

© Беловол А.Н.

УДК 616.12-008.64 : 615

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ β -БЛОКАТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Беловол А.Н.

Харьковский национальный медицинский университет

В огляді проведений докладний аналіз рекомендацій Європейського товариства кардіологів, Американської колегії кардіологів і Американської асоціації кардіологів (АСС/АНА) і Асоціації кардіологів України по застосуванню бета-адреноблокаторів у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Відмічено, що призначення бета-адреноблокаторів додатково до стандартної терапії є основою лікування всіх пацієнтів із стабільною ХСН з систолічною дисфункцією лівого шлуночка за відсутності протипоказань. Найважливішою умовою забезпечення безпеки застосування бета-адреноблокаторів при ХСН є дотримання встановленого порядку їх використання.

Ключові слова: β -адреноблокатори, хронічна серцева недостатність, лікування, рекомендації по використанню

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что β -блокаторы (БАБ) оказывают благоприятное влияние на клиническое течение, улучшают функцию левого желудочка (ЛЖ), снижают заболеваемость и смертность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) разной степени тяжести и должны рассматриваться у данной категории больных в качестве стандартного лечения. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) [1] и Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов (АСС/АНА) [2] и Ассоциации кардиологов Украины [3] подчеркивается, что БАБ, являются препаратами 1-ой линии для всех больных (II–IV функционального класса по NYHA) со стабильной ХСН ишемической и неишемической этиологии и снижением фракции выброса ЛЖ, на фоне стандартного лечения, включающего диуретики и ингибиторы АПФ, за исключением тех больных, которым БАБ противопоказаны (степень доказанности А, класс рекомендаций I). Вместе с тем в рекомендациях АСС/АНА [4] БАБ входят в перечень препаратов, назначаемых на стадии А, то есть пациентам не имеющим структурных изменений сердца или симптомов сердечной недостаточности, но с высоким риском развития сердечной недостаточности в связи с наличием факторов риска, таких как ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, влияние кардиотоксических препаратов, чрезмерное употребление алкоголя, хроническая ревматическая болезнь или с наличием в анамнезе кардиомиопатии. Вместе с тем дискуссионным остается вопрос о целесообразности применения БАБ в качестве антигипертензивной терапии [5,6].

Тяжесть декомпенсации, пол, возраст, уровень исходного давления (естественно, если систолическое артериальное давление (АД) исходно больше 90 мм рт.ст.) и исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) не играют самостоятельной роли в определении противопоказаний к назначению БАБ. Хотя эффект от лечения более выражен у больных с исходной тахикардией (более 80 уд/мин) и достаточно высоким АД (систолическое более 100 мм рт. ст.) (степень доказанности В). При обычных клинических ситуациях БАБ должны применяться только дополнительно к ингибиторам АПФ, и у больных, у которых достигнута стабилизация состояния. Важно помнить,

что БАБ не относятся к числу средств «скорой помощи» и не могут выводить больных из состояния декомпенсации и гипергидратации [7]. В редких клинических ситуациях (преобладание выраженной тахикардии при невысоком АД, когда сочетание ингибитора АПФ и БАБ затруднено) можно начать терапию с β 1-адреноблокатора бисопролола с последующим присоединением ингибитора АПФ (степень доказанности В) [8]. Наиболее оправдан такой порядок лечения при низкой исходно фракции выброса ЛЖ <28 % (степень доказанности В). Конечная цель в любом случае - максимально быстрый перевод больных с ХСН на комбинацию ингибитора АПФ плюс БАБ [9].

Все источники рекомендуют применять для лечения больных ХСН один из трех β -адреноблокаторов, доказавших свою эффективность в крупных рандомизированных исследованиях: бисопролол или метопролола сукцинат замедленного высвобождения (SR/XL), которые селективно блокируют β 1-адренорецепторы, или карведилол, который блокирует α 1-, β 1-, β 2-адренорецепторы и имеет свойства антиоксиданта и антипролиферативного средства (степень доказанности А, класс рекомендаций I) [2,10,11]. Следует подчеркнуть, что применение атенолола и метопролола тартрата для лечения больных ХСН противопоказано (степень доказанности А) [12].

Кроме вышеперечисленных трех β -адреноблокаторов, ESC [1] и Ассоциация кардиологов Украины [3] рекомендуют для лечения больных ХСН небиволол (степень доказанности А, класс рекомендаций I). Рекомендации АСС/АНА [2] не включают небиволол в список препаратов, рекомендуемых для лечения ХСН.

Авторы рекомендаций ESC [1] и АСС/АНА [2] обращают внимание, что не проводилось исследований, рассматривающих вопрос, является ли благоприятное влияние карведилола на выживаемость большим, чем влияние метопролола сукцината, при использовании обоих препаратов в целевых дозах. То есть преимущество какого-либо одного из предлагаемых трех БАБ в настоящее время не доказано [10,11]. Авторы российских рекомендаций отмечают, что препаратом выбора при нетяжелом хроническом бронхите у больных ХСН является бисопролол (степень доказанности С), а при сахарном диабете 2-го типа – карведилол, который в отличие от других БАБ улучшает

чувствительность периферических тканей к инсулину (степень доказанности А) [12].

БАБ оказывают у женщин столь же выраженный эффект по снижению смертности, как и у мужчин (мета-анализ исследований CIBIS-II, MERIT-HF, BEST, COPERNICUS, US Carvedilol HF, а также данные исследования CIBIS-III, SENIORS) [13].

Практические рекомендации по использованию β -блокаторов при хронической сердечной недостаточности

Кому показана терапия β -блокаторами?

- Всем пациентам со стабильной ХСН и фракцией выброса ЛЖ $\leq 40\%$.

- При отсутствии противопоказаний (симптоматическая гипотония или брадикардия, бронхиальная астма).

Когда начинать терапию?

- Пациенты должны находиться на терапии ингибиторами АПФ (при отсутствии противопоказаний) или на лечении антагонистами рецепторов ангиотензина II (первый выбор – кандесартан).

- Пациенты должны находиться в относительно стабильном состоянии без внутривенной инотропной поддержки, без признаков выраженных застойных явлений на подобранных дозах диуретиков.

- У стабильных пациентов в стационаре или амбулаторно.

- Анализ терапии. Избегать назначения верапамила, дилтиазема, антиаритмических препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов.

β -блокаторы

- Карведилол, бисопролол, метопролола сукцинат или небиволол [1,3]

Принципы терапии β -блокаторами:

- Лечение БАБ при ХСН должно начинаться осторожно, начиная с 1/8 терапевтической дозы, которая показана в таблице 1 как начальная.

- Дозы увеличиваются медленно (при условии хорошей переносимости терапии не чаще раза в две недели, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении артериального давления – раз в месяц) до достижения оптимальной, указанной как целевая.

- Как и в случае с ингибиторами АПФ, необходимо помнить, что у каждого больного – своя оптимальная дозировка БАБ.

- Большинство пациентов, получающих БАБ, могут начинать лечение и наблюдаться в амбулаторных условиях.

Таблица 1.
Ориентировочная схема титрования БАБ у больных ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ [3]

Препарат	Начальная доза, кратность приема в сут, мг	Ориентировочные суточные дозы на этапах титрования, кратность приема в сут, мг	Целевая доза, кратность приема в сут, мг	Общий период титрования
Бисопролол	1,25 мг × 1 р.	2,5-3,75-5-7,5-10 (в 1 прием)	10 мг × 1 р.	От нескольких нед. до нескольких мес.
Карведилол	3,125 мг × 2 р.	12,5-25-37,5-50* (в 2 приема)	25 мг × 2*	
Метопролола сукцинат CR/XL	12,5 мг × 1 р.	25-50-100-150-200 (в 1 прием)	200 мг × 1 р.	
Небиволол	1,25 мг × 1	2,5-5-7,5-10 (в 1 прием)	10 мг × 1 р.	
* - У некоторых пациентов при адекватной переносимости возможно дальнейшее увеличение суточных доз до 75 мг (37,5×2 р.) та 100 мг (50 мг × 2 р.)				

В начале терапии и в процессе титрования могут развиваться преходящие нарушения: гипотония, брадикардия и / или ухудшение сердечной недостаточности, что требует своевременного их выявления и устранения. С этой целью целесообразно придерживаться следующей тактики:

- контроль за симптомами сердечной недостаточности, признаками застоя жидкости, уровнем АД, ЧСС;

- при нарастании симптомов сердечной недостаточности в первую очередь следует увеличивать дозу диуретиков и (если возможно) ингибиторов АПФ;

- при неэффективности этой меры – временное снижение дозы БАБ. После стабилизации состояния терапия БАБ возобновляется, вновь начиная со стартовой дозы;

- при развитии гипотонии следует уменьшить дозу вазодилататоров; только при неэффективности этой меры показано временное снижение дозы БАБ (до стабилизации АД);

- при возникновении брадикардии следует уменьшить дозу или прекратить прием препаратов, урежающих ЧСС; при необходимости возможно временное снижение дозы БАБ либо их полная отмена в случае крайней необходимости;

- по достижении стабильного состояния всегда старайтесь возобновить лечение и / или продолжить титрование дозы БАБ.

Если при декомпенсации ХСН пациент нуждается в инотропной поддержке, то средством выбора следует считать сенситизаторы кальция (левосимендан), поскольку их гемодинамические эффекты не зависят от степени блокады β -адренорецепторов.

В случаях обострения ХСН на фоне длительного приема БАБ, следует попытаться оптимизировать другую терапию (диуретики, ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды), снизить дозу БАБ, избегая его полной отмены. Отмена БАБ может приводить к ухудшению течения ХСН, поэтому должна производиться лишь при невозможности продолжить лечение, по принципам указанным выше [14]. После стабилизации состояния, лечение БАБ должно быть возобновлено, начиная с меньших доз [15].

Побочные эффекты БАБ

В рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирована в целом хорошая переносимость БАБ при ХСН (табл.2). Побочные эффекты при лечении БАБ были связаны с блокадой адренергических рецепторов и включали головокружение, брадикардию и гипотензию. Головокружение чаще возникало на начальном этапе терапии и в период коррекции доз и обычно исчезало спонтанно или после адаптации сопутствующей терапии.

Таблиця 2.
Частота побочних ефектів β-адреноблокаторів [16]

Побочний ефект	Група	Інше дослідження			
		US Carvedilol	CIBIS-II	MERIT-HF	COPERNICUS
Депресія, %	ББ	0,3	0	0,05	нд
	Плацебо	0,3	0,8	нд	нд
Усталість, %	ББ	23,9	6,6	1,0	нд
	Плацебо	22,4	1,5	0,7	нд
Головокруження, %	ББ	32,4	2,9	1,8	23,1
	Плацебо	19,2	3,8	1,0	16,8
Брадикардія, %	ББ	8,8	0,4	1,5	11,8
	Плацебо	0,9	0	0,4	3,2
Ухудшення СН, %	ББ	16,0	12,0	3,9	28,1
	Плацебо	21,0	18,0	5,8	33,6

Сокращения: ББ – β-адреноблокатор; нд - нет данных.

При розвитку побочних ефектів рекомендується [1]:

- В случае появления артериальной гипотензии необходимо снизить дозировку других гипотензивных препаратов (кроме ингибиторов АПФ / антагонистов АТ₁-рецепторов), например диуретиков и нитратов. Бессимптомная гипотензия не требует вмешательства.

- При ухудшении течения ХСН – следует увеличить дозу диуретиков (зачастую временно) и по возможности продолжить терапию БАБ (при необходимости – в более низкой дозировке).

- Выраженная брадикардия – необходимо провести электрокардиографию (или постоянное наблюдение в амбулаторных условиях) для исключения блокады. Прекратить прием сердечных гликозидов. Дозировка БАБ должна быть уменьшена или отменена.

Противопоказания к назначению БАБ при ХСН:

- Бронхиальная астма и тяжелая патология бронхов

- Симптомная гипотония

- Синусовая брадикардия (< 50 уд/мин)

- Нарушения проводимости: атриовентрикулярные блокады II и III степени, синдром слабости синусового узла (при отсутствии постоянного кардиостимулятора),

- Тяжелый облитерирующий эндартериит.

Наличие хронического бронхита, осложняющего течение ХСН, не является абсолютным противопоказанием к назначению БАБ. Во всех случаях необходимо сделать попытку к их назначению, начиная с малых доз и придерживаясь медленного титрования. Лишь при обострении симптомов бронхообструкции на фоне лечения БАБ от их применения придется отказаться. Средством выбора в такой ситуации является использование высокоселективного β₁-блокатора бисопролола [17].

Общепринятого критерия «порогового» уровня систолического АД, при котором БАБ не назначают или отменяют, не существует [18]. Так, в исследовании COMET [19] при ХСН III-IV функционального класса по NYHA критерием исключения было систолическое АД в покое < 85 мм рт.ст. В итальянском наблюдательном исследовании BRING-UP [20] «в реальной жизни» БАБ не назначали при систолическом АД ≤ 90 мм рт.ст., что отмечено у 9% больных ХСН.

При этом следует отметить факт отсутствия существенного влияния терапии БАБ на уровень АД у больных с ХСН [18]. По данным офисных измерений си-

столеческого АД в ходе лечения БАБ в крупных исследованиях, у больных с ХСН оно или совсем не изменялось, или снижалось на 1-3 мм рт.ст. Так, в исследовании MERIT-HF [13] снижение систолического АД в группе метопролола составило в среднем 2 мм рт.ст., а в группе плацебо – 3-5 мм рт.ст. При этом артериальная гипотензия была причиной отмены лечения у 0,7% больных, получавших метопролол, и у 0,2% больных группы плацебо. В исследовании COMET [21] снижение систолического АД составило в группе карведилола 3,8 мм рт.ст., а в группе метопролола – 2 мм рт.ст. По данным итальянского наблюдательного исследования BRING-UP [20], вследствие артериальной гипотензии БАБ были отменены у 3% больных с ХСН, причем с такой же частотой они были отменены по желанию больных.

При исходной склонности к брадикардии или ее развитии в начале титрования БАБ необходимо рассмотреть возможность синдрома слабости синусового узла для своевременной имплантации электрокардиостимулятора, что позволит проводить терапию БАБ [18]. Абсолютная величина снижения ЧСС при лечении БАБ, по данным крупных многоцентровых исследований CIBIS II [22], MERIT-HF [13], COMET [21] и др. составляет 10-14 в 1 минуту.

При сочетании ХСН и сахарного диабета 2 типа назначение БАБ абсолютно показано. Все положительные свойства препаратов этого класса полностью сохраняются. Препаратом выбора в таких ситуациях является карведилол, который в отличие от всех других БАБ даже улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину (степень доказанности А) [23].

Лекарственные взаимодействия.

БАБ совместимы с большинством лекарственных средств, используемых в кардиологии. Вместе с тем описаны как фармакокинетические, так и фармакодинамические взаимодействия между БАБ и другими лекарственными средствами [24]. Всасывание БАБ уменьшается на фоне приема холестирамина, солей алюминия. Фенитоин, рифампицин, фенорбарбитал и родственные им препараты, алкоголь, а также вещества табачного дыма вызывают индукцию печеночных ферментов, что может привести к снижению сыровоточных концентраций β-адреноблокаторов с преимущественно печеночной элиминацией. Сбалансированный клиренс бисопролола обуславливает его большую безопасность при сопутствующих нарушениях функции печени и почек и низкую вероятность

взаимодействия препарата с другими лекарственными препаратами (циметидином, хлорпромазином, барбитуратами, фенитоином, рифампицином и др.) [25].

Гидралазин повышает биодоступность пропранолола и метопролола, снижая печеночный кровоток. В свою очередь, БАБ могут снижать клиренс лидокаина.

Следует отметить взаимное усиление влияний на проводящую систему сердца БАБ и антагонистов кальция (верапамил, дилтиазем), или различных антиаритмических препаратов. Среди клинически значимых лекарственных взаимодействий карведилола при ХСН следует отметить повышение (на 14-16 %) концентраций дигоксина в плазме крови, в связи с чем пациентам, получающим этот сердечный гликозид, в момент назначения карведилола, коррекции его дозы или отмены рекомендуется более тщательный мониторинг концентраций дигоксина в крови [26].

Наблюдаются аддитивные эффекты на артериальное давление между БАБ и другими антигипертензивными средствами

Таким образом, назначение БАБ в сочетании со стандартной терапией является основой лечения всех пациентов со стабильной ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ при отсутствии противопоказаний. Важнейшим условием обеспечения безопасности применения БАБ при ХСН является соблюдение установленного порядка их использования.

Литература

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / Task Force Members, K.Dickstein, A.Cohen-Solal, G. Filippatos et al. // *Eur. Heart J.*- 2008.- Vol. 29(19).- P.2388-2442
2. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation / M.Jessup, W T.Abraham, D E.Casey et al.// *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2009.- Vol. 53(15).- P.1343 - 1382.
3. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих / Л.Г.Воронков, К.М.Амосова, А.Е. Баррій та ін. // Київ.- 2009.- С.4-22.
4. Rheumatoid disease and the heart: from epidemiology to echocardiography / G.S.Bhatia, M.D.Sosin, K.A.Grindulis et al. // *Expert Opin. Investig. Drugs.*- 2005.- Vol.14(1).- P.65-76 .
5. Ventura H.O. Benefits of inpatient initiation of β -blockers // *Am. Heart J.*- 2004.- Vol.148(6).- P.944-950
6. Pedersen M.E., Cockcroft J.R. The vasodilatory beta-blockers /H.O.Ventura // *Curr. Hypertens. Rep.* -2007.- Vol.9(4).- P.269-277
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / Ю.Н.Беленков, Ю.А.Васюк, А.С. Галявич и др. // *Сердечная недостаточность.*- 2010.- Т.11.- №1.- С.3-62.
8. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus enalapril in the treatment of patients with mild to moderate chronic heart failure. Data from the CIBIS III Trial / D.Dobre, D.J.van Veldhuisen, M.A.Goulder et al. // *Cardiovasc. Drugs. Ther.*- 2008.- Vol.22.- P.399-405.
9. Эналаприл против Карведилола. Соавнительное рандомизированное исследование у больных с хронической сердечной недостаточностью (ЭКСТАЗ) / Ю.Н.Беленков, В.Ю.Мареев, А.А.Скворцов и др. // *Сердечная недостаточность.*- 2001.- №2 (2).- С.84-91.
10. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 / K.Dickstein, A.Cohen-Solal, G.Filippatos et al. // *Eur. Heart J.*- 2008.- Vol29.- P.2388-2442.
11. Krum H. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005)./ H. Krum // *Eur. Heart J.* - 2005.- Vol. 26.- P.2472.
12. Klapholz M. β -blocker use for the stages of heart failure // *Mayo Clin. Proc.*- 2009.- Vol. 84 (8).-P. 718-729.
13. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure. Analysis of the experience in Metoprolol Extended-release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF) / J.K.Ghali, I.L.Pina, S.S.Gottlieb et al. // *Circulation.*- 2002.- Vol. 105.- P.1585-1591.
14. Long-term beta blockade in dilated cardiomyopathy: effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol / F.Waagsrein, K.Caidahl, I.Wallentin et al. // *Circulation.*- 1989.- Vol.- 80 (3).- P.551-563.
15. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic / W.A.Gattis, C.M.O'Connor, J.D.Leimberger et al. // *Am J Cardiol.* - 2003.- Vol.91 (2).- P.169-174.
16. Gheorghade M. Beta-blockers in chronic heart failure / M.Gheorghade, W.Colucci, K.Swedberg // *Circulation.*- 2003.- Vol.107.- P.1570-1575.
17. Long-term treatment of angina pectoris with bisoprolol or atenolol in patients with chronic obstructive bronchitis: a randomized, double-blind crossover study / P.Dorow, S.Thalhofer, H.Bethge et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*- 1990.- Vol.16 Suppl.5.- P.S36-S44.
18. Амосова Е.Н. Роль β -адреноблокаторов в современном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.Н.Амосова // *Therapia. Укр. Медич. Вісник.*- www.Therapia.com.ua
19. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET / W.J.Remme, C.Torp-Pedersen, J.G.Cleland et al. // *J Am Coll Cardiol.* -2007. – Vol.49(9).- P.963-971
20. Funk-Bretano C. Beta-blockade in CHF: from contraindication to indication / C. Funk-Bretano // *Eur. Heart J.*- 2006.- Vol.8.- Suppl.C.- P.19-27.
21. COMET Investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) / C.Torp-Pedersen, M.Metra, A.Charlesworth et al. // *Heart.*- 2007.- Vol.93(8).- P.968-973
22. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial / CIBIS II Investigators and Committees. // *Lancet.*- 1999.- Vol.353.- P.9-13.
23. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes / G.L.Bakris, V.Fonseca, R.E.Katholi et al. // *Hypertension.*- 2005.- Vol.46 (6)- P.1309-1315.
24. Blaufarb I. Beta-blockers: drug interactions of clinical significance / I.Blaufarb, T.M.Pfeifer, W.H.Frishman // *Drug Safety.*- 1995.-Vol.13.-P.359-370.
25. Преимущества комбинированной терапии гипертонической болезни: свободные и фиксированные комбинации ингибитора АПФ и диуретика / Д.В.Преображенский, Т.М.Стеценко, Е.В.Тарыкина и др. // *Consilium Medicum.*- 2006.- Т.8.-N 5.
26. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н.Беленков, В.Ю.Мареев, Ф.Т.Агеев / М.:ГЭОТАР.- Медиа, 2006.- 432 с.

Summary

PRINCIPLES OF β -BLOCKERS PRESCRIPTION BY CHRONIC HEART FAILURE

A.N.Bilovol

Key words: beta-blocking agents, chronic heart failure, treatment, guidelines

In the review the detailed analysis of recommendations of the European society of cardiologists, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACC/AHA) and Association of cardiologists of Ukraine on beta-blocking agents in heart failure (HF) is considered. It is marked, that the use beta-blocking agents in combination to standard therapy is a basis of treatment of all patients with stable HF with systolic dysfunction left ventricular at the absence of contraindications. The major condition of beta-blocking treatment safety in HF is observance of the established order of its use.

Kharkov national medical university

Матеріал надійшов до редакції 10.12.2011 р.