

Серцево-судинні розлади в новонароджених у неонатальний період: діагностика та корекція



Особливе місце серед етіопатологічних чинників посідає тканинна гіпоксія, що виникає також і внаслідок порушення процесів біологічного окислення, ключові етапи якого відбуваються в мітохондріях [1]. L-карнітин є кофактором, необхідним для перетворення вільних довголанцюгових жирних кислот на ацилкарнітин, а також для їх подальшого транспортування в мітохондріальний матрикс, де вони піддаються бета-окисленню для виробництва клітинної енергії, збільшуючи енергетичний потенціал мітохондрій [2]. Дефіцит карнітину може призвести до розвитку кардіоміопатії, серцевої недостатності, енцефалопатії, гепатомегалії, порушення росту й розвитку в дітей раннього віку, а також нервово-м'язових розладів [10].

У практику неонатолога препарати L-карнітину увійшли нещодавно. Так, результати досліджень учених свідчать про те, що використання L-карнітину в недоношених новонароджених з респіраторними розладами підвищує рівень карнітину, тим самим зменшуючи тривалість механічної вентиляції [6]. Доведено, що застосування L-карнітину може запобігти деяким випадкам раптової смерті, апное та нерегулярного дихання разом з біохімічними дефектами та порушенням бета-окислення [7]. Існує досвід застосування препаратів L-карнітину для корекції транзиторної постгіпоксичної кардіопатії [8, 15], у тому числі у передчасно народжених дітей [16, 17], дітей з малою масою тіла при народженні, із затримкою внутрішньоутробного розвитку та непрямою гіпербілірубінемією [8]. У літературі є дані про користь застосування препаратів L-карнітину в дітей раннього віку та підлітків, які часто страждають на гострі респіраторні інфекції при ідіопатичних та мітохондріальних кардіоміопатіях [9]. Опубліковано дані щодо позитивного ефекту від тривалого вживання L-карнітину в пацієнтів із вторинними кардіоміопатіями [13]. І.Л. Брін та співавт. (2004) провели багаторічне дослідження клініко-функціональних показників розвитку 170 дітей різного віку (від перших місяців життя до 18 років з катамнезом від 6 міс до 2 років) з перинатальним неблагополуччям в анамнезі та різними наслідками ураження нервової системи. При додаванні L-карнітину до комплексної загальноприйнятої терапії було отримано позитивний ефект у різних сферах нервово-психічного реагування за рахунок поліпшення нейродинамічних процесів [10].

У сучасних умовах одним з актуальних завдань перинатальної кардіології є розробка методів корекції транзиторної

ішемії міокарда в новонароджених. Сутністю такої терапії, спрямованої на зменшення зони дистрофічних змін у скорочувальному міокарді і провідній системі серця, є запобігання подальшим порушенням стану серцево-судинної системи (ССС), у тому числі серцевим аритміям [14]. Це вимагає від неонатолога та дитячого кардіолога пошуку ефективних і безпечних лікарських препаратів, які повинні відповідати стандартам перинатальної фармакотерапії. Існують клінічні дослідження з достовірним позитивним ефектом від використання кардіометаболічних препаратів, але, з точки зору сучасної доказової медицини, вони не відповідають критеріям через відсутність подвійних сліпих рандомізованих досліджень із включенням достатньої кількості хворих відповідної вікової категорії та тривалим періодом спостереження. У зв'язку з недостатністю інформації про проведення досліджень з використанням та оцінкою ефективності препаратів L-карнітину в неонатологічній практиці нами була зроблена спроба накопичення власного практичного досвіду впливу препарату L-карнітину Агвантар на функціональний стан ССС новонароджених у ранній неонатальний період.

Метою проведеного нами дослідження була оцінка функціональних та структурних змін ССС новонароджених із серцево-судинними розладами в ранній неонатальний період та визначення критеріїв ефективності застосування препарату Агвантар. Було обстежено 90 новонароджених, з них 1 група – 30 малюків із серцево-судинними розладами, які отримували препарат L-карнітину (Агвантар) по 0,5 мл 2 р/добу (відповідно до інструкції), 2 група – 30 дітей із серцево-судинними розладами, яким проводилась терапія основного захворювання, та 3 група (контрольна) – 30 здорових доношених новонароджених, в яких внутрішньоутробний розвиток та ранній неонатальний період проходили без соматичних і неврологічних ускладнень для встановлення нормального типу центральної гемодинаміки. Вивчалися дані акушерського анамнезу, фізикального та інструментального (доплерокардіографія, електрокардіографія – ЕКГ, холтеровське моніторування – ХМ – ЕКГ) обстежень. До еукінетичного варіанту гемодинаміки відносили значення систолічного індексу (СІ) 3,3–4,4 л/хв·м² [19]. Ультразвукове дослідження серця проводили на момент реєстрації патологічних ознак з боку ССС та через 7–10 діб після встановлення діагнозу та/або призначення препарату Агвантар.

Структура захворювань у обстежених дітей була такою: асфіксія під час пологів у 8,3%, що стала причиною розвитку транзиторної постгіпоксичної кардіопатії; гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи у 30% (p<0,05) дітей; діабетична кардіоміопатія у 10%; вроджені вади серця у 6,7%; респіраторний дистрес-синдром у 11,6%; синдром затримки внутрішньоутробного розвитку у 5% пацієнтів; множинні вроджені вади розвитку встановлені у двох новонароджених.

Під час клінічного обстеження у всіх пацієнтів (за винятком групи контролю) були виявлені симптоми, що свідчили про порушення діяльності ССС та стали показаннями для обстеження новонароджених за кардіологічною програмою. Так, систолічний шум на верхівці серця та в точці проекції тристулкового клапана вислуховувався у 36,7%, систолічний або систоло-діастолічний шум у точці проекції клапана легеневої артерії – у 21,7% передчасно народжених дітей, що було обумовлено функціонуванням відкритої артеріальної протоки, у 6,7% – систолічний шум у 3–4 міжребер'ї та у проекції клапана легеневої артерії на тлі вродженої вади серця (дефект міжшлуночкової перегородки), глухість серцевих тонів – у 5%, порушення ритму серця – у 28,3%, периоральний ціаноз – у 11,7% обстежених, у 18,3% – нестабільні показники насичення крові киснем.

У структурі порушень ритму серця зареєстрована синусова брадикардія у 6,6% дітей, у 10% – екстрасистолія, частіше поодинокі монотонна передсердна, у двох дітей – за типом квадригемінії. У 15% пацієнтів зафіксована синусова тахікардія; в одного новонародженого зареєстровано синдром подовженого інтервалу QT. В однієї дитини швидкоплинна АВ-блокада I ступеня. У 11,7% пацієнтів визначалося порушення внутрішньошлуночкової провідності у вигляді неповної блокади правої ніжки пучка Гіса.

Протягом спостереження стан дітей залишався стабільним, проведення антиаритмічної терапії пацієнти не потребували. У віці 6,2±2,9 доби у 83,3% (p<0,05) дітей зареєстрована нормалізація серцевого ритму.

Транзиторна постгіпоксична кардіопатія діагностована у 8,3% новонароджених. До ЕКГ-критеріїв транзиторної ішемії міокарда було віднесено: деформації шлуночкового комплексу QRS, порушення внутрішньошлуночкової провідності, поодинокі суправентрикулярні екстрасистоли, відхилення сегмента ST від ізолінії більш ніж на 1,5 мм у прекардіальних відведеннях, ізоелектричні або інвертовані зубці T.

Порушення процесів реполяризації шлуночків серця мало місце у 25% новонароджених, з них на тлі наявності вроджених вад серця та супутньої соматичної патології – у 6,7%.

При ЕКГ-обстеженні новонароджених з діабетичною кардіоміопатією у 50% (p<0,05) дітей виявлені порушення процесів реполяризації міокарда лівого шлуночка, що стало підставою для проведення ХМ ЕКГ.

ХМ ЕКГ проведено 16 новонародженим. Середній час реєстрації ХМ ЕКГ склав 20,2±2,4 год. Середньодобова частота серцевих скорочень становила 143,9 за хвилину з максимальним значенням 240 уд./хв. Порушення серцевого ритму в новонароджених мали таку структуру: передсердна екстрасистолія (ЕС) у вигляді ізольованих комплексів – у 6 дітей, передсердна ЕС за типом квадригемінії – у двох дітей, блокована передсердна ЕС – в одного новонародженого, подовження інтервалу QT – в однієї дитини, в якій коригований QTc становив 477 мс. Параметри варіабельності серцевого ритму новонароджених характеризувалися високим рівнем активності симпатикотонічної регуляції.

У 36,7% дітей I групи був встановлений гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки (СІ 2,336±0,334 л/хв·м², p<0,05 порівняно з контрольною групою), їм було притаманне відносно невіргодічне збільшення лінійних розмірів правих камер (діастолічна дисфункція правого шлуночка 12,3±0,4 мм, тиск у правому передсерді 11,4±1,5 мм, p<0,05) та легеневої артерії (легенева артерія 8,4±1,1 мм, p<0,05). У 16,7% новонароджених мала місце тенденція до зниження скоротливої здатності міокарду (фракція викиду – ФВ – 62,3±0,6%). Порушення діастолічної функції лівого шлуночка за типом уповільненої релаксації відмічено у 56,7% пацієнтів (p<0,05), співвідношення Е/А 0,96±0,01.

У 2 групі гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки зареєстрований у 26,7% доношених дітей, у 10% передчасно народжених дітей (30–33 тиж гестації) з клінічними ознаками респіраторних розладів (СІ 2,486±0,324 л/хв·м², p<0,05 порівняно з контрольною групою) та зниженням скоротливої здатності міокарду (ФВ 60,3±0,1%, p<0,05), що супроводжувалося порушенням діастолічної функції лівого шлуночка за типом уповільненої релаксації (Е/А 0,94±0,01).

Показаннями для призначення L-карнітину (Агвантар) були порушення ритму серця та процесів реполяризації, гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки, тенденція до зниження скоротливої здатності міокарда, діастолічна дисфункція шлуночків серця з метою поліпшення та стимуляції метаболічних процесів у міокарді. Оцінку ефективності проводили через 7–10 діб від початку терапії з оцінкою типу центральної гемодинаміки, ФВ, діастолічної функції шлуночків, ритму серця та процесів реполяризації.

В обох групах новонароджених на тлі проведеного лікування відзначена позитивна динаміка клінічних симптомів: відновлення звучності серцевих тонів, нормалізація серцевого ритму, зменшення периорального ціанозу шкіри та поліпшення показників сатурації. У 1 групі новонароджених, які отримували препарат Агвантар, нормалізація серцевого ритму та поліпшення процесів реполяризації шлуночків серця зареєстровані на 4–6 добу після призначення препарату; синусова тахікардія спостерігалася в 1,4 раза рідше, ніж у другій групі. Частота реєстрації інших порушень ритму (брадиаритмія, передсердна екстрасистолія) у 1 групі на тлі лікування зменшувалася на 4–5 добу після призначення препарату, тоді як у другій – у кінці першого та на початку другого тижня лікування основного захворювання.

У 93,3% (p<0,05) пацієнтів I групи наприкінці першого тижня лікування відзначалося поліпшення скоротливої здатності міокарда (ФВ 68,3±3%, p<0,05) (рис. 1) та нормалізація діастолічної функції лівого шлуночка (Е/А 1,11±0,09) (рис. 2).

Препарат чинив позитивний терапевтичний ефект на тип центральної гемодинаміки: у всіх пацієнтів I групи,

АГВАНТАР

розчин 200 мг L-карнітину в 1 мл

ПОТУЖНИЙ МІТОХОНДРІАЛЬНИЙ ЕНЕРГОМЕДІАТОР

- **Покращує прогноз при кардіопатіях***
- **Стабілізує мембрани мітохондрій**
- **Регулює утворення кетонівих тіл**

* Дослідження Winter SC et al., Pediatrics June 1, 2000, vol. 105, N 6, p. 1260-1270

Рекомендований дітям з 1-20 дня життя

Вироблено: «Шанель Медікал, Лаурті, Ко, Гелльє», Ірландія.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Інформація подана у скороченому вигляді. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Фармакологічний діючий. Амінокислоти та їх похідні. Код АТС А16А А01. Левокарнітин є головним кофактором обміну жирних кислот у серці, печінці та скелетних м'язах. Вигран роль основного переносника довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії, де відбувається бета-окиснення до ацетил-КоА з наступним утворенням АТФ. Сприяє виведенню з клітинних мембран і токсичних речовин. Зменшує симптоми фізичної і психічної перенапруженості, знімає набряк, гепато- та кардіопротекторну дію, сприяє зменшенню шкідливої м'язової та облімованої ішемічної зони, зменшує вміст у крові холестерину, сприяє поліпшенню мікроциркуляції, підвищує концентрацію узагалі. Протиположання. Порушення функції печінки. Побічні ефекти. Іншими ризиками індивідуальної непереносимості можуть бути: алергічні реакції, діастолічний розлад, біль у епігастричній ділянці, нудота. Списані випадки судинних нападів у пацієнтів як з попередньо судинною активністю, так і без неї. У пацієнтів з попередньо судинною активністю підвищується частота та або тривалість судинних нападів. P. L. 0023 Україна UAN 115540101 від 09.09.2011. Eresel-Фарма Україна, www.eresel.com.ua

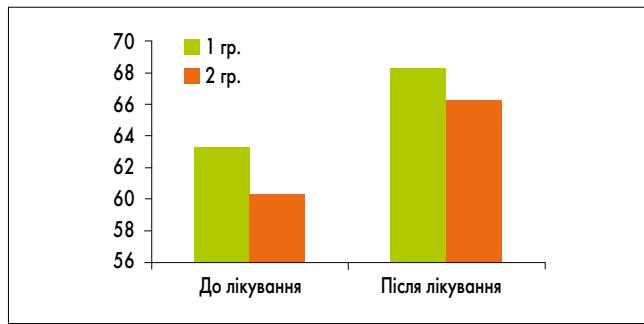


Рис. 1. Показники ФВ (%) лівого шлуночка до та після лікування

які мали гіпокінетичний тип, визначалася його трансформація в нормокінетичний ($3,312 \pm 0,898$ л/хв \times м 2 , $p < 0,05$) (рис. 3).

У більшості пацієнтів 2 групи на тлі лікування основного захворювання поліпшилася скоротлива здатність міокарда (ФВ $66,3 \pm 2,2\%$, $p < 0,05$) та серцевий індекс (СІ $3,301 \pm 0,351$ л/хв \times м 2), а також нормалізувалися показники діастолічної функції лівого шлуночка (Е/А $1,09 \pm 0,04$). Однак у 16,7% дітей суттєвої динаміки показників систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка не визначено.

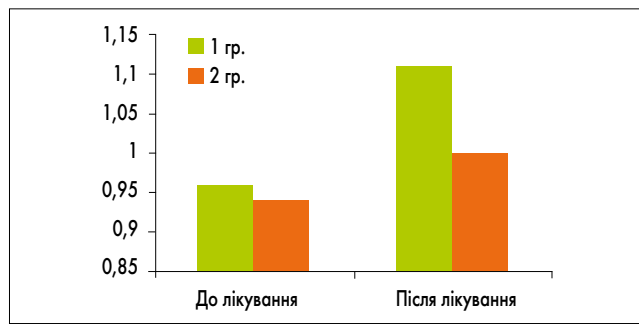
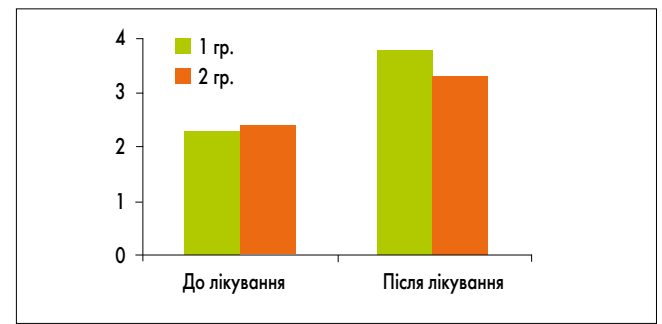


Рис. 2. Е/А (ум. од.) лівого шлуночка у новонароджених до та після лікування

За нашими спостереженнями, зворотний розвиток патологічних симптомів захворювання в новонароджених на тлі лікування препаратом Агвантар настав на $2,3 \pm 1,4$ доби раніше, ніж у групі пацієнтів, які препарат не отримували.

Необхідно відзначити хорошу переносимість препарату у всіх пацієнтів, відсутність побічних ефектів і небажаних реакцій, простоту і зручність у застосуванні.

З урахуванням викладеного та спираючись на власний накопичений терапевтичний досвід, можна сказати, що спектр вірогідності позитивного впливу

Рис. 3. Показники СІ (л/хв \times м 2) у новонароджених до та після лікування

препарату L-карнітину на ССС перебуває на рівні доказовості IV (узгоджена думка експертів), ступінь рекомендацій С, тобто більша частина доказів і думок спеціалістів свідчать про ефективність цього виду лікування за відсутності клінічних досліджень належної якості [20]. Тому необхідні подальші дослідження для поглибленого детального вивчення терапевтичного ефекту препаратів L-карнітину на ССС у дитячій популяції.

Список літератури знаходиться в редакції.

3

ДАЙДЖЕСТ

ПЕДІАТРІЯ

Асоціація между гестаційним віком і станом когнітивних функцій в старшому віці

В наші часи відомо, що у дітей, народжених на терміні гестації < 32 тижнів, спостерігається підвищений ризик когнітивних порушень в старшому віці порівняно з доношеними немовлятами (39-41 тижнів). Однак неясно, наскільки цей ризик у дітей, народжених на світ в терміни гестації 32-33 тижнів, 34-36 тижнів і 37-38 тижнів. Учені з Великої Британії вивчили взаємозв'язок між гестаційним віком і когнітивними результатами, а також станом речових функцій у дітей в віці 3-11 років. Когнітивні функції, зокрема, просторові кратковременна пам'ять, були оцінені за допомогою спеціальних нейропсихологічних тестів у 11395 дітей, речеві можливості – у 11889 дітей. Кожну гестаційну групу порівнювали з групою доношених дітей. Аналіз отриманих результатів показав, що у глибоко недоношених дітей, і дітей, народжених на терміні гестації 32-33 тижнів, спостерігалися достовірно нижчі показники кратковременної пам'яті, ніж у доношених дітей. Не спостерігалися значимі зв'язки між появою на світ на терміні гестації 34-38 тижнів і станом кратковременної пам'яті, а також між гестаційним віком недоношених дітей і їх речевими функціями на момент досягнення 11-річного віку, незважаючи на наявність затримок речевого розвитку в більш ранньому віці.

A. Fitzpatrick et al., *Pediatrics*. 2016 Dec; 138 (6). Epub 2016 Nov 3.

Порушення сну у дітей, які мають проблеми в навчанні

Педіатри з Сінгапура провели цікаве дослідження, в ході якого вивчили особливості сну і його порушення у дітей, котрі стикаються з проблемами в навчанні. З допомогою спеціального валидованого скринингового опросника (Children's Sleep Habits Questionnaire, CSHQ), включаючого 54 питання і призначеного для виявлення порушень сну, вони провели анкетування батьків 200 дітей з проблемами в навчанні і 372 дітей з нейротипичним розвитком. Середній вік дітей в вибірці становив 4,2 роки (діапазон – від 2 до 6 років). Довготривалість сну була аналогічною в обох групах. Значимі відмінності між дітьми з проблемами в навчанні і дітьми без таких були виявлені за показниками, що оцінюють порушення дихання в сні. В групі дітей, які мають проблеми з навчанням, у 36,5% спостерігалися храп (в порівнянні з 26,6% дітей з контрольної групи), у 30,5% – шумне дихання в сні (в порівнянні з 18,8% з контрольної групи), у 9% – епізоди затрудненого дихання частіше 2 рази в тиждень (в порівнянні з 4,6% дітей з контрольної групи). Також було відзначено, що для дітей з проблемами в навчанні характерні пробудження в більш роздрізаному настрої ($p = 0,01$) і більш виражені труднощі з своєчасним вставанням з постелі ($p < 0,001$). Крім того, їм довелося довше очікувати пробудження ($p < 0,001$), однак при цьому вони рідше спостерігали сонливість в денне час ($p = 0,009$). В цілому в групі, що має проблеми з навчанням, 15% батьків повідомляли про наявність

у дітей порушень сну в порівнянні з 9% батьків дітей з контрольної групи. Таким чином, як зазначають автори дослідження, домінуючими порушеннями сну у дітей з проблемами в навчанні є порушення дихання в сні і утримання сонливості.

R. Aishworiya et al., *Ann Acad Med Singapore*. 2016 Nov; 45 (11): 507-512.

Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту у дітей: результати рандомізованого контрольованого дослідження

Алергічним ринокон'юнктивітом (АРК) страждає близько 12% дітей. В наші часи основними засобами фармакотерапії даного захворювання є інтраназальні кортикостероїди (ИНКС), які застосовують щодня або за потребою, і пероральні антигістамінні препарати. Однак поки точно не встановлено, які препарати забезпечують найбільш значуще зменшення клінічної симптоматики. Учені з Нідерландів провели просте сліпе рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, в ході якого намагалися встановити, яка стратегія симптоматичного лікування АРК у дітей є оптимальною: щоденне застосування ИНКС або за потребою, або пероральний прийом антигістамінних препаратів за потребою. В нього було включено 150 дітей в віці 6-18 років з АРК. Впродовж 3 місяців сезону пиління вони отримували щоденну терапію ИНКС (флутиказон пропіонат), ИНКС за потребою (флутиказон пропіонат) або левосетиризин за потребою. Щоденно пацієнти заповнювали онлайн-додаток, в якому оцінювали вираженість назальних і офтальмологічних симптомів.

Як показав аналіз отриманих результатів, частота днів, в які у дітей не спостерігалися клінічні симптоми АРК, була вищою в групі, що отримувала ИНКС за потребою (30%) в порівнянні з щоденним застосуванням ИНКС (22%). В групі, що отримувала пероральний антигістамінний препарат за потребою, цей показник становив 15%. Однак статистичний аналіз не підтвердив достовірності цих відмінностей між цими трьома групами. Пацієнти в групі застосування ИНКС за потребою використовували в середньому на 61% менше флутиказону, ніж пацієнти, які застосовували ИНКС щоденно впродовж досліджуваного періоду ($p < 0,0001$). Таким чином, як зазначають автори, ні одна з вивчених стратегій симптоматичного лікування АРК у дітей не має значущої переваги в плані ефективності усунення клінічних проявів захворювання. Однак стратегія застосування ИНКС за потребою характеризується такою перевагою, як зменшення обсягу вжиття цих гормональних препаратів, що закономірно призводить до зменшення витрат на лікування.

J.B. Wartna et al., *Allergy*. 2016 Oct 3. doi: 10.1111/all.13056. [Epub ahead of print]

Інфекція, викликана Clostridium difficile: епідеміологія і ризик рецидиву

Італійські вчені недавно завершили масштабне 6-річне ретроспективне дослідження, в ході якого вивчили епідеміологію, клінічні характеристики,

особливості лікування і ризик розвитку у дітей рецидиву інфекції, викликаної Clostridium difficile. Вони розраховували щорічну частоту розвитку даного захворювання на 10 тис. госпіталізацій і використовували метод логістическої регресії для оцінки факторів ризику рецидиву. В цілому були проаналізовані дані з 7 педіатричних стаціонарів Італії, також повідомлялося про 177 епізодів клостридіальної інфекції у 148 дітей (медіана віку – 55,3 місяці), при цьому кумулятивна частота інфекції становила 2,25 випадків на 10 тис. госпіталізацій. У більшості дітей (60,8%) місцевою була внебольнична клостридіальна інфекція. У дітей з нозокоміальною інфекцією, викликаною Clostridium difficile (39,2%), спостерігалися більш тривалі клінічні симптоми і триваліше перебування в стаціонарі ($p = 0,003$); також в цій підгрупі частіше спостерігалися випадки застосування антибіотиків ($p = 0,0001$). Для лікування застосовували метронідазол (в 70,7% випадків – 87/123) і ванкомицин (в 29,3% випадків 36/123), при цьому показники ефективності були аналогічними. Рецидив інфекції розвинувся у 16 дітей (10,8%), у 3 (2%) з них подальше лікування було неефективним. Застосування метронідазолу було асоційовано з 5-кратним збільшенням ризику розвитку рецидиву (ОР 5,18, 95% ДІ 1,1-23,8; $p = 0,03$). Синдром укороченої тонкої кишки виявився єдиним фоновим станом, асоційованим з неефективністю лікування (ОР 5,29, 95% ДІ 1,17-23,8, $p = 0,03$). Таким чином, частота розвитку інфекції, викликаної Clostridium difficile, в Італії є низкою і достатньо стабільною. Вероятність розвитку рецидиву вища у дітей, які отримували метронідазол перорально, і у дітей з синдромом укороченої тонкої кишки.

Lo Vecchio et al., *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Sep 30. [Epub ahead of print]

Взаємозв'язок между дефіцитом вітамінів А і Е і розвитком інфекційних захворювань у дітей

Китайські вчені провели клінічне дослідження, в ході якого вивчали 684 дітей в віці від 5 місяців до 12 років. У всіх дітей вимірювали вміст вітамінів А і Е в венозній крові. Через 2 тижні проводили повторне дослідження тих дітей, які мали ознаки гострої респіраторної інфекції (ОРИ) або діареї. Як показав аналіз отриманих результатів, через 2 тижні після початку дослідження ($n = 684$) рівень вітаміна А в крові дітей з ОРИ був значно нижчим, ніж у дітей без ОРИ ($0,23 \pm 0,02$ мг/мл vs $0,33 \pm 0,01$ мг/мл, $p < 0,05$). Рівень вітаміна Е у дітей з ОРИ також був значно нижчим, ніж у дітей без ОРИ ($p < 0,05$). Інтересно, що зниження рівня вітаміна А в сироватці крові також частіше спостерігали у дітей з діареєю, ніж у тих дітей, у яких це захворювання не розвивалося. Таким чином, автори продемонстрували, що діти з дефіцитом вітамінів А і Е піддаються більш високому ризику розвитку як ОРИ, так і інфекційної діареї, а дефіцит вітаміна Е підвищує уязвимость тільки по відношенню до ОРИ.

Y.J. Qi et al., *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Dec; 20 (23): 5009-5012.

Підготувала Елена Терещенко