

РОШЕН СЕЙФУЛЛА
ЗУРАБ ОРДЖОНИКИДЗЕ
ЕЛЕНА РОЖКОВА
ЕЛЕНА КУЛИКОВА

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ СПОРТСМЕНОВ ВЫСОКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ К БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМ ВЕЩЕСТВАМ

Резюме. Розглянуто можливості відновлення працездатності спортсменів за допомогою біологічно активних речовин (БАР) і пов'язані з цим науково-практичні проблеми, зокрема експериментальне вивчення стендових експериментів, практичне застосування БАР спортсменами, інші актуальні аспекти спортивної фармакології.

Summary. Possibility of work capacity recovery by means of biologically active substances (BAS) and related scientific and practical problems, such as study of stand experiments, practical usage of BASs by athletes and other pressing aspects of sports pharmacology have been considered.

Постановка проблемы. Спортсмены высокой квалификации (олимпийские чемпионы и чемпионы мира) представляют собой биологический феномен генетически одаренных людей, специализирующихся в различных видах спорта. Они прошли отбор среди миллиардов людей, населяющих нашу планету, продемонстрировали свою силу, скорость, выносливость, психическую устойчивость, способность переносить экстремальные физические нагрузки, которые граничат с возможностями человека. Это зависит от особенностей строения и функциональных возможностей скелетных мышц (быстрые или медленные волокна, скорость восстановления энергетических депо, содержания оксида азота, молекулярных взаимодействий актина с миозином и многих других факторов).

Спорт — единственный вид деятельности, где нервное и физическое напряжение достигает максимальных (рекордных) величин, причем на протяжении последних десятилетий в одних видах спорта рекорды постоянно повышаются (стайеры), а в других они более стабильны (спринтеры), несмотря на многообразные варианты изменения тактики тренировки опытными тренерами. С другой стороны, на практике врачи и тренеры нередко встречаются с тем, что чувствительность к биологически активным веществам (БАВ) у спортсменов может быть различной (меньше, больше или никакой).

Для чего нужны средства восстановления в спорте. Ни для кого не является секретом, что практически все спортсмены высокой квалификации применяют недопинговые средства восстановления (лекарственные вещества — ЛВ и биологически активные добавки к пище — БАД). Цель этих веществ:

- восстановить энергетический механизм спортсмена для многодневных соревнований или учебно-тренировочного сбора;
- поддержать пластический обмен веществ (анаболическую функцию) при интенсивном распаде белков в результате интенсивных физических нагрузок;
- компенсировать недостаток макро- и микроэлементов и воды;
- нормализовать функцию клеточной и гуморальной иммунной системы (уровень всех иммуноглобулинов, компонентов комплемента, Т- и В-лимфоцитов, иммунокомпетентных клеток и др.);
- привести в соответствие с нормой факторы неспецифической защиты организма (трансферины, гаптоглобины и др.);
- восстановить системы регуляции гомеостаза нервной и эндокринной: гипоталамус — гипофиз — исполнительные железы;

- нормализовать генотипический статус организма (синтез всех видов РНК, рибосомального синтеза структурных и иммунных белков, факторов свертывания крови и др.);

- установить динамическое равновесие систем, метаболической трансформации эндогенных и экзогенных биологически активных веществ (цитохром Р₄₅₀-зависимых систем микросомального окисления; метилирования и др.).

Как видно из перечисленных задач восстановления в спорте, это серьезное исследование (мониторинг) и коррекция функционального состояния спортсмена, которое требует совершенных фармакодинамических, фармакокинетических и фармакогенетических исследований [1, 3].

Клиническая фармакология в спорте. Требования Фармакологического комитета, которые должны соответствовать современным фармакодинамическим, фармакокинетическим и фармакогенетическим научным исследованиям, постоянно повышаются, поэтому клинико-фармакологические исследования должны быть обоснованно расширены и дать ответы на многие вопросы лечащих врачей — кому, что, сколько и как долго следует принимать БАВ. Какое соотношение имеют фармакодинамические и фармакокинетические параметры в организме больного, их взаимозависимость, что позволит ответить на вопрос о силе действия препарата и индивидуальной чувствительности пациента к нему.

В последние годы наметился явный прогресс в разработке и внедрении новых перспективных методов исследования как в вопросах фармакодинамики, так и фармакокинетики новых и уже известных лекарственных средств. И уже совсем недавно наметились клинические аспекты исследования фармакогенетики (науки о влиянии наследственности на эффекты лекарственных средств), которая дает возможность оценить причины индивидуальной чувствительности различных спортсменов к одному и тому же препарату. Оптимальное соотношение целей и задач исследования представлено ниже.



Эти три составляющие (в пункте 3) и являются предметом клинической фармакологии, однако принципиально отличаются методами анализа и интерпретации полученных данных (в диапазоне от молекулярно-биологических до популяционных), поэтому в таких исследованиях принимают участие фармакологи, химики-аналитики, генетики и другие специалисты высокой квалификации.

Мониторинг в клинических исследованиях БАВ. Под мониторингом мы понимаем всесторонний контроль за состоянием спортсмена, а также контроль за действием БАВ на динамику адаптации к физической нагрузке в учебно-тренировочном процессе и соревнованиях. Клиническая фармакология позволяет понять механизм действия лекарственного препарата в организме, его судьбу и индивидуальную чувствительность.

Фармакодинамика препаратов Элтон и Левелтон представлена в табл. 1.

Биологическая стандартизация адаптогенов и оценка биологической активности этих важнейших препаратов является одним из факторов, который не позволяет широко рекомендовать их как профилактические и лечебные средства. Ученым порой приходится руководствоваться легендами и устными рассказами о чудодейственных свойствах адаптогенов тысячелетней давности: на кого-то они повлияли, а на кого-то нет. Отсюда и снисходительное отношение к этой группе препаратов, хотя они применяются довольно широко как в спортивной, так и в общей медицине.

Наиболее чувствительным методом, который позволяет фиксировать низкие концентрации препаратов в биологических жидкостях, является признанный и используемый во всем мире метод хроматомасс-спектрометрии (особенно, повышенной разрешающей способности), совмещенный с компьютером и другими конструктивными особенностями. Этот метод применяется в настоящее время для допингового контроля, как наиболее точный и бесспорный. Некоторые хроматограммы и масс-спектры допинговых лекарственных веществ представлены на рис. 1—3.

Для определения концентрации лекарственных веществ в плазме, сыворотке или цельной крови используются различные методы (физико-химические, иммунологические, микробиологические и др.), обеспечивающие возможность уверенного слежения за концентрацией препарата при выбранных условиях фармакокинетического исследования (рис. 4).

Ученых давно интересует вопрос, какое соотношение имеет фармакодинамика и фармакокинетика лекарственного препарата в реальных клинических условиях. Наиболее вразумительная точка зрения представлена ниже (рис. 5).

Действие	Механизм действия	
	Элтон	Леветон
Антиоксидантное	Ингибитор свободнорадикального перекисления липидов	Задерживает действие свободных радикалов за счет антиоксидантных компонентов
Противовоспалительное	Ослабляет факторы воспаления	Влияет на компоненты, вызывающие воспалительные процессы в организме
Иммуномодулирующее	Повышает синтез антител и факторов неспецифической защиты	Увеличивает концентрацию антител и компонентов комплемента
Донатор витаминов	Особенно эффективен при гиповитаминозах, восстановлении и реабилитации	Механизм действия зависит от жирорастворимых витаминов, микроэлементов и электролитов
Донатор биоэнергетических компонентов	Донатор углеводов, жиров, белков, участвующих в процессе образования энергии	Принимает участие в образовании АТФ, гликогена, в липолизе и других реакциях
Стимулирующее	Тонизирует нервную систему за счет элутерозидов элутерококка	Стимулирует нервную систему и обладает анаболизирующим действием за счет фитоэкдистероида — экдистена, ускоряющего синтез нуклеиновых кислот и белка в мышцах. Экдистен — действующее начало левзеи
Ранозаживляющее	Способствует ускорению заживления огнестрельных ран костей и мышц	Ускорение заживления ран за счет анаболизирующего, антиоксидантного, противовоспалительного и других эффектов

Таблица 1
Механизм действия (фармакодинамика) препаратов Элтон и Леветон

Примечание: Далее приводятся хромато-масс-спектрометрические данные о фармакокинетике Элтона при однократном и длительном его введении.

Как считает С.Б. Середенин, основной принцип клинической фармакологии заключается в том, что величины как желаемого, так и токсического эффекта — функции концентрации лекарственного вещества в месте его действия. В соответствии с этим терапевтическая недостаточность возникает, когда концентрация либо слишком мала, что не позволяет проявиться эффекту, либо слишком высока, что вызывает токсические осложнения. Причиной индивидуальной чувствительности может быть пол, возраст, масса тела пациента, тип и степень физических на-

грузок (прим. авт.), дополнительно принимаемые препараты, вредные привычки и другие средовые факторы, влияющие на фармакокинетические механизмы, контролируемые в свою очередь индивидуальным набором генов.

В результате у одних спортсменов стандартный режим дозирования окажется оптимальным, у других — неэффективным, у третьих — токсическим.

Последние достижения молекулярной генетики позволили трансформировать представления об индивидуальной чувствительности к лекар-

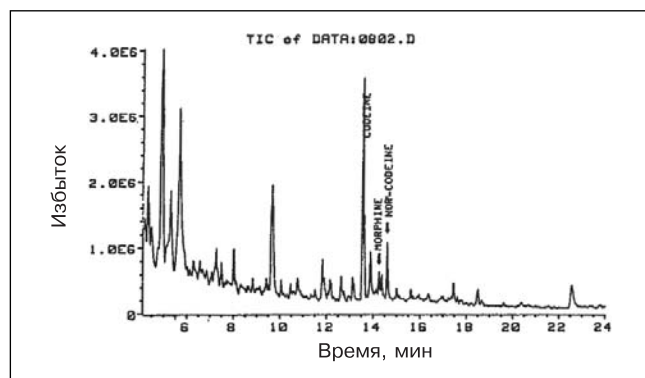


Рис. 1. Общая хроматограмма анализа биопробы

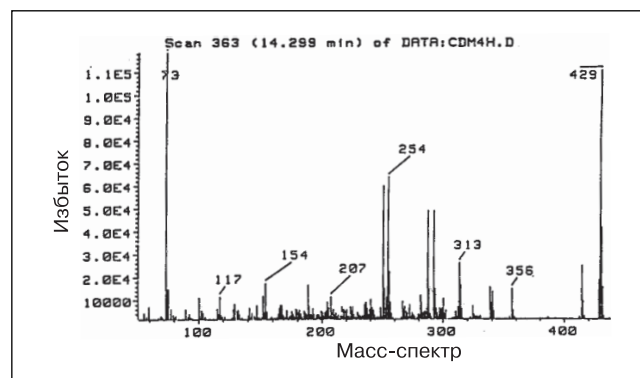


Рис. 2. Масс-спектр дериватизированного морфина

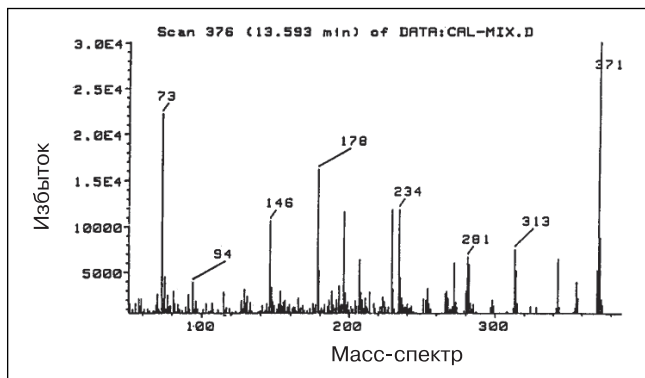


Рис. 3. Масс-спектр дериватизированного кодеина

ствам, так как стала понятна генетическая гетерогенность систем, ответственных за биотрансформацию фармакологических препаратов и опосредованные их эффекты [10]. Появилась реальная возможность при выборе и назначении лекарства определить параметры спортсмена прогностические в отношении фармакологического эффекта.

Одним из новых направлений фармакогенетики является изыскание фармакологических средств, направленных на определенные фенотипы физических состояний и чувствительности к лекарствам. Вопросы экспериментальной и клинической фармакогенетики интенсивно изучаются как в России, так и других странах, что позволяет ответить на вопрос об индивидуальной чувствительности организма больного к определенным лекарствам (по их влиянию на метаболизирующие ферменты печени, связывание препаратов с белками плазмы крови, растворимости в водной и липидной среде и многие другие). Вопросы соотношения электронной структуры, стереохимии и биологической активности стероидных гормонов исследованы нами ранее [5, 6]. Подобный подход необходим и для изучения других групп недопингового характера, рекомендуемых как средства восстановления в спорте [7, 8, 9].

Требования к биологически активным веществам. Фармацевтический рынок России постоянно

пополняется новыми биологически активными веществами — БАВ (лекарственными препаратами — ЛП и биологически активными добавками к пище — БАД), которые рекомендуются фирмами-производителями для восстановления работоспособности спортсменов. Однако не все из них могут быть допущены к практическому применению, так как коммерческие интересы фирм-производителей не всегда учитывают фактическую фармакологическую активность препаратов в спорте. Большая часть средств расходуется не на доскональное их изучение, а часто на недобросовестную рекламу, которая дезориентирует как врачей, так и тренеров (таких примеров можно привести очень много). Некоторые из препаратов назначаются врачами в соответствии с показаниями, указанными в аннотациях, которые в лучшем случае неэффективны, а в худшем — приносят вред спортсмену.

Для этого необходимо уточнение следующих методических и методологических вопросов:

- экспериментальное изучение механизма действия и практическое внедрение новых БАВ, влияющих на функциональное состояние центральной и периферической нервной системы (фармакодинамика), а также работающих мышц;
- изучение судьбы лекарственного препарата (транспорт белками крови, связь с мембранными или внутриклеточными рецепторами, биотрансформация метаболизирующими ферментами, выведение) в организме (фармакокинетика);
- соответствие мониторинга состояния спортсмена (функциональная диагностика) и механизма действия препарата на больных (клиническая фармакология);
- выбор наиболее эффективных БАВ в конкретном виде спорта;
- обоснование дозы назначаемых препаратов и продолжительности курса лечения;
- индивидуальная чувствительность спортсменов (фармакогенетика);
- оценка фармакологического эффекта по субъективным и объективным показателям в динамике.

Рис. 4. Хроматомасс-спектрометрическое исследование комплексного недопингового адаптогенного препарата Элтон (по Сейфулле, 2001):
а — структурные формулы эулетерозидов, содержащихся в Элтоне;
б — хроматограмма анализа Элтона на НР-5972;
в — масс-спектр исследуемых родственных соединений;
г — динамика выведения разовой дозы Элтона (–100 мг, –400 мг);
д — динамика выведения Элтона при повторном его применении

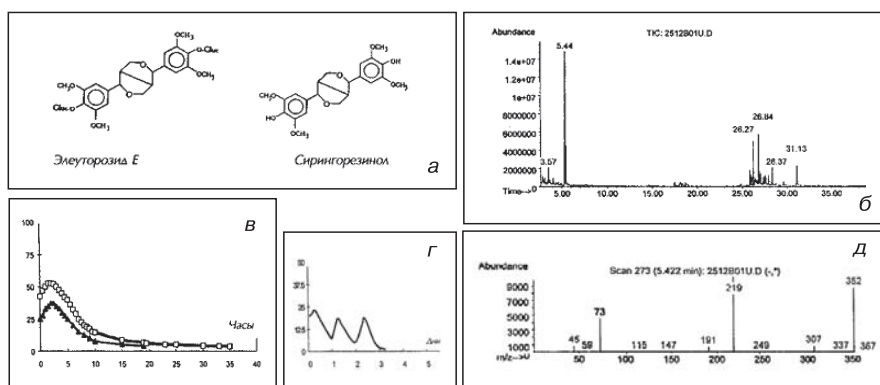




Рис. 5. Взаимодействие между фармакокинетической и фармакодинамической фазами действия препарата [10]

Центральная и вегетативная нервная системы как объект действия биологически активных веществ. Центральная нервная система контролирует все виды деятельности человека. Главный тезис заключается в том, что движение формируется в мозгу, а реализуется на периферии мышцами. Связь между мозгом и работающими мышцами осуществляется с помощью нервных волокон и синапсов вегетативной нервной (симпатической и парасимпатической) системы. Нарушение или ослабление этих связей существенным образом влияет на точность выполнения заданий мозга, которые он посылает работающим мышцам, особенно координации движений. Утомление спортсмена и нарушение координации движений служит причиной травм.

Центральная и вегетативная нервная системы являются объектом влияния многих нейротропных фармакологических препаратов (кора головного мозга, подкорковые образования, стволовая часть мозга, мозжечок, спинной мозг, ганглии спинного мозга, нервно-мышечные синапсы, рецепторы зрительных, тактильных, слуховых и других анализаторов).

Головной мозг имеет высокую скорость обмена веществ с преобладанием аэробных процессов. У взрослого человека мозг, составляющий 2 % от массы тела, потребляет 20–25 % всего кислорода, поступающего в организм, и расходует в сутки 400 ккал. Мозг в состоянии покоя поглощает 90 % глюкозы крови. Даже кратковременная гипоксия приводит к необратимым изменениям в деятельности нервных клеток (в коре мозга через 5–6 мин, в стволовой части мозга — через 15–20 мин, а в спинном мозге — через 20–30 мин). Основным источником энергии для мозга — глюкоза (115 г в сутки в покое), которая поступает с кровью. Передача нервных импульсов по нейрону и в синапсах, функционирование ионных каналов и синтез нейротрансмиттеров осуществляется за счет энергии АТФ, поэтому применение препаратов метаболического действия, антиоксидантов и антигипоксантов для поддержки деятельности мозга вследствие его ишемии является необходимым восстановительным мероприятием (З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Т.Н. Федорова, Е.К.

Ким и др.). Функциональные ишемические состояния, переходящие в стойкую ишемию, приводят к возникновению ишемического инсульта, что имеет место как у функционирующих спортсменов, так и ветеранов спорта.

Анализ действия вегетотропных средств (М- и Н-холиномиметиков, холинолитиков и антихолинэстеразных средств, как и адреномиметиков, адренолитиков и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО)), предусматривает уточнение молекулярных механизмов синаптической передачи, которая описана многими авторами. Однако практически все из них являются допингами.

Общая характеристика биологически активных веществ. Препараты, влияющие на центральную и вегетативную нервную систему, характеризуются довольно широким спектром фармакологического действия при поражениях центральной и периферической нервной системы, поскольку наряду с эндокринной системой контролируют практически все функции организма.

Биологически активные вещества (БАВ) содержатся в растительных и животных организмах, органических и неорганических веществах, питательных ингредиентах, которые по своей химической структуре являются метаболитами, субстратами, ферментами, гормонами, макро- и микроэлементами и синтезированными молекулами и их аналогами или антагонистами, созданными методами химического и микробиологического синтеза, генной инженерии и других технологических процессов. И это не только фармакологические препараты, но и биологически активные добавки к пище, например, глюкоза, АТФ, L-карнитин, карнозин, все витамины, макро- и микроэлементы и многие другие. Если они выпускаются медицинской промышленностью в виде лекарственных форм (таблетки, капсулы, растворы и др.), то это фармакологические препараты, а с животными (продукты пчеловодства, адаптогены и др.) или растительными продуктами (цветочная пыльца, семена китайского лимонника и др.) питания те же ингредиенты (витамины, селен и др.) обозначаются как биологически активные добавки к пище. Однако требования к контролю и доскональным исследованиям к ним уже совсем другие, поэтому производители не обременяют себя долгим и дорогим изучением биологически активных веществ, а выпускают и оформляют сопроводительные документы на них как биологически активные добавки к пище (БАД).

Таким образом, все БАВ по современной номенклатуре представляют собой [2–4]:

- лекарственные вещества, зарегистрированные на территории Российской Федерации в Ре-

гистре лекарственных средств 2005 г., которые используются с лечебной и профилактической целью (ноотропы, антикоагулянты, сердечно-сосудистые средства и др.);

- биологически активные добавки к пище (БАД) — композиции натуральных или идентичных натуральным, биологически активных веществ, предназначенных для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона отдельными пищевыми или биологически активными веществами и их комплексами;

- нутрицевтики — биологически активные добавки к пище, применяемые для коррекции химического состава пищи человека (дополнительные источники нутриентов: белка, аминокислот, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ, пищевых волокон);

- парафармацевтики — биологически активные добавки к пище, применяемые для профилактики и поддержания в физиологических границах функциональной активности органов и систем;

- эубиотики — биологически активные добавки к пище, в состав которых входят живые микроорганизмы и (или) их метаболиты, оказывающие нормализующее воздействие на состав и биологическую активность микрофлоры пищеварительного тракта. “Пробиотики” — синоним понятия эубиотики;

- продукты повышенной биологической ценности (ППБЦ), которые содержат высокоэнергетические ингредиенты питания, необходимые для обеспечения интенсивной длительной работы в анаэробно-аэробном режиме;

- пищевые продукты и пища, которая используется для восполнения затраченных ингредиентов, обеспечивающих физиологическое функционирование организма больного (диетические столы 1—10).

В отличие от биологически активных добавок к пище (БАД) понятие лекарственные препараты подразумевает более строгий и доскональный контроль к их безвредности и качеству, доказательству в их эффективности (как в доклинических, так и в клинических исследованиях). Гораздо проще и дешевле получить разрешение на применение и коммерческое производство БАД, чем лекарственных препаратов, поэтому в лечебную деятельность проникает большое количество БАД, которые отличаются от фармакологических препаратов по следующим признакам:

- неустановленной или недостаточно установленной химической структурой;

- отсутствием данных доклинических исследований;

- отсутствием данных клинических исследований;

- недостаточным исследованием токсичности;
- отсутствием данных о судьбе БАД (биотрансформации, транспорте, метаболизме и выведении) в организме;

- не полностью выявленным побочным эффектам;

- не полностью доказанным механизмам действия и другим особенностям.

Учитывая это (недостаточный контроль), некоторые недобросовестные фирмы-производители иногда вводят в рецептуры БАД дополнительные, не указанные в сертификатах, ингредиенты допингового характера, которые при их приеме создают настроение благодушия, спокойствия, уверенности в себе. По данным службы допинговой экспертизы Антидопингового центра России это: амфетамины, наркотические анальгетики, стероидные анаболики, мочегонные средства и некоторые другие. Это является грубым нарушением российского законодательства вообще и требований ВАДА в частности [11].

Спортсменам не рекомендуется самолечение и самолечение лекарственными препаратами и БАД, которые при неправильном их использовании могут оказывать как побочные эффекты, так и допинговые скандалы.

Перечень основных групп лекарственных средств

- психотропные средства;
- противовоспалительные средства;
- вазодилататоры;
- антикоагулянты прямого и непрямого действия;
- витамины и витаминные комплексы;
- макро- и микроэлементы;
- препараты метаболического действия;
- препараты пластического действия;
- адаптогены (адаптогены растительного и животного происхождения);
- цитамини;
- лекарства из рогов оленей;
- биогенные стимуляторы;
- препараты энергетического и пластического действия;
- ноотропы как средства, ускоряющие обучение и восстановление;
- антиоксиданты;
- антигипоксанты;
- витамины и витаминные комплексы
- макро- и микроэлементы;
- биологически активные добавки к пище, нутрицевтики и парафармацевтики;
- продукты пчеловодства;

- биологически активные вещества из гидробионтов;
- парентеральное питание, “углеводное насыщение”.

Полифункциональные БАВ адаптогены. Суммируя данные об адаптогенах, которые недостаточно представлены в спортивной литературе, можно констатировать, что они не являются допингами и действуют в организме следующим образом:

1. Тонизируют центральную нервную систему, улучшают процессы обучения, памяти, условно-рефлекторную деятельность, улучшают синаптическую передачу в симпатических и парасимпатических волокнах периферической нервной системы;
2. Нормализуют функцию эндокринной системы организма (анаболические и катаболические функции);
3. Контролируют процесс образования и расхода энергии в исполнительных клетках (мышц, печени, почек, мозга и других органов);
4. Восстанавливают иммуносупрессивный эффект, влияя на гуморальный и клеточный иммунитет;
5. Способствуют антиоксидантному действию в организме, предотвращая токсические эффекты свободнорадикального окисления ненасыщенных жирных кислот, которые активизируются при истощающей физической нагрузке;
6. Предотвращают гипоксию;
7. Обладают анаболизирующими эффектами;
8. Улучшают микроциркуляцию сосудов головного мозга и работающих мышц за счет улучшения реологических свойств крови (наличие в структуре витаминов Е и С, кумариновых производных, экдистена и других ингредиентов).

Таким образом, в арсенале практического врача имеется большое количество биологически активных веществ, которые при правильном их применении могут принести несомненную пользу в восстановлении спортсменов после истощающих физических нагрузок. К сожалению, исчерпывающей информации, в соответствии с Good Clinical Practice (GCP), по всем классам биологически активных веществ, пока еще недостаточно.

Выводы

Не оставляет сомнений факт, что при восстановлении и лечении спортсменов применяются почти все препараты, представленные в Регистре лекарственных веществ 2005 г. Однако информация о специфике действия многих из них представлена не полностью. Порядок планирования и

проведение клинических исследований лекарственных средств подробно описан нами ранее.

Для уточнения ряда важных аспектов востребованности предлагаемых лекарственных веществ необходимы углубленные клинико-фармакологические исследования, которые помогут ответить на ряд актуальных вопросов, возникающих у спортивных врачей:

- как выбрать из большого арсенала лекарственных препаратов наиболее перспективный;
- какова судьба лекарственного препарата в организме спортсмена (транспорт, взаимодействие с рецепторами, метаболическая трансформация, элиминация из организма);
- как избежать нежелательных побочных эффектов при длительном восстановлении фармакологическим препаратом;
- можно ли комбинировать два и более препаратов между собой с учетом возможного антагонизма или синергизма;
- почему одни и те же лекарства обладают разным действием.

Ответы на эти и другие многочисленные вопросы, которые возникают у ученых и спортивных врачей, помогут разобраться в доказательных мерах восстановления спортсменов, остро в этом нуждающихся.

1. *Допинг* и эргогенные вещества в спорте / Под общ. ред. В.Н. Платонова. — К.: Олимпийская литература, 2003. — 576 с.
2. *Регистр* лекарственных средств России. — М., 2005. — 982 с.
3. *Рисман М.* Биологически активные пищевые добавки. Справочник. — М.: Арт-Бизнес-Центр, 1998. — 488 с.
4. *Справочник по диетологии* / Под ред. М.А. Самсонова, А.А. Покровского. — М.: Медицина, 1992. — 464 с.
5. *Сейфулла Р.Д., Сергеев П.В., Ульяновская Т.И.* Электронная структура, стереохимия и биологическая активность стероидных гормонов // *Успехи биол. химии.* — 1975. — Т. 16. — С. 165—194.
6. *Сейфулла Р.Д., Лакин В.В.* Циторецепция и механизм действия белково-пептидных гормонов // *Фармакология и токсикология.* — 1975. — № 2. — С. 237—245.
7. *Сейфулла Р.Д.* Спортивная фармакология. Справочник. — М.: ИПК, 1999. — 120 с.
8. *Сейфулла Р.Д.* Высокие технологии фармакологического обеспечения олимпийцев России // *Очерки отечественной фармакологии* / Под ред. П.В. Сергеева, В.И. Петрова, Н.Л. Шимановского. — М.: ВМА, 2001. — С. 389—403.
9. *Лекарства и БАД в спорте. Руководство для спортивных врачей и тренеров* / Под ред. Р.Д. Сейфуллы, З.Г. Орджоникидзе. — М.: Литтерра. — 230 с.
10. *Середин С.Б.* Лекции по фармакогенетике. — М.: МИА, 2004. — 302 с.
11. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып VI* / Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Вялков, Ю.Б. Белоусов, В.В. Яснецов. — М.: Здоровье человека, 2005. — 944 с.