

В.Э. СУШИНСКИЙ

/Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск/

Опыт применения фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика в лечении артериальной гипертензии

Резюме

Досвід застосування фіксованої комбінації інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту та діуретика в лікуванні артеріальної гіпертензії

В.Е. Сушинський

У статті розглянуто переваги призначення комбінованої терапії артеріальної гіпертензії, раціональні комбінації антигіпертензивних лікарських засобів, а також показання до їх першочергового призначення. Представлено власний досвід застосування комбінації інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту та діуретика в умовах амбулаторної практики. За результатами дослідження при застосуванні Ко-Диротону 86,6% пацієнтів досягли цільового рівня артеріального тиску при добрій переносимості застосованої терапії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, комбінація інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту та діуретика, фіксована комбінація

Summary

Experience Fixed Combination of ACE Inhibitors and Diuretics in the Treatment of Hypertension

V.E. Sushynski

The benefits of combined hypertension therapy, antihypertensive drugs rational combinations as well as the indications for their primary purpose are discussed in the article. The own experience in outpatient practice of ACE inhibitor and diuretic combination is presented. According to the results of research 86.6% of patients achieved target BP in the application of Co-Diroton with good tolerability of the therapy.

Key words: hypertension, combined therapy, the combination of an ACE inhibitor and a diuretic, a fixed combination

Повышение уровня артериального давления (АД) более 140 мм рт.ст. наблюдается не менее чем у 40% мужчин и женщин в возрасте старше 18 лет. В Республике Беларусь артериальная гипертензия (АГ) также характеризуется широкой распространенностью, а количество пациентов, страдающих этим заболеванием, увеличивается из года в год и в настоящее время превышает 1800 тысяч человек. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая 70% и более среди лиц в возрасте 70 лет. В то же время, надо учитывать, что чем раньше развивается АГ, тем существеннее она влияет на продолжительность жизни, уменьшая ее. Установлено, что ожидаемая продолжительность жизни мужчины, у которого в возрасте 35 лет уровень АД не превышает нормальных значений (120/80 мм рт.ст.), составляет 76 лет, а у мужчины того же возраста с уровнем АД 150/100 мм рт.ст. – всего 55 лет (при отсутствии врачебного вмешательства) [2].

Польза от снижения АД до целевых значений подтверждается как результатами проспективных клинических испытаний, так и наблюдающимся увеличением продолжительности жизни взрослого населения США и Западной Европы, что во многом может быть объяснено улучшением популяционного контроля АГ.

Мета-анализ 61 проспективного и обсервационного исследования (1 млн пациентов, 12,7 млн пациенто-лет) показал, что снижение систолического АД (САД) всего на 2 мм рт.ст. обеспечивает снижение риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) на 7%, а смертности от мозгового инсульта – на 10%, снижение же АД на 20/10 мм рт.ст. обеспечивает уменьшение смертности по причине сердечно-сосудистой патологии в 2 раза [6].

Полученные данные о негативном влиянии повышенного АД на прогноз для пациента привели к радикальному изменению представления необходимости коррекции повышенного АД. В период с 1965 по 1992 гг. было проведено 17 крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), включивших в себя суммарно 47 653 пациента с АГ, в которых активная антигипертензивная терапия сравнивалась с плацебо. Результаты этих исследований показали бесспорное улучшение сердечно-сосудистого прогноза как при АГ с повышением систолического и диастолического АД (систоладиастолической АГ), так и при изолированной систолической АГ либо АГ у пожилых [1].

Проведенные исследования позволили сделать вывод о том, что лечение АГ позволяет значительно уменьшить риск смертель-



10 або 20 мг лізиноприлу + 12,5 мг гідрохлоротіазиду
по 10 або 30 таблеток в упаковці

ЄДИНА
ФІКСОВАНА КОМБІНАЦІЯ
БЕЗ ВПЛИВУ НА ПЕЧІНКУ

NB! Посилення гіпотензивної дії

NB! Зниження частоти
побічних ефектів

NB! Зручність прийому — 1 раз на день



ПОДВІЙНИЙ ЗАХИСТ

Р.п. №UA/8634/01/01(02). **Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Склад.** 1 таблетка Ко-Диротон[®] 10 мг + 12,5 мг містить лізиноприлу 10 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг; 1 таблетка Ко-Диротон[®] 20 мг +12,5 мг містить лізиноприлу 20 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг. **Форма випуску.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і діуретики. **Код АТС С 09В А03.** **Фармакологічні властивості.** Комбінація лізиноприлу та гідрохлоротіазиду виявляє більш виражений антигіпертензивний ефект, ніж кожний компонент окремо. **Показання.** Артеріальна гіпертензія, якщо монотерапією гідрохлоротіазидом або лізиноприлом не досягнуто бажаного зниження артеріального тиску. **Побічні реакції.** З можливих побічних реакцій: запаморочення, головний біль, парестезія, артеріальна гіпотензія, кашель, діарея, нудота, блювання, шкірні висипання, м'язові спазми, імпотенція, астенія, відчуття втоми, підвищений рівень креатиніну, печінкових ферментів і сечовини в крові, знижений рівень гемоглобіну. Нечасті: сухість слизової оболонки рота, біль у грудній клітці, зниження рівня гематокриту, подагра. Поодинокі: анемія, гіперурикемія, гіпер- або гіпокаліємія, гіперглікемія, відчуття серцебиття, панкреатит, реакції гіперчутливості, м'язова слабкість, підвищення сироватково-го білірубину. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лізиноприлу та інших інгібіторів АПФ, до гідрохлоротіазиду й похідних сульфонамідів або до інших компонентів препарату; ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ; спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; анурія, тяжке порушення функції нирок і печінки; загострення подагри; вагітність і період годування груддю; вік до 18 років. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 (10x1) або 30 (10x3) таблеток у блистерах, у картонній коробці. **Заявник.** ВАТ «Гедеон Ріхтер», Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина. **Виробник.** ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща».

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією.



РІХТЕР ГЕДЕОН

Засновано у 1904 році

www.richter.com.ua

ных и несмертельных инсультов (на 30–40%), а также снизить риск смертельных и несмертельных осложнений ИБС (на 14–25%), отчетливо уменьшить сердечно-сосудистую и общую смертность.

Таким образом, необходимость снижения повышенного АД опирается на огромную доказательную базу и на сегодняшний день не вызывает сомнений. Внедрение в клиническую практику современных эффективных гипотензивных средств поначалу способствовало формированию мнения, что достижение целевого уровня АД у большинства больных возможно посредством использования одного препарата, т.е. монотерапии. Однако очень быстро стало понятно, что в реальной клинической практике таким образом справиться с задачей удастся не более чем у 30% пациентов. В остальных случаях требуется комбинация лекарственных средств или комбинированная антигипертензивная терапия.

Проведенные РКИ ярко продемонстрировали необходимость назначения у большинства больных АГ режима комбинированной терапии. Так, в исследовании SHEP комбинированная гипотензивная терапия была назначена 45% пациентов [9], в исследовании ALLHAT – 62% [10], в исследовании INVEST – 80% [8]. В исследовании HOT комбинированная терапия потребовалась у 63% больных, достигших целевого уровня диастолического АД (ДАД) 90 мм рт.ст., и у 74% пациентов, достигших значений 80 мм рт.ст. и ниже [5]. Еще чаще с этой же целью назначалась комбинированная терапия в исследованиях LIFE и ASCOT. В исследовании LIFE в группе пациентов, получающих антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), лишь 11% участников к концу исследования получали только один препарат [3], у 89% пациентов появилась необходимость в назначении дополнительных гипотензивных средств. В исследовании ASCOT у 92% лиц, достигших целевых значений АД 140/90 мм рт.ст. и ниже, потребовалось назначение двух и более гипотензивных препаратов [4].

Высокая частота необходимости назначения комбинированной терапии является обоснованием возможного назначения одновременно двух лекарственных средств уже на первом этапе лечения больных АГ. Такая стратегия лечения АГ внесена в международные рекомендации еще в 1999 году. В настоящее время определены клинические ситуации, при которых комбинированную терапию следует назначить уже на первом этапе лечения [7]. Так, в соответствии с рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике АГ Европейского общества по артериальной гипертензии/ Европейского общества кардиологов (Рекомендации ЕОАГ/ЕОК, 2007) назначать комбинированную терапию в качестве начальной тактики лечения пациента следует при наличии высокого сердечно-сосудистого риска, а именно, если:

- уровень САД на 20 мм рт.ст., а ДАД на 10 мм рт.ст. больше порогового;
- более низкий уровень АД сочетается с другими факторами риска, поражением органов-мишеней, сахарным диабетом, дисфункцией почек, ассоциированной сердечно-сосудистой патологией.

Дополнительно в специальном алгоритме по выбору терапии предлагается другая формулировка показаний к назначению комбинированной терапии: комбинированная терапия может назначаться при АГ II–III степени, при высоком и очень высоком

сердечно-сосудистом риске, а также в тех ситуациях, когда предполагается целевой уровень АД 130/80 мм рт.ст., т.е. для пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, протеинурией, а также перенесшим инсульт или инфаркт миокарда.

В настоящее время хорошо известны основные требования к антигипертензивным препаратам, предлагаемым для использования в комбинированной терапии. К ним относятся:

- наличие различных и взаимодополняющих механизмов действия;
- наличие доказательств, что антигипертензивный эффект комбинации больше, чем отдельных ее компонентов;
- наличие подтверждений, что взаимодополняющие механизмы уменьшают побочные эффекты.

Преимущества комбинированной терапии:

- влияние препаратов различных классов на разные физиологические системы, участвующие в регуляции АД;
- нейтрализация контррегуляторных механизмов, направленных на повышение АД;
- потенцирование антигипертензивных эффектов за счет синергизма действия;
- увеличение числа больных, отвечающих на лечение, до 70–80%;
- уменьшение количества визитов к врачу;
- возможность более быстрого достижения целевого АД без увеличения количества побочных эффектов;
- частая потребность в быстром и хорошо переносимом снижении АД и/или достижении низких целевых значений АД в группах высокого риска;
- возможность расширения показаний к назначению;
- ослабление побочных эффектов, поскольку применяют компоненты в более низких дозах.

Длительная практика комбинированного назначения лекарственных средств из различных фармакологических групп позволила определить наиболее эффективные комбинации, которые были обозначены как рациональные. С учетом результатов проводимых рандомизированных клинических исследований мнение о рациональных комбинациях может меняться. В настоящее время рациональными комбинациями антигипертензивных препаратов с хорошей толерантностью и имеющими доказательную базу согласно Рекомендациям ЕОАГ/ЕОК (2007) считаются сочетания:

- тиазидных диуретиков (ТД) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ);
- ТД и блокаторов рецепторов ангиотензина II;
- блокаторов кальциевых каналов (БКК) и иАПФ;
- БКК и блокаторов рецепторов ангиотензина II;
- БКК и ТД;
- блокаторов β -адренорецепторов и БКК (дигидропиридиновых).

При этом следует подчеркнуть, комбинация ТД и иАПФ в качестве рациональной определена более 10 лет назад, а ее эффективность и безопасность подтверждены в ряде РКИ.

В реальной клинической практике для формирования современных подходов в лечении заболевания по-прежнему важную роль имеет клинический опыт. При проведении РКИ пациенты обыч-

но не в полной мере отвечают реальной клинической практике. Чаще всего отбор больных в рандомизированное клиническое исследование происходит с исходно более высоким риском (для которых можно ожидать более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, что облегчит выявление значимых отличий между группами). У пациентов, включенных в протокол, проводится более жесткий контроль проводимой терапии, обследования включают целый ряд исследований, которые в повседневной клинической практике оцениваются как дополнительные. Кроме того, РКИ отличает высокая дороговизна и сложность протокола.

Клинические исследования, опирающиеся на пациентов, отобранных из реальной клинической практики, позволяют в полной мере использовать полученные результаты для формирования повседневных схем лечения широкого круга больных АГ. Включение в исследование материалов клинического наблюдения различными врачами позволяет исключить субъективность оценки полученных результатов.

В повседневной работе именно комбинация ТД + иАПФ является наиболее назначаемой. Основная причина этого – высокая эффективность и безопасность данной комбинации. Данная комбинация с точки зрения патогенетической обоснованности оптимальна для абсолютного большинства больных АГ.

Комбинация ТД + иАПФ позволяет воздействовать на два основных механизма развития АГ – натрий-объем и РААС [1]. Вазоактивное вещество ангиотензин II (АТ II) влияет на состояние функции почек и сердечно-сосудистой системы и в конечном итоге играет важнейшую роль в регуляции АД. Повышение уровня АТ II – как тканевого, так и плазменного – является признаком сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний и сопровождается АГ. АТ II образуется с участием АПФ, играющего ключевую роль в формировании АГ и регулирующего баланс между вазоконстрикцией и задержкой натрия, индуцированными АТ II, и вазодилатацией и натрийуретическими свойствами, характерными для брадикинина.

Среди клинически значимых эффектов следует отметить положительное влияние на важнейшие патофизиологические механизмы АГ – дисфункцию эндотелия, ремоделирование сосудов и сердца и гемодинамическую перегрузку, обусловленную недостаточным натрийурезом.

иАПФ также предотвращают развитие гипокалиемии и снижение толерантности к глюкозе, спровоцированное ТД, что повышает безопасность применения комбинации ТД + иАПФ.

Комбинированная терапия ТД и иАПФ эффективна и безопасна для пациентов при АГ любой степени – как у молодых, так и у пожилых больных, имеющих ассоциированные клинические состояния и различные варианты поражения органов-мишеней.

Цель исследования – оценка клинического использования терапии АГ комбинацией иАПФ (лизиноприла) и тиазидного диуретика (гидрохлортиазида) в повседневной клинической практике.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 202 пациента с АГ (мужчины и женщины) в возрасте от 39 до 71 года; средний возраст ($X \pm s$) составил $53,94 \pm 8,53$ года (табл. 1). Средний стаж заболевания –

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Абс.	%	$X \pm \sigma$
Число пациентов	202		
Пол, м/ж	82/120	40,6/59,4	
Возраст, лет			$53,94 \pm 8,53$
Степень АГ			
I	7	3,4	
II	165	81,7	
III	30	14,9	
Длительность анамнеза АГ, лет	202		$8,46 \pm 5,83$

Примечание: АГ – артериальная гипертензия.

$8,46 \pm 5,833$ года. Наибольшее количество пациентов (81,7%) страдали АГ II ст.; III ст. АГ наблюдалась у 30 (14,9%), I ст. – у 7 (3,4%) человек. Большинство пациентов имели сопутствующую патологию. Наиболее часто наблюдалась ИБС, проявляющаяся в форме стенокардии, нарушений ритма; более 30% участников исследования имели признаки сердечной недостаточности. Среди других заболеваний наблюдались остеоартроз, патология щитовидной железы, нарушение жирового обмена; 10% пациентов страдали сахарным диабетом 2-го типа.

При включении в исследование всем участникам в соответствии с клиническим протоколом обследования и лечения пациентов с АГ, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь, проводилось общеклиническое обследование. Диагноз АГ всем больным установлен в соответствии с действующими диагностическими критериями до начала исследования. При проведении исследования пациентам давались рекомендации по немедикаментозному лечению АГ, все они были обучены правилам самоконтроля АД.

При включении в исследование среднее АД составляло: САД – $160,49 \pm 0,92$ мм рт.ст., ДАД – $96,1 \pm 0,65$ мм рт.ст. При этом большинство пациентов на момент исследования получали антигипертензивную терапию, которая была неэффективной – ни у одного больного не был достигнут целевой уровень АД. Целевое АД не было достигнуто даже несмотря на то, что 48% пациентов получали два и более лекарственных средств, из которых наиболее часто назначались иАПФ и блокаторы β -адренорецепторов или диуретики. С учетом сложившейся клинической практики, когда большинство пациентов с АГ имеют II или III ст. заболевания, больным сразу же назначалось лекарственное средство, представляющее собой фиксированную комбинацию иАПФ и диуретика, – Ко-Диротон (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия), состоящее из 10 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида.

Результаты и их обсуждение

При контроле АД через 2 недели лечения выявлено статистически достоверное снижение его уровня до значений САД $142,92 \pm 12,79$ мм рт.ст. и ДАД $87,75 \pm 8,10$ мм рт.ст. (табл. 2).

Таким образом, существенное антигипертензивное действие Ко-Диротона отмечено уже через 2 недели терапии. В то же время, целевое значение за такой короткий срок терапии

Таблица 2. Характеристика артериального давления у пациентов в процессе лечения

Срок	САД, мм рт.ст. $X \pm \sigma$	ДАД, мм рт.ст. $X \pm \sigma$
При включении в исследование	160,49 \pm 13,08	96,10 \pm 9,24
2 недели лечения	142,92 \pm 12,79	87,75 \pm 8,10
4 недели лечения	136,32 \pm 11,37	83,88 \pm 7,11
8 недель лечения	130,65 \pm 8,67	81,40 \pm 5,69
12 недель лечения	126,58 \pm 8,10	78,80 \pm 5,26

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

лекарственным средством (АД менее 140/90 мм рт.ст.) было достигнуто у 50 (24,8%) из 202 пациентов.

Цель лечения АГ – достижение целевого АД, что позволяет максимально снизить риск осложнений, поэтому в проводимом исследовании при необходимости пациентам увеличивали дозу лекарственного средства и назначали Ко-Диротон в дозе 20 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида, а в некоторых случаях дополнительно назначали антигипертензивные препараты других групп.

Продолжение антигипертензивной терапии Ко-Диротоном привело к дальнейшему снижению АД, которое через 4 недели проводимой терапии составило: САД – 136,32 \pm 11,37 мм рт.ст., ДАД – 83,88 \pm 7,11 мм рт.ст. Снижение АД отмечалось и при контрольных наблюдениях за пациентами через 8 и 12 недель. Так, через 8 недель активной антигипертензивной терапии САД составило 130,65 \pm 8,67 мм рт.ст., ДАД – 81,40 \pm 5,69 мм рт.ст. В конце периода наблюдения за пациентами, т.е. через 12 недель терапии, САД составило 126,58 \pm 8,10 мм рт.ст., ДАД – 78,80 \pm 5,26 мм рт.ст. При этом только у 5 (2,5%) человек САД превышало 140 мм рт.ст., достигая 145 или 150 мм рт.ст.

Успешные результаты терапии АГ при использовании Ко-Диротона достигнуты у большинства пациентов. У 142 (70,3%) больных результаты были получены при назначении Ко-Диротона, содержащего 10 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида. У 33 (16,3%) пациентов снижение АД достигнуто при применении Ко-Диротона, включающего 20 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида. Таким образом, назначение Ко-Диротона позволило нормализовать АД у 175 (86,6%) участников исследования. Остальные пациенты принимали 3 и более групп антигипертензивных препаратов: чаще всего ТД + иАПФ + блокатор β -адренорецепторов. Четырем (2,0%) участникам в конце исследования было рекомендовано уменьшить дозу Ко-Диротона.

Следует отметить хорошую переносимость терапии. Так, при регулярном наблюдении побочные эффекты антигипертензивной терапии имелись только у 3 (1,5%) из 202 пациентов: двое (1,0%) отметили проходящую головную боль и один (0,5%) – нестабильность АД. Безопасность проводимой терапии подтверждается и отсутствием статистически достоверных изменений при биохимическом анализе крови. Так, в ходе лечения Ко-Диротоном отсутствовали изменения уровней мочевины, креатинина, глюкозы крови, печеночных ферментов АлАТ и АсАТ.

Одной из важнейших целей исследования было подключение к процессу контроля проводимой терапии не только медицинских

работников, но и непосредственно пациентов. Одна из причин неэффективности проводимой терапии АГ в популяции – низкая приверженность к лечению. Партнерские отношения, контроль со стороны пациентов эффективности терапии в виде проведения измерения профиля АД в течение трех дней до контрольного визита к врачу позволило исключить случаи отказа от проводимой терапии. Во всех протоколах наблюдения врач до визита имел полную информацию о контроле АД, чтобы проводить необходимую коррекцию лечения заболевания. Следует отметить отсутствие статистически значимых расхождений результатов измерения АД подготовленным пациентом и врачом.

Несомненно, фактором, позволившим добиться продолжения пациентами терапии в течение длительного срока, стало удобство схемы лечения. Ко-Диротон назначался один раз в сутки, а 2 варианта назначения доз препарата позволяли более тщательно проводить подбор схемы лечения. Использование фиксированной комбинации – также один из факторов, позволивших достичь высокой приверженности к проводимой терапии.

Выводы

Таким образом, комбинированная антигипертензивная терапия является высокоэффективной стратегией лечения АГ и имеет ряд неоспоримых преимуществ. Такая стратегия позволяет воздействовать на различные звенья патогенеза АГ, а использование рациональных комбинаций позволяет потенцировать действие их составляющих и нивелировать возможные негативные влияния. Фиксированные комбинации с возможностью подбора дозы, такие как Ко-Диротон, позволяют добиться высокой приверженности к терапии за счет ее высокой эффективности (86,6% пациентов достигли целевого АД), удобства применения и хорошей переносимости.

Список использованной литературы

1. Джаиани Н.А., Жиров И.В. // РМЖ. – 2005. – Т. 13, №11. – С. 741–747.
2. Дзяк Г.В., Ханюков А.А., Люлька Ю.П., Писаревская О.В. // Укр. мед. часопис. – 2009. – №1 (69). – С. 17–25.
3. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
4. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
5. Hansson L., Zanchetti J.A., Carruthers S.G. // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.
6. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1903–1913.
7. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
8. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 2805–2816.
9. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // JAMA. – 1991. – Vol. 265. – P. 3255–3264.
10. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.

Статья впервые опубликована в журнале «Медицинские новости» №3/2013, с. 57–60.

Материал предоставлен компанией Гедеон Рихтер