

УДК 615.454.014.22

## НЕБАЖАНІ ЛІКАРСЬКІ РЕАКЦІЇ ТА ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ В ГЕРІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

**В.О. Тарасенко**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри військової фармації Української військово-медичної академії

**Н.О. Козіко**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри військової фармації Української військово-медичної академії

**В.В. Страшний**, доктор фармацевтичних наук, професор, професор кафедри військової фармації Української військово-медичної академії

**В.О. Кучмістов**, кандидат біологічних наук, доцент кафедри військової фармації Української військово-медичної академії

**О.О. Добровольний**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри військової фармації Української військово-медичної академії

**Резюме.** У результаті аналізу наукової літератури авторами визначено основні принципи геріатричної фармакотерапії, що мають бути направлені на зменшення небажаних лікарських реакцій, які посідають важливе місце при лікуванні визначеної категорії хворих та виникають при взаємодії лікарських засобів. Визначено, що більшість лікарських взаємодій та небажаних лікарських реакцій у цій віковій групі помітно зростає зі збільшенням кількості одночасно призначених ліків, тому необхідним є уникнення поліпрагмазії та поліморбідності, що призводять до розвитку когнітивних порушень у літніх пацієнтів.

**Ключові слова:** геріатрія, небажані лікарські реакції, фармакокінетика, поліпрагмазія, лікарський засіб, фармакотерапевтичний ефект.

**Вступ.** Медикаментозна терапія хворих похилого і старечого віку має ряд особливостей, у значній мірі обумовлених характерною для цього віку поліморбідністю. Як свідчать деякі дані, у хворих, старших 60 років, реєструється 5 і більше хронічних захворювань, кількість яких збільшується з віком. Серед них найчастішими є хвороби органів кровообігу (хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія), хронічні обструктивні захворювання легенів, хвороби кістково-м'язевої системи, цукровий діабет, захворювання печінки, пухлини [2, 3, 10].

Проте слід пам'ятати, що у літніх пацієнтів знижена толерантність до багатьох лікарських засобів (ЛЗ) у результаті вікових змін гомеостатичних механізмів. Саме тому ризик виникнення небажаних лікарських реакцій (НЛР) у них підвищений [6, 7, 12].

**Мета.** Авторами опрацьовано сучасні літературні джерела з метою проведення наукового дослідження, а саме – визначення

небажаних лікарських реакцій та взаємодії лікарських засобів, які використовуються в геріатричній практиці, а також визначення основних принципів раціональної фармакотерапії пацієнтів похилого віку.

**Матеріали та методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети застосовували загально-наукові методи інформаційного пошуку – бібліосемантичний та системно-оглядовий методи (для узагальнення даних літературних джерел), структурно-логічний метод дослідження.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Застосування лікарських засобів (ЛЗ) у літніх пацієнтів має ряд особливостей, обумовлених різними причинами:

віковими змінами функціонування органів та систем, що беруть участь у всмоктуванні, розподілі, метаболізмі і виведенні ЛЗ;

змінами в рецепторних системах, що визначають фармакодинамічні ефекти ЛЗ;

специфічними віковими захворюваннями (деменція), знижуючими комплаєнтність (можливість чітко слідувати лікарським рекомендаціям);

супутніми захворюваннями, що вимагають застосування декілька ЛЗ, що підвищує ризик несприятливих взаємодій і НЛР [11, 12, 17].

З віком будова і функціонування різних органів і систем поступово змінюються навіть

за відсутності захворювань. При призначенні ЛЗ літнім пацієнтам слід пам'ятати про це [1, 5, 7].

Також при призначенні деяких ЛЗ літнім пацієнтам необхідно враховувати особливості вікової фармакодинаміки.

Вікові зміни органів і систем, що впливають на фармакокінетичні параметри ЛЗ, представлені в табл. 1.

Таблиця 1

**Вікові зміни органів та систем, що модифікують фармакокінетичні параметри лікарських засобів**

<i>Фізіологічні зміни</i>	<i>Вплив на фармакокінетику</i>
Зниження кислотності шлункового соку	Зниження абсорбції катіонів
Сповільнення моторики шлункового тракту	Збільшення показника часу максимальної концентрації
Зниження гастроінтестинального кровотоку	Зниження абсорбції ЛЗ з гарною всмоктуваністю із шлункового тракту
Зниження печінкового кровотоку	Підвищення плазмової концентрації ЛЗ, що володіють феноменом «первинного проходження» через печінку
Зниження рівня білків плазми	Підвищення AUC для ЛЗ, що вводяться в/в з високим афінитетом до білків плазми
Підвищення вмісту жирової тканини	Збільшення періоду напіввиведення для ліпофільних ЛЗ
Зниження вмісту води	Збільшення концентрації гідрофільних ЛЗ
Зниження маси активної печінкової тканини	Збільшення концентрації ЛЗ з переважною біотрансформацією в печінці
Зниження активності оксидативних ферментів і ферментів системи цитохрому Р-450	Збільшення концентрації ЛЗ з переважною біотрансформацією в печінці
Зниження функції нирок	Збільшення концентрації ЛЗ з переважною нирковою екскрецією

У ряді досліджень отримані суперечливі дані відносно впливу віку на активність ізоферментів цитохрому Р-450. Вплив старіння на виведення ЛЗ окремими ізоферментами цитохрому Р-450 у багатьох випадках утруднено вивчати, оскільки окремий ЛЗ може бути субстратом більш ніж для одного ізофермента [3, 14, 20]. Проте останні літературні огляди надають деяку оцінку вікової залежності окремих шляхів метаболізму. На підставі цих даних можна зробити висновок, що інтенсивність біотрансформації ЛЗ може бути знижена для субстратів СУР1А2 і СУР2С19, знижена або залишена на

колишньому рівні для субстратів СУР3А4, СУР2А6 і СУР2С9 і залишається постійною для субстратів СУР206 [8, 9].

У літніх пацієнтів існують вікові зміни (Я-адренергічної системи). Старіння асоціюється із зниженням щільності Я-адренорецепторів (особливо Я1-адренорецепторів) та їх чутливості, підвищенням рівня норадреналіну в плазмі і зниженням відповіді цАМФ на стимуляцію Я-адренорецепторів. Цим пояснюється знижена бронходилатаційна відповідь на Я-агоністи у літніх пацієнтів. Зміни зазнає і Я-адренергічна система серця. У літніх пацієнтів вона менш чутлива до Я-

адреноміметиків, що обумовлено зниженням щільності і чутливості рецепторів. Вживання Я-адреноблокаторів як гіпотензивних ЛЗ теж стає менш ефективним [1, 5].

Застосування седативних і гіпотензивних препаратів, анальгетиків і блокаторов Н<sub>2</sub>-рецепторів асоціюється з прогресом когнітивних розладів. Більш виражені нейротропні ефекти холінолітиків, можливо, пов'язані зі зниженням холінергічної активності мозку.

Застосування наркотичних анальгетиків у літніх пацієнтів окрім виражених нейротропних ефектів може викликати розвиток делірії. Вікові зміни фармакодинаміки бензодіазепінів мають важливе клінічне значення із-за зв'язку між прийомом бензодіазепінів і травмами у літніх пацієнтів. Бензодіазепіни викликають у них більш виражений седативний ефект і пригнічення психомоторних функцій, що не залежать від плазмової концентрації і фармакокінетичних параметрів ЛЗ [6].

НЛР у літніх пацієнтів виявляються серйознішими порушеннями, ніж у молодих, але діагностуються набагато рідше. Проте літній вік – не єдиний предиктор НЛР [7, 8, 9]. Слід брати до уваги наявність декількох супутніх захворювань, зміну фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів і поліпрагмазію.

Лікарські засоби, що найбільш часто викликають НЛР у літніх пацієнтів, представлені в табл. 2.

Збільшення з віком числа захворювань призводить до застосування більшої кількості ЛЗ (поліпрагмазії), що вимагає ретельного обліку наслідків їх комбінованого застосування. ЛЗ можуть мати протилежні ефекти (вплив нестероїдних протизапальних засобів і діуретиків на ниркову функцію), адитивні ефекти (нейротропні ефекти бензодіазепінів) або змінювати фармакокінетичні параметри один одного [1, 17, 19].

Наслідки поліпрагмазії можуть включати підвищення ризику НЛР, несприятливі лікарські взаємодії, дублювання терапії, зниження якості життя і невиправдані фінансові витрати.

Таблиця 2

**Лікарські засоби, що найбільш часто викликають небажані лікарські реакції у літніх пацієнтів**

<i>Лікарський засіб</i>	<i>Небажані лікарські реакції</i>	<i>Методи корекції</i>
Бензодіазепіни	Денна сонливість, заторможеність	Зменшення дози тривалодіючих бензодіазепінів, використання короткодіючих бензодіазепінів (лоразепам)
Трициклічні антидепресанти	Сонливість, ортостатична гіпотонія, холінолітичні ефекти	Зменшення дози
Фенотіазини	Екстрапірамідні порушення	Бажано відмовитися від застосування, якщо це можливо
Дігосин	Симптоми інтоксикації із-за низького кліренсу	Зменшення дози
Тетрацикліни	Ниркова недостатність	Використання інших груп антибактеріальних препаратів
Гіпотензивні ЛЗ	Ортостатична гіпотонія	Зменшення дози, дотримання режиму
Пероральні гіпоглікемічні засоби	Нічна гіпоглікемія	Використання препаратів короткої дії
Тироксин	Ішемія міокарда	Корекція дози і/або застосування Я-адреноблокаторів
Барбітурати	Багаточисленні НЛР	Бажано відмовитися від застосування, якщо це можливо
Опіати	Седация, порушення дихання, гіпотонія	Зменшення дози
Варфарин	Кровотеча	Зменшення дози
Нестероїдні протизапальні засоби	Кровотеча з верхніх відділів травного тракту, перфорація виразки, артеріальна гіпертензія	Зменшення дози, застосування селективних препаратів
Блокатори Н <sub>2</sub> -рецепторів	Інтерстиціальний нефрит, гепатит	Бажано відмовитися від застосування, якщо це можливо

Використання великої кількості ЛЗ пов'язане з підвищеним ризиком розвитку НЛР. 10-17 % госпіталізацій літніх пацієнтів пов'язано з НЛР. Близько 73 % НЛР у цій віковій групі пов'язані з призначенням необов'язкових або протипоказаних ЛЗ, а також з лікарськими взаємодіями [2, 3, 6].

Ризик небажаних лікарських взаємодій залежить від кількості ЛЗ, що призначаються. Вживання препаратів, призначених декількома лікарями, істотно підвищує ризик лікарських взаємодій у літніх пацієнтів, а практика призначення ЛЗ одним лікарем – знижує. Поліпрагмація може негативно впливати на якість життя. Було встановлено, що ризик розвитку когнітивних порушень у літніх пацієнтів збільшується в 9 разів при прийомі чотирьох ЛЗ і більше [1, 3, 8].

Важливе місце при лікуванні хворих похилого і старечого віку посідають небажані реакції, які виникають при взаємодії ліків на рівні їх печінкової біотрансформації [1, 18, 20]. З віком падає активність мікросомальних ферментів печінки, знижується їх здатність до індукції, тому при призначенні препаратів-індукторів прискорення метаболізму ліків не відбувається і можуть розвинути побічні ефекти. Особливу небезпеку для цієї групи хворих становить призначення препаратів, які пригнічують активність печінкових ферментів (морфін, пуроміцин, актиноміцин Д, антидепресанти, хлорпромазин). При лікуванні цими препаратами уповільнюється швидкість метаболізму, збільшується вміст у крові прийнятих одночасно з ними ліків, особливо тих, які в значній мірі метаболізуються в печінці (бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретики, дигітоксин), що підвищує ризик виникнення побічних негативних реакцій [4, 6, 8].

У результаті фармакокінетичної взаємодії один препарат змінює всмоктування, розподіл, метаболізм або виведення другого і, внаслідок цього, впливає на вираженість його ефектів. При одночасному призначенні пацієнтам старших вікових груп кількох лікарських

препаратів для прийому всередину необхідно пам'ятати про можливу їх взаємодію вже в травному апараті, що може призвести до зміни їх фармакологічної активності і виникнення небажаних реакцій [1, 9].

Взаємодія кількох лікарських препаратів на стадії ниркового виведення може призвести до значного порушення екскреції одного з них, підвищення його концентрації в плазмі крові і розвитку побічних реакцій. Так, спіронолактон блокує транспортну систему, яка екскретує серцеві глікозиди, що підвищує їх концентрацію в плазмі крові. Система ниркового транспорту фуросеміду блокується індометацином [3, 5].

У фармакодинамічну взаємодію вступають препарати, які впливають на одні й ті ж органи та системи. Цей вид взаємодії дуже поширений, його можна передбачити на основі знання фармакологічних властивостей препарату. Разом з тим, внаслідок складних вікових змін регуляції функцій і метаболізму, у хворих старших вікових груп з боку фармакологічної взаємодії ліків спостерігаються суттєві зміни.

Використання великої кількості ЛЗ пов'язане з підвищеним ризиком розвитку НЛР. 10-17 % госпіталізацій літніх пацієнтів пов'язано з НЛР. Близько 73 % НЛР у цій віковій групі пов'язані з призначенням необов'язкових або протипоказаних ЛЗ, а також із лікарськими взаємодіями [2, 3, 6].

Так, при одночасному прийомі двох і більше лікарських препаратів хворими літнього віку за умов вікової поліморбідності, можливий розвиток медикаментозної взаємодії у вигляді: потенціювання (ефектів або токсичності), антагонізму або виникнення нових ефектів (рідко). Частота небажаних взаємодій помітно зростає зі збільшенням кількості одночасно призначених ліків. Так, якщо при прийомі одного препарату побічні реакції розвивались у 10,8 % хворих, то при одночасному прийомі 2 препаратів – у 14 %, 3 – у 17 %, 4 – у 19 %, 5 – у 22 %, 6 – у 27 % хворих [4, 5, 7].

Літні пацієнти, особливо за наявності у них когнітивних порушень, стають чутливішими до нейротропних ефектів

багатьох ЛЗ. Одночасне призначення серцевих глікозидів і сечогінних засобів салуретичної дії на фоні вікової гіпокаліємії призводить до значної втрати калію, що збільшує токсичність серцевих глікозидів у старечому віці. Відомо, що антагоністи кальцію зменшують негативну іотропну дію бета-адреноблокаторів за рахунок зниження периферійного судинного опору, що дозволяє з успіхом застосовувати їх поєднання при лікуванні ішемічної хвороби серця і гіпертонічної хвороби. Проте у людей похилого віку при одночасному призначенні верапамілу і атенололу збільшується число випадків порушення серцевого ритму. Дія гіпотензивних засобів посилюється при призначенні їх разом із спазмолітичними препаратами (похідні папаверину та інші) [12, 14, 16].

Разом з тим, слід мати на увазі, що у хворих старших вікових груп така комбінація може внаслідок різкого зниження артеріального тиску викликати погіршення мозкового кровообігу і розвиток ішемічного інсульту [1, 3, 8]. З віком збільшується число небажаних реакцій при прийомі бета-адреноблокаторів, тому особливої обережності в геріатричній клініці слід дотримуватися при призначенні їх одночасно з такими лікарськими засобами як клонідин (може викликати тахікардію, стенокардію, головний біль), метилдопа (можливий розвиток постуральної гіпотензії), трициклічні антидепресанти (обумовлюють безсоння, галюцинації), діуретики (спостерігається розлад сну, депресія, запаморочення, бронхоспазм, лівошлуночкова недостатність) [8, 11, 13]. Поєднання бета-адреноблокаторів із цукорзнижуючими препаратами може підсилити дію останніх і призвести до розвитку гіпоглікемічної коми у пацієнтів старших вікових груп (табл. 3).

Дотримування правил призначення ліків і розуміння вікових особливостей їх взаємодії є основними передумовами раціональної фармакотерапії пацієнтів старших вікових груп.

Отже, з урахуванням правил призначення ліків і розуміння вікових особливостей їх взаємодії основними принципами раціональної фармакотерапії пацієнтів похилого віку є:

визначення чітких показань для призначення ЛЗ, оскільки деякі захворювання/стани у літніх пацієнтів не вимагають фармакологічного втручання;

ретельна оцінка ризику, пов'язаного з призначенням ЛЗ і можливими лікарськими взаємодіями, оцінка впливу ЛЗ на функціональні можливості організму і якість життя пацієнта [15, 18];

оцінка здатності пацієнта чітко дотримуватись приписаного режиму прийому ЛЗ. До найбільш поширених причин недотримання режиму фармакотерапії можна віднести неможливість отримати необхідний ЛЗ, у тому числі через причини фінансового характеру, міастенічні порушення, побічні ефекти ЛЗ, труднощі з відкриттям упаковок і проковтуванням пігулок [5, 9].

Самотні літні пацієнти особливо часто не дотримують режим прийому ЛЗ. Вони можуть змінювати дози ЛЗ для зменшення побічних ефектів або для більшої зручності. Наприклад, літні пацієнти з урологічними проблемами уникають прийому діуретиків, коли планують вихід з будинку [6, 11, 15].

Для ретельнішого дотримання режиму фармакотерапії слід прагнути:

обмеження кількості ЛЗ, що призначаються;

введення простих режимів дозування, з одно- або двократним прийомом ЛЗ;

використання спеціальних коробок для розподілу ЛЗ;

корекції режиму дозування ЛЗ. На самому початку лікування ЛЗ призначають у дозах, зменшених приблизно в 2 рази у порівнянні з дозами ЛЗ для хворих середнього віку. Це особливо важливо відносно гіпотензивних і антипсихотичних ЛЗ, оскільки чутливість літніх пацієнтів до них непередбачувана, а несприятливі наслідки передозування можуть бути вельми значними [4, 8]. Доза збільшується поступово до досягнення необхідного ефекту;

ретельного моніторингу фармакотерапії відносно ефективності і безпеки.

Таблиця 3

**Взаємодія деяких груп лікарських засобів, які часто використовуються в геріатричній практиці**

Фармако-терапевтичні групи	Підсилення ефективності	Зниження ефективності	Вплив на інші препарати
Діуретики	Діуретик з іншим механізмом дії (наприклад, фуросемід + гіпотіазит)	Нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди	Підвищення рівня літію. Калійзберігаючі діуретики + інгібітори АПФ: можливі збільшення гіперкаліємії
Бета-адреноблокатори	Для препаратів, які метаболізуються у печінці (циметидин, хінідин)	Нестероїдні протизапальні препарати Відміна клонідину. Препарати, які індукують печінкові ферменти (рифампіцин, фенобарбітал)	Пропранолол, індукуючи печінкові ферменти, підвищує кліренс препаратів з аналогічним метаболізмом. Підвищення і пролонгування дії інсуліну. Порушення провідності і при комбінованому застосуванні з негідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів. Не можна призначати одночасно з нейрореплетиками і транквілізаторами
Інгібітори АПФ	Хлорпромазин Клозепін	Нестероїдні протизапальні препарати Антациди	Може підвищуватися рівень літію. Підсилення гіперкаліємії калійзберігаючих діуретиків
Блокатори кальцієвих каналів	Циметидин, Ранітидин (блокатори кальцієвих каналів, які метаболізуються у печінці)	Препарати, що індукують печінкові ферменти (рифампіцин, фенобарбітал)	Дилтіазем і верапаміл підвищують рівень циклоспорину. Негідропіридинові блокатори кальцієвих каналів підвищують рівень препаратів, які метаболізуються за участю тих самих ферментних систем печінки (дигоксин, хінідин, сульфаніламід, теофілін). Верапаміл викликає зниження рівня літію

### Висновки

Таким чином, літній вік можна назвати некерованим чинником ризику для фармакотерапії, а дози ЛЗ, які зазвичай призначають молодим пацієнтам і людям середнього віку, можуть бути дуже високими для людей похилого віку.

Авторами зазначено, що потреба в медикаментозному лікуванні має бути уважно

оцінена, а кількість препаратів, що одночасно приймаються пацієнтами похилого віку, – максимально зменшена. В більшості випадків оптимальну схему лікування лікар підбирає індивідуально.

Визначено, що немає жодних універсальних правил для призначення ЛЗ, які можна застосувати для всіх пацієнтів літнього віку.

### Література

1. Бабак О. Я. Клінічна фармакологія. Підручник / О. Я. Бабак, О. М. Біловол, І. С. Чекман. - 2-е вид., перероб. та доп. – К. : Медицина, 2010. – 776 с.
2. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Белоусов. - 3-е изд., испр. и доп. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 866 с.
3. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология. Национальное руководство / Ю.Б. Белоусов, В.К. Лепахин, В.Г. Кулес. [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 965 с.
4. Давидович О.В. Клінічна фармакологія з рецептурою: підручник / О.В. Давидович, Н. Я. Давидович. – К.: Здоров'я, 2004. – 282 с.
5. Деримедведь Л.В. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л.В. Деримедведь И.М. Перцев [и др.]. – Х. : Мегаполис, 2001. – 784 с.
6. Грехам-Смит Д.Г. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / Д.Г. Грехам-Смит // Пер. с англ. А. Я. Ивлевой. – М. : Медицина, 2010.

7. Клиническая фармация: уч.-метод. практикум / И. А. Зупанец, И. С. Чекман. – 2-е вид. випр. й доп. – Х. : Золотые страницы, 2010. – 152 с.
8. Клиническая фармакология: учебник / Под ред. О.Я. Бабака, А.Н. Беловола, И.С. Чекмана. – К.: ВСИ «Медицина», 2012. – 728 с.
9. Клінічна фармакологія: Підручник / За ред. О.М. Біловола, І.К. Латогуза, А.Я. Циганенка: У 2-х т. – К.: Здоров'я, 2005.
10. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): Підручник / І.А. Зупанець, В.П. Черних, Т.С. Сахарова та ін.; за ред. В.П. Черних, І. А. Зупанця. – Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
11. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2006. – 640 с.
12. Лікарська взаємодія та безпека ліків: посібник / Л.Л. Давтян, Г.В. Загорій, Ю.В. Вороненко та ін.; за заг. ред. Л.Л. Давтян, Г.В. Загорія, Ю.В. Вороненка, Р.С. Коритнюк, Г.М. Войтенка. – К.: ЧП «Блудчий М.І.», 2011. – 744 с.
13. Машковский М.Д. Лекарственные средства –16-е изд. перераб., исправ. и доп. - М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
14. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: Навч. посібник / За ред. І.М. Перцева. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.
15. Черних В. П. Основи клінічної медицини: симптоми та синдроми і практичній фармації / В. П. Черних, І. А. Зупанець. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 92 с.
16. Leslie C. Principal alterations to drug kinetics and dynamics in the elderly / C. Leslie, P. Scott, F. Caird // Medical Laboratory Science. – 2009. – Vol. 49. – P. 319-325.
17. McLean A. Aging biology and geriatric clinical pharmacology / A. McLean, D.G. Le Couteur // Pharmacol. Rev - 2004. – Vol. 56. – P. 163-184.
18. Mihai R. Pharmacokinetics in the elderly / R. Mihai S.A. Peter // Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. – 2003. – Vol. 17(2). – P. 191-205.
19. Tumheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly D K. Tumheim // Exp. Gerontol., 2003. – Vol. 38. – P. 843-853.
20. Weiret A. / J. Clin. Hypertens // A. Weiret. – 2006. – Vol. 8 (Suppl. A): A102. – P. 232.

*Науковий рецензент доктор фармацевтичних наук, професор Шматенко О.П.*