середнього САТ було досягнуто у пацієнтів, які отримували комбінований гіпотензивний препарат. Згідно останніх рекомендацій [5], пацієнтам з есенціальною АГ та супутнім МС або ЦД II типу САТ необхідно знижувати до 125 мм рт. ст. Серед обстежених всі пацієнти III групи досягли цільового рівня АТ (САТ (сер.) - $123,3 \pm 3,2$ мм.рт.ст.). Зміни середнього ДАТ були достовірними ($p < 0,05$) та не мали відмінностей в обстежених групах (табл. 2). Необхідно зазначити значне зниження показника індексу часу на 71,16% ($p < 0,01$ порівняно з початковими) – у пацієнтів I групи, 67,35% ($p < 0,01$) – у пацієнтів II групи, 78,43% ($p < 0,01$) – у пацієнтів III групи.

При вихідному ДМАТ найбільш сприятливий профіль АТ "dipper" зареєстрований у 6 (20%) пацієнтів групи I, 10 (33,3%) осіб групи II та 7 (23,3%) осіб групи III. Після восьми тижнів використання лізиноприлу тип "dipper" виявлений у 12 (40%) пацієнтів, амлодипіну – 14 (46,7%) хворих, на тлі застосування комбінації лізиноприлу з амлодипіном – у 17 (56,7%) пацієнтів (рис. 3).

Отже, фіксована комбінація лізиноприлу з амлодипіном, володіючи ефективною антигіпертензивною дією, найбільш істотно зменшувала варіабельність АТ та покращувала його добовий профіль. Позитивна динаміка цих показників є надзвичайно важливим засобом зменшення тяжкості ураження органів-мішеней під час тривалої терапії, що сприяє успішному лікуванню АГ.

Аналіз частоти реєстрації патологічних профілів АТ показав, що у пацієнтів групи III на тлі прийому

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів на початку дослідження

Показники	група I (M±m)	група II (M±m)	група III (M±m)
ЧСС, уд/хв.	75,9±5,1	73,4±6,3	74,1±5,3
САТ, мм рт ст.	166,4±6,3	167,1±5,9	170,8±4,6
ДАТ, мм рт ст.	106,4±3,6	105,8±4,3	108,2±3,8
Тривалість АГ, роки	7,4±3,1	6,8±2,5	7,9±3,1

Таблиця 2

Показники добового моніторування АТ у обстежених пацієнтів до та після проведеного лікування

	група I		група II		група III	
	До лікування	Через 8 тижнів	До лікування	Через 8 тижнів	До лікування	Через 8 тижнів
Середній САТ, мм рт ст.	162,5±7,2	132,5±4,9*	166,7±9,1	135,7±5,2*	167,1±8,9	123,3±3,2*, **
Середній ДАТ, мм рт ст.	104,5±6,4	84,6±5,7*	103,5±4,3	86,4±4,9*	105,9±5,7	79,8±6,3*
Індекс часу	5,2±0,5	1,5±0,4*	4,9±0,6	1,6±0,5*	5,1±0,4	1,1±0,3*
Середній САТ, день, мм рт ст.	173,4±5,3	135,7±4,8*	178,2±4,9	137,3±4,9*	177,9±7,2	125,7±4,9*, **
Середній ДАТ, день, мм рт ст.	106,8±5,8	87,5±6,2*	105,7±4,3	88,2±4,6*	106,6±9,2	83,5±5,8*
Середній САТ, ніч, мм рт ст.	136,8±4,9	121,4±5,1*	138,9±6,1	123,6±3,7*	135,9±6,7	120,8±5,2*
Середній ДАТ, ніч, мм рт ст.	92,7±5,6	78,9±5,3*	93,5±4,2	79,5±6,2*	94,1±7,2	77,2±4,8*

Примітка. * - вірогідна різниця показників ($p < 0,001-0,05$) до та після проведеного лікування в одній групі хворих; ** - вірогідна різниця показників ($p < 0,001-0,05$) після проведеного лікування між обстеженими групами

Таблиця 3

Зіставлення показників Ехо-КГ у М-режимі в групах обстежених хворих перед призначенням антигіпертензивної терапії

	група I	група II	група III	P
КДР, см	5,41±0,05	5,51±0,06	5,47±0,06	>0,05
КСР, см	3,75±0,03	3,69±0,02	3,71±0,02	>0,05
КДО(Теіхолз), мл	136,23±3,26	134,51±3,18	137,78±3,31	>0,05
КСО(Теіхолз), мл	60,15±2,4	61,73±2,5	59,97±2,3	>0,05
ФВ, %	53,97±2,3	54,14±2,4	54,63±2,5	>0,05

Таблиця 4

Зіставлення показників Ехо-КГ у М-режимі в групах I, II та III обстежених хворих на фоні проведеного лікування

	група I	група II	група III	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
КДО (Теіхолз), мл	147,35±4,13	136,28±3,22	142,68±3,97	<0,05	>0,05	>0,05
КСО (Теіхолз), мл	47,23±1,13	57,72±1,21	49,61±1,11	<0,01	>0,1	<0,01
ФВ, %	61,54±2,81	57,32±2,72	62,53±2,61	<0,05	>0,5	<0,05

Примітка. p - різниця показників до та після проведеного лікування в одній групі хворих

комбінованого антигіпертензивного препарату відбулося зниження шансів реєстрації патологічного профілю АТ (OR=0,15; 95% DI=0,035-0,64).

Усім обстеженим хворим на початку та після закінчення терапії в динаміці двох місяців спостереження проведено оцінку основних параметрів гемодинаміки та змін геометрії лівого шлуночка (ЛШ) із використанням ехокардіографії (ЕхоКГ) у М-В-режимах.

Аналіз результатів ЕхоКГ, проведеної на початку лікування та через вісім тижнів, показав, що на початку лікування в поперечному зрізі ЛШ по довгій вісі серця з використанням розрахункової

формули L.E. Teicholz, у динаміці вихідного рівня основних показників (кінцевого діастолічного розміру (КДР), кінцевого систолічного розміру (КСР), кінцевого діастолічного об'єму (КДО), кінцевого систолічного об'єму (КСО), фракції викиду (ФВ)) достовірних розбіжностей між групами виявлено не було, як видно в таблиці 3.

На наступному етапі дослідження нами порівнювалися основні показники Ехо-КГ у М-режимі в групах I, II та III на фоні проведеного лікування (табл. 4). Виявлено, що впродовж двох місяців лікування відбуваються наступні зміни показників внутрішньосерцевої гемодинаміки:

реєструється достовірно вищий рівень КДО в пацієнтів групи I ($p < 0,05$) та дещо більший - в групі III ($p > 0,05$), а також достовірно нижчий показник КСО в групі I та III ($p < 0,01$) і суттєве переважання ФВ у пацієнтів груп I та III ($p < 0,05$). У пацієнтів групи II в процесі лікування спостерігалася позитивна динаміка змін показників внутрішньосудинної гемодинаміки, але дані до та після лікування достовірно не розрізнялись. Можна зробити висновок про більшу оптимізацію скоротливості міокарда в I та III групі пацієнтів, що пов'язано з включенням до схеми лікування ІАПФ лізиноприлу, який володіє здатністю нівелювати прояви серцевої дисфункції (ефект класу) [7].

Отже, порівняння основних гемодинамічних показників у групах I, II та III на початку та після проведеного лікування дало змогу виявити, що в групі I відбувся достовірний приріст КДО (+8,16%, $p < 0,05$), достовірні коливання КСО (-21,48%, $p < 0,01$), достовірне збільшення ЗФВ (+14,02%, $p < 0,05$); в групі II відбулися недостовірні коливання КДО (+1,32%, $p > 0,05$), КСО (-6,49%, $p > 0,1$) та ФВ (+5,87%, $p > 0,5$), в групі III приріст КДО був не достовірний (+3,56%, $p > 0,05$), проте відмічались достовірні зміни КСО (-17,28%, $p < 0,01$) та ЗФВ (+14,46, $p < 0,05$), як наведено на рисунку 4.

Таким чином, у пацієнтів I та III груп на тлі прийому ІАПФ лізиноприлу після двох місяців лікування відбулося достовірне покращення гемодинамічних показників за даними ЕхоКГ.

На наступному етапі дослідження нами проводився аналіз впливу використаної терапії на нівелювання проявів систолічної дисфункції у пацієнтів зі СС та МС. Встановлено зниження шансів систолічної дисфункції ЛШ ($OR=0,2$; 95% DI 0,05=0,67) у пацієнтів III групи при використанні комбінованої антигіпертензивної терапії.

Висновки

Лізиноприл, амлодипін та їх комбінація справляють виражений антигіпертензивний вплив у хворих на СС та МС з АГ. Проте, застосування фіксованої комбінації лізиноприлу з амлодипіном дозволяє швидше досягнути цільових для даної категорії пацієнтів рівнів АТ та найбільш істотно зменшує варіабельність АТ та покращує його добовий профіль, знижує шанси реєстрації патологічного профілю АТ ($OR=0,15$; 95% $DI=0,035-0,64$) та шанси систолічної дисфункції ЛШ ($OR=0,2$; 95% DI 0,05=0,67), що є прогностично сприятливим моментом щодо зменшення важкості ураження органів-мішеней і дозволяє рекомендувати її як препарат вибору в пацієнтів зі збільшеною варіабельністю АТ та порушенням його добового профілю.

Перспективи подальших розробок

Не викликає сумнівів необхідність продовження пошуку нових підходів до діагностики та лікування ІХС та АГ, що сприятиме зменшенню смертності та покращанню прогнозу у хворих на ІХС.

Література. 1. Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В.Дзяк, Т.В.Колесник, Ю.Н.Погорелький // Днепрпетровск, 2005. – 200 с. 2. Пульсовое артериальное давление (по данным суточного мониторирования) и структурные изменения миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью/ Е.В.Ощепкова, П.А.Зелвян, М.С.Буниатян [и др.] // Терапевт. арх. – 2002. – № 12. – С. 21-24. 3. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2004. – 83 с. 4. Свищенко Е.П. Артеріальна гіпертензія: Практичне керівництво/ Е.П.Свищенко, В.Н.Коваленко - К., 2001. – 528 с. 5. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія/ Ю.М. Сіренко - К.: Моріон, 2001. – 176 с. 6. Сміла Н.В. Чи можливо вплинути на прихильність пацієнтів до лікування?/ Н.В.Сміла // Ліки України. – 2007, серпень. – С. 24-26. 7. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis/ D.S. Celermajer, K.E.Sorensen, V.M.Gooch [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340 (8828). – P. 1111-1115. 8. Clement D.L. Prognostic value of ambulatory female hypertensive blood pressure: the OVA-study. ESC Congress 2002 in Berlin/ D.L.Clement – Germany, 31 August – 4 September, 2002. – P. 1134-1136. 9. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011-1053. 10. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1101-1187.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ЛИЗИНОПРИЛА С АМЛОДИПИНОМ В СРАВНЕНИИ С МОНОТЕРАПИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

И.В. Малишевская

Резюме. С целью изучения клинической эффективности комбинации лизиноприла с амлодипином в сравнении с монотерапией у пациентов со стабильной стенокардией и метаболическим синдромом обследовано 90 пациентов с использованием суточного мониторирования артериального давления. Установлены особенности суточных изменений артериального давления у больных со стабильной стенокардией и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, метаболический синдром, артериальное давление, суточный профиль артериального давления.

CLINICAL EFFICACY OF LISINAPRIL AND AMLODIPIN COMBINATION IN COMPARISON WITH MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS AND METABOLIC SYNDROME

I.V. Malyshevska

Abstract. With the purpose of investigating the clinical efficacy of lisinopril and amlodipin combination in comparison with monotherapy in patients with stable angina pectoris and metabolic syndrome 90 patients have been examined using diurnal blood pressure monitoring. The specific characteristics of 24-hour blood pressure changes in patients with stable angina pectoris and metabolic syndrome have been established.

Key words: stable angina pectoris, metabolic syndrome, blood pressure, 24-hour blood pressure profile.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №3 (45). - P.114-118.

Надійшла до редакції 03.09.2013

Рецензент – проф. О.І.Волошин

© І.В.Малишевська, 2013