

О.І. Паламарчук, І.Г. Паламарчук

ВПЛИВ СЕЛЕКТИВНОГО ІНГІБІТОРУ РЕНІНУ АЛІСКІРЕНА НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СИСТЕМИ РЕГУЛЯЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІІ СТАДІЇ З НОРМАЛЬНИМ ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА

ДЗ "Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України", Запорізький національний університет, Україна

Реферат. Метою роботи було виявлення впливу селективного інгібітору реніну аліскірена на функціональний стан системи регуляції артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії з нормальним індексом маси тіла. Поряд зі стійким антигіпертензивним ефектом встановлено позитивний вплив селективного інгібітору реніну аліскірена на функціональний стан системи регуляції артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії. Методика дозованого дискретно зростаючого компресійного впливу на передню черевну стінку може застосовуватись в якості функціональної проби для контролю ефективності антигіпертензивної терапії.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, лікування, компресійний вплив, передня черевна стінка, система регуляції артеріального тиску

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань людини [2, 3, 15, 16], які збільшують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень та смертності [3, 9,]. Розповсюдженість АГ складає близько 20 % серед населення економічно розвинутих країн світу, причому захворюваність продовжує зростати [4, 12, 13]. До країн із дуже високою поширеністю АГ відносять й Україну, де у 34% дорослого чоловічого населення виявлено підвищений артеріальний тиск (АТ). Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що значна частина хворих на АГ у нашій країні не виявляється — реальна кількість осіб із підвищеним АТ вдвічі більша [2, 9].

Згідно сучасним уявленням, ренін-ангіотензинова система (РАС) грає провідну роль в регуляції АТ [1]. Основним медіатором, що забезпечує ефекти РАС, є ангіотензин ІІ. В цьому зв'язку, фармакологічний контроль активності РАС, особливо у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), здійснюється в напрямку обмеження продукції ангіотензину ІІ за рахунок інгібування ангіотензин-перетворюючого ферменту, блокади рецепторів до ангіотензину ІІ і альдостерону [11]. Поява нового класу антигіпертензивних засобів — селективних інгібіторів реніну (СІР), які знижують секрецію реніну і, таким чином, обмежують продукцію ангіотензину ІІ, зробила можливим досягнення більш повного контролю над РАС і, відповідно, показниками АТ у хворих на ГХ [11, 14].

В попередніх наших роботах було виявлено типологічні зміни показників АТ та грудної реограми у практично здорових осіб [5] і типологічні зміни показників АТ у хворих на ГХ ІІ стадії [6]. Було показано, що, на відміну від практично здорових обстежених, у хворих на ГХ ІІ стадії виявляється лише один — гіпертонічний

тип реагування системи регуляції кровообігу, який характеризується достовірним збільшенням показників АТ в умовах компресійного впливу на передню черевну стінку (ПЧС).

Метою роботи було виявлення впливу селективного інгібітору реніну аліскірена на функціональний стан системи регуляції артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії з нормальним індексом маси тіла.

М а т е р і а л т а м е т о д и

Обстежено 30 хворих на ГХ (15 чоловіків та 15 жінок) з нормальним індексом маси тіла (ІМТ). Клінічна характеристика обстежених хворих на ГХ, в залежності від ступеня та стадії захворювання, супутніх факторів ризику ГХ, наведена в таблиці 1.

Діагноз ГХ встановлювали згідно до рекомендацій експертів ВООЗ та Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Пацієнти з симптоматичною АГ в основну групу досліджуваних не включались. Виключення симптоматичної АГ здійснювали на основі клінічного обстеження, даних анамнезу захворювання, дослідження амбулаторних карт хворих, додаткових методів дослідження (при необхідності). Критерії занесення в групу досліджуваних для хворих на ГХ були такі: верифікована ГХ ІІ стадії з м'якою та помірною АГ при відсутності гострих та хронічних, у фазі загострення, захворювань; підписання пацієнтом інформованої згоди щодо участі у дослідженні. Пацієнти протягом 6 місяців до включення у дослідження зовсім не отримували антигіпертензивну терапію, або приймали гіпотензивні препарати нерегулярно. Протипоказаннями до дослідження були вагітність, менорея, 5 днів до та після менструального періоду, відмова пацієнта.

Функціональний стан системи регуляції АТ досліджували по запатентованій нами методиці [7, 8], яка докладно викладена у наших попередніх роботах [5, 6]. Визначали систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ) у вихідному стані обстежуваного та в умовах дозованого компресійного впливу на ПЧС величиною 10; 20; 40; 60; 80; 100 мм рт.ст., а також одразу та через 3 і 5 хвилин після припинення компресійного впливу. За загально відомими формулами визначали пульсовий АТ (ПАТ) та середній динамічний АТ (СДТ). Повторне дослідження функціонального стану ССС проводили через 12 тижнів від початку гіпотензивної терапії. В якості антигіпертензивного препарату досліджуваним було призначено селективний інгібітор реніну аліскі-

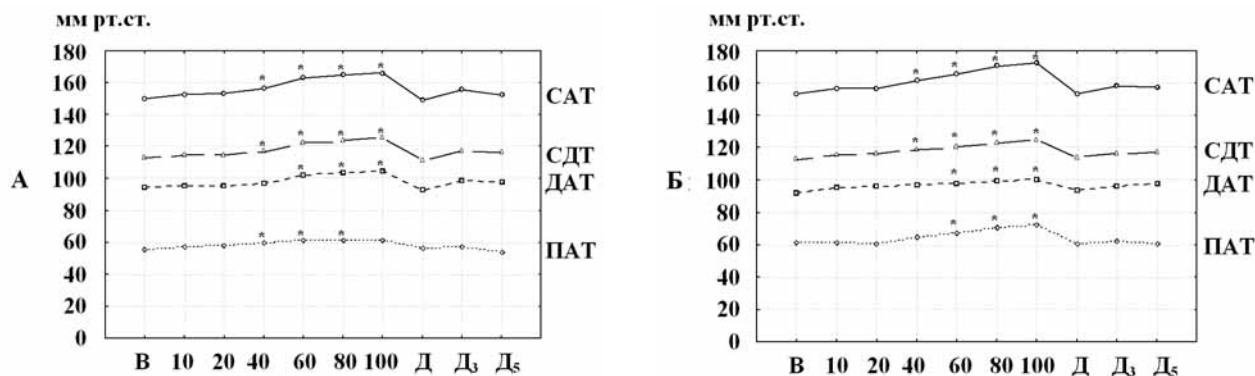


Рис. 1. Динаміка показників АТ в умовах компресійного впливу на ПЧС у досліджуваних з гіпертонічним типом реагування системи регуляції АТ до призначення антигіпертензивної терапії: А – у чоловіків, Б – у жінок

Примітки: 1 – тут і на рис. 2-3: по вісі абсцис: В – вихідний стан; 10, 20, 40, 60, 80, 100 – величина компресійного впливу на передню черевну стінку в мм рт.ст.; Д – припинення компресійного впливу (декомпресія), Д₃ – через 3 хвилини після декомпресії, Д₅ – через 5 хвилин після декомпресії. По вісі ординат: середньоарифметичні величини показників АТ відповідно величині компресійного впливу в мм рт. ст. САТ – систолічний тиск, СДТ – середньо-динамічний тиск, ДАТ – діастолічний тиск, ПАТ – пульсовий тиск.

2. Тут і на рис. 3 - $P < 0,05$ - $P < 0,001$

ірен (препарат Расілез, Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія) один раз на добу в дозі 75-300 мг. Середня доза складала $255,4 \pm 25,5$ мг/добу. Цільовим вважали САТ < 140 мм рт.ст та ДАТ < 90 мм рт.ст. У разі відсутності позитивної відповіді на антигіпертензивну терапію дозу аліскірена подвоювали. Пацієнти знаходились під спостереженням протягом 12 тижнів (контрольні візити). У всіх випадках проводимої антигіпертензивної терапії встановлено позитивний гіпотензивний ефект протягом перших 10 днів прийому препарату (зниження САТ і ДАТ $> 10\%$ від вихідного рівня). Повторне дослідження функціонального стану системи регуляції АТ проводили наприкінці 12-го тижня гіпотензивної терапії.

Статистична обробка результатів включала визначення для кожного показника середнього арифметичного (М), його середнього квадратичного відхилення (s) та помилки середньої (m). Достовірність результатів дослідження визначали за t-критерієм Стьюдента. Порівняльний результат вважався достовірним при $P < 0,05$.

Результати та обговорення

В результаті аналізу кількісних змін показників АТ при дозованому дискретно зростаючому компресійному подразненні МРС органів черевної порожнини у всіх (100%) обстежених до початку лікування нами виділено один, основний – гіпертонічний, тип реагування системи регуляції АТ, який характеризувався достовір-

ним ($P < 0,05$) збільшенням САТ, ДАТ, СДТ, ПАТ при компресійному впливі на передню черевну стінку (рис. 1).

Як доповнюючі ознаки основного типу реагування, діагностовано підтипи чутливості і рухливості системи регуляції АТ [6,7]. Підтип чутливості встановлювали в залежності від того, при якій величині компресійного впливу виникали суттєві (більше 5% від вихідного рівня) зміни показників АТ, і, перш за все, – САТ. Підтип рухливості системи регуляції АТ встановлювали за терміном повернення до вихідного рівня показників АТ (перш за все САТ) після припинення компресійного впливу на ПЧС. Розподілення досліджуваних за основним типом реагування і підтипами чутливості та рухливості представлено у таблиці 2.

Протягом 12 тижнів пацієнти знаходились під динамічним амбулаторним спостереженням (контрольні візити на 10-й день, через 4 тижні, через 8 тижнів та через 12 тижнів від початку антигіпертензивної терапії). У всіх пацієнтів протягом перших 10 днів спостерігалась позитивна відповідь на антигіпертензивну терапію (зниження САТ і ДАТ на 10% і більше від вихідного рівня). Цільових рівнів АТ (САТ < 140 мм рт.ст., ДАТ < 90 мм рт.ст.) було досягнуто у всіх пацієнтів. Відмічено також поліпшення загального стану хворих, збільшення їх фізичної працездатності. Побічних ефектів не спостерігали.

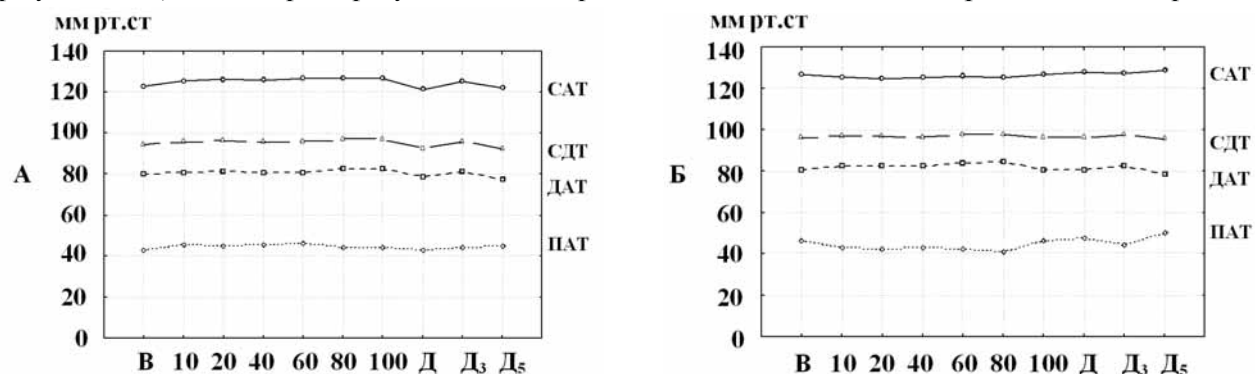


Рис. 2. Динаміка показників АТ в умовах компресійного впливу на ПЧС у досліджуваних з нормотонічним типом реагування системи регуляції АТ через 12 тижнів після призначення антигіпертензивної терапії: А – у чоловіків, Б – у жінок

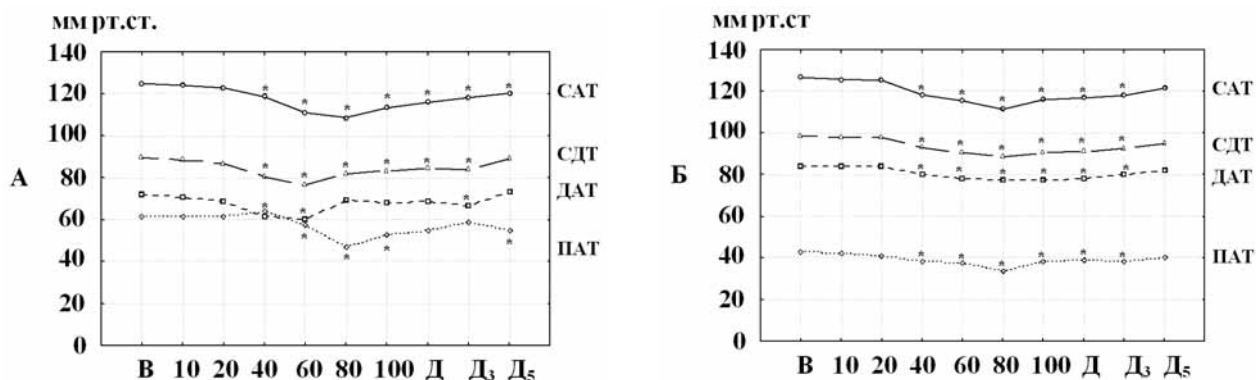


Рис. 3. Динаміка показників АТ в умовах компресійного впливу на ПЧС у досліджуваних з гіпотонічним типом реагування системи регуляції АТ через 12 тижнів після призначення антигіпертензивної терапії: А - у чоловіків, Б - у жінок

Через 12 тижнів після призначення препарату Аліскірен було проведено повторне дослідження функціональної реактивності системи регуляції АТ в умовах дозованого дискретно зростаючого компресійного впливу на ПЧС. Було встановлено, що під впливом антигіпертензивної терапії в обох групах пацієнтів відбувалась трансформація основного гіпертонічного типу реагування системи регуляції АТ в нормотонічний або гіпотонічний тип.

Нормотонічний тип реагування діагностовано у 11 (36,7%) обстежених пацієнтів. У спокої середні цифри АТ склали 123,0/80,4 мм рт.ст. для чоловіків та 126,1/80,8 мм рт.ст. для жінок. При цьому типі реагування не спостерігалось достовірних ($P > 0,05$) змін показників АТ при компресійному впливі на ПЧС (рис. 2).

Гіпотонічний тип реагування виявлено у 19 (63,3%) обстежених осіб (9 чоловіків та 10 жінок) У спокої середні цифри АТ склали 125,1/71,7 мм рт.ст. для чоловіків та 126,8/84,0 мм рт.ст. для жінок. При цьому типі реагування відбувалось достовірне ($P < 0,05$ - $P < 0,001$) зменшення САТ, ДАТ, ПАТ при компресійному впливі на ПЧС. Як видно з рисунку 3, вже при 10; 20 мм рт.ст. компресійного впливу на ПЧС проявлялась тенден-

ція ($P > 0,05$) до зменшення показників АТ. Початкові достовірні зміни показників АТ виникали за компресійного впливу на ПЧС величиною 40 мм рт.ст. Максимальне достовірне зменшення САТ у чоловіків (на 16,44 мм рт.ст., $P < 0,001$) і жінок (на 25 мм рт.ст., $P < 0,05$) було при 80 мм рт.ст. компресійного впливу. ДАТ у чоловіків максимально знижувався при компресійному впливі величиною 60 мм рт.ст. (на 11,7 мм рт.ст., $P < 0,001$) і при 80; 100 мм рт.ст. у жінок (на 6,6 мм рт.ст., $P < 0,001$).

Після припинення компресійного впливу на ПЧС спостерігали тенденцію до повернення показників АТ до їх вихідних значень. На п'ятій хвилині після декомпресії показники АТ (за винятком СДТ і ПАТ у чоловіків) достовірно не відрізнялись ($P > 0,05$) від таких у стані спокою.

Розподілення обстежених за основним типом реагування і підтипами чутливості і рухливості, що виявляються при компресійному впливі на ПЧС, представлено у таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, у досліджуваних і чоловічої, і жіночої статі достовірно частіше виявляли основний гіпотонічний середньочутливий тип реагування системи регуляції АТ.

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з нормальним ІМТ

Найменування показника, одиниці вимірювання		Значення показника
Кількість обстежених, абс.		30
Чоловіків, абс.(відносна, %)		15 (50)
Жінок, абс.(відносна, %)		15 (50)
Середній вік, роки		53,03±2,28
Індекс маси тіла, кг/м		23,4±0,95
Давність АГ, роки		11,30±1,5
Кількість факторів ризику		2,4±0,1
САТ, мм рт.ст.		153,4±2,05
ДАТ, мм рт.ст.		90,9±1,61
Ступінь АГ, абс.(%)	1-й ступінь АГ (м'яка, АТ≥140-159/ 90-99 мм рт.ст.)	13 (36,67)
	2-й ступінь АГ (помірна, АТ≥160-179/100-109 мм рт.ст.)	8 (33,33)
	Ізольована систолічна гіпертензія (САТ≥140 мм рт.ст., ДАТ≤90 мм рт.ст.)	9 (30)
Стратифікація серцево-судинного ризику при АГ, абс.(%)	Низький	10 (6,67)
	Помірний	13 (13,33)
	Високий	7 (80)
	Дуже високий	-

Таблиця 2. Розподілення хворих на ГХ II стадії за підтипами чутливості й рухливості системи регуляції АТ при компресійному впливі на передню черевну стінку до лікування та через 12 тижнів після призначення селективного інгібітору реніну Аліскірена

Основний тип реагування	n (%)		Підтип чутливості	n (%)		Підтипи рухливості	n (%)	
	Чоловіки	Жінки		Чоловіки	Жінки		Чоловіки	Жінки
До лікування								
Гіпертонічний	15 (50)	15 (50)	Високочутливий	3 (20)	5 (33,3)*	Нормальний	3 (100)	4 (80)*
						Інертний	-	1 (20)
			Середньочутливий	11 (73,3)	7 (46,7)*	Нормальний	2 (18,2)	3 (42,8)*
						Інертний	9 (81,8)	4 (57,2)*
			Низькочутливий	1 (6,7)	3 (20)*	Нормальний	-	2 (66,7)
						Інертний	1 (100)	1 (33,3)
Через 12 тижнів після призначення антигіпертензивної терапії								
Нормотонічний	6 (40)	5 (33,3)*	Високочутливий	-	-	Нормальний	-	-
Гіпотонічний	9 (60)	10 (66,7)	Середньочутливий	7 (77,8)	7 (70)	Інертний	-	-
						Нормальний	6 (85,7)	5 (71,4)*
			Низькочутливий	2 (22,2)	3 (30)*	Інертний	1 (14,3)	2 (28,5)*
						Нормальний	2 (100)	2 (66,7)
						Інертний	-	1 (33,3)

В таблиці 2 наведено також розподілення обстежених за підтипами рухливості системи регуляції АТ. Достовірно ($P < 0,05$) частіше виявляли підтип нормальної рухливості (у 88,9 % пацієнтів чоловічої статі і 70 % жіночої).

Той факт, що у хворих на ГХ II стадії при відсутності антигіпертензивної терапії виявляється лише гіпертонічний тип реагування системи регуляції АТ, вказує на закріплення схильності до реагування за гіпертонічним типом, патологічну перебудову пресорно-депресорних реакцій з різким домінуванням пресорного відділу системи регуляції АТ. Майже у 50 % обстежуваних має місце перенапруженість та низький функціональний резерв системи регуляції АТ, про що свідчить виявлення у 20 % чоловіків та 33,3 % жінок високочутливого підтипу реагування системи регуляції АТ. Виявлення у 66,7 % чоловіків та 40 % жінок інертного підтипу рухливості свідчить про застійність процесів збудження в вегетативних центрах, можливе залучення у патологічний процес гуморальних механізмів регуляції кровообігу, інертність системи регуляції АТ.

Призначення селективного інгібітору реніну Аліскірена (препарат Расілез, Novartis Pharma, Швейцарія) дозволило досягти у всіх пацієнтів цільових рівнів АТ. Поряд із цим, у таких пацієнтів при компресійному впливі на ПЧС виявляються нормотонічний або гіпотонічний основні типи реагування системи регуляції АТ. Це вказує на нормалізуючий вплив призначеної

гіпотензивної терапії на функціональний стан ССС, підвищення функціонального резерву системи регуляції АТ у хворих на ГХ II стадії. Більш сприятливим, на наш погляд, можна вважати гіпотонічний тип реагування системи регуляції АТ у хворих на ГХ II стадії через те, що, незважаючи на спробу відхилити у сторону збільшення константу регуляції АТ, система регуляції реагує "з запасом" і здатна протидіяти такому впливові і знижувати АТ нижче вихідного рівня. Підтвердженням такого припущення може служити і той факт, що у хворих на ГХ II стадії з гіпотонічним типом реагування системи регуляції АТ вихідні рівні АТ були нижчими, ніж у таких із нормотонічним типом реагування системи регуляції АТ в умовах дозованого дискретно зростаючого компресійного впливу на ПЧС.

Таким чином, у хворих на ГХ II стадії діагностується лише один — гіпертонічний — тип реагування системи регуляції АТ при компресійному впливі на ПЧС. Призначення селективного інгібітору реніну Аліскірена один раз на добу в дозі 75-300 мг (середня доза $255,4 \pm 25,5$ мг/добу; препарат Расілез, Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія) дозволило досягти у всіх (100 %) пацієнтів з ГХ II стадії цільових рівнів АТ. Через 12 тижнів від початку лікування селективним інгібітором реніну Аліскіреном при дозованому дискретно зростаючому компресійному впливі на ПЧС у хворих на ГХ II стадії виявляється один із двох, основних, типів реагування системи

регуляції АТ — нормотонічний або гіпотонічний. Методика дозованого дискретно зростаючого компресійного впливу на ПЧС з одночасним визначенням показників АТ може бути рекомендована для контролю ефективності антигіпертензивної терапії хворих на ГХ II стадії. Критеріями ефективною антигіпертензивної терапії можна вважати нормотонічний або гіпотонічний низькочутливий нормальної рухливості тип реагування системи регуляції АТ.

A.I. Palamarchuk, I.G. Palamarchuk

Influence of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren on Blood Pressure Regulating System Functional State at Patients with Stage II of Essential Hypertension and Normal Body Mass Index

The goal of the present study was to determine influence of the direct renin inhibitor Aliskiren on blood pressure regulating system functional state at patients with stage II of essential hypertension and normal body mass index. Along with strong antihypertensive effect the obtained data demonstrates that direct renin inhibitor Aliskiren positively affected blood pressure regulating system functional state at patients with stage II of essential hypertension and normal body mass index. Method of the dosed compressive influence on anterior wall of the abdomen can be used as functional probe for assessment of antihypertensive therapy efficiency at such patients (Arch. Clin. Exp. Med.—2013.—Vol.22, №2. — P.207-211).

Key words: essential hypertension, treatment, compressive influence, compressive influence, blood pressure regulating system

A.И. Паламарчук, И.Г. Паламарчук

Влияние селективного ингибитора ренина Алискирена на функциональное состояние системы регуляции артериального давления у больных гипертонической болезнью II стадии с нормальным индексом массы тела

Целью работы было выявление влияния селективного ингибитора ренина Алискирена на функциональное состояние системы регуляции артериального давления у больных гипертонической болезнью II стадии с нормальным индексом массы тела. Наряду со стойким антигипертензивным эффектом установлено позитивное влияние селективного ингибитора ренина Алискирена на функциональное состояние системы регуляции артериального давления у больных гипертонической болезнью II стадии с нормальным индексом массы тела. Применение дозированного дискретно нарастающего компрессионного воздействия на переднюю брюшную стенку может использоваться в качестве функциональной пробы для контроля эффективности антигипертензивной терапии (Арх. клин. эксп. мед.—2013.— Т.22, №2.—С.207-211).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березин А.Е. Прямые ингибиторы ренина — новый класс антигипертензивных лекарственных средств: потенциальные возможности и перспективы / А.Е. Березин // Новости медицины и фармации — 2009. — № 274. — С. 10-18.
2. Горбась І.М. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії // Укр. кардіол. журн. — 2010. — Додаток 1. — С. 16-21.
3. Елисеев О.П. Практикум по психологии личности. — СПб.: Питер, 2006. — С. 215.
4. Москаленко В.Ф. Концептуальні підходи до формування сучасної профілактичної стратегії в охороні здоров'я: від профілактики медичної до профілактики соціальної. — К.: ВД "Авіценна". — 2009. — 240с.
5. Паламарчук І.Г. Діагностично-прогностичне значення рефлексу Гольца в нормі та при гіпертонічній хворобі / І.Г. Паламарчук, О.І. Паламарчук, Ю.О. Кривошацька // Матеріали Української науково-практичної конференції "Первинна та вторинна профілактика цереброваскулярних ускладнень артеріальної гіпертензії (в рамках виконання Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні)", 16-18 березня 2006 р., м. Київ // За ред. В.М. Коваленко, Г.В. Дзяка, М.І. Лутая, Г.С. Воронкова та [ін]. — С. - 234.
6. Паламарчук О.І. Вісцерокардіоваскулярні впливи у діагностиці функціонального стану серцево-судинної системи у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії / О.І. Паламарчук // Одеський медичний журнал. — Т. 1 (93), № 1. — 2006. — С. 55-57.
7. Пат. 44099А, Україна, МПК А61В10/00. Спосіб діагностики типу реагування системи регулювання артеріального тиску на рецепторне подразнення. М.Т. Ватутін, О.І.Паламарчук. — №2001042905; Заяв. 27.04.2001; Опубл. 15.01.2002. Бюл. № 1.
8. Пат. 558766а, Україна, МПК А61В10/00. Спосіб типологічної діагностики функціонального стану системи регуляції артеріального тиску / В.М. Казаков, М.Т. Ватутін, О.І. Паламарчук. — №2002108154; Заяв. 15.10.2002. Опубл. 18.08.2003. Бюл. № 8.
9. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Посібник до національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. — 2009. — № 1 (3). — С. 38-72.
10. Фомин В.В. Прямой ингибитор алискирен — самостоятельная стратегия коррекции кардиоренального синдрома при метаболическом синдроме и ожирении / В.В. Фомин, Е.А. Сагинова // Клиническая нефрология. — 2010. — № 4. — С. 76-80.
11. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design // Nephrol Dial Transplant. — 2009. — Vol. 24, No. 5. — P. 1663 — 1671.
12. Bertuccio P. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe / P. Bertuccio, F. Levi, F. Lucchini / European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. — 2011 — Vol. 18. — P. 627-634.
13. Cooney M.T. Cardiovascular risk estimation systems in primary prevention. Do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? / M.T. Cooney A. Dudina, R. d'Agostino // Circulation. — 2010. — Vol. 122. — P.300-310.
14. Parving H.H. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy / H.H. Parving, F. Persson, J.B. Lewis [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, No. 23. — P. 2433 — 2446.
15. Reiner Z. Public perceptions of cardiovascular risk factors: the PERCRO survey / Z. Reiner, Z. Sonicki, R. Tedeschi-Reiner // Prev. Med. — 2010. — Vol. 51. — P. 494-496.
16. Vrabik M. The ATRACTIV Project: Improved Cardiovascular Prevention in the Context of Primary Care in the Czech Republic / M.Vrabik, T. Freiburger, V. Lanska / Vnitr Lek. — 2008. — Vol. 54. — P. 871-878.

Надійшла до редакції: 21.09.2012 р.