

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

Приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 23 августа 2007 г. № 138

Целью программы-минимума является профессиональная подготовка высококвалифицированных специалистов и научных работников по специальности фармакология, клиническая фармакология.

Задачами программы являются:

- углубленное изучение общих и частных проблем фармакологии как основы терапии и науки об управлении процессами жизнедеятельности организма человека с помощью химических веществ,
- контроль знаний в области современной фармакологии,
- повышение уровня знаний по наиболее актуальным проблемам клинической фармакологии

Требования к уровню знаний аспиранта и соискателя

Соискатель должен знать:

- основные принципы и средства фармакологического управления процессами жизнедеятельности организма человека
- принципы современной лекарственной терапии различных патологических состояний и наиболее распространенных болезней;
- основные принципы и современные средства защиты организма человека от различных видов биологической агрессии и паразитирования;
- законы детерминации терапевтической эффективности, побочного и токсического действия лекарств;

Соискатель должен уметь:

- управлять эффектами лекарств на основе знания фармакокинетических и фармакодинамических принципов их биологического действия,
- формулировать в алгоритмической форме закономерные изменения эффекта лекарственных препаратов в зависимости от дозы, способа, интервала введения и состояния систем, ответственных за биотрансформацию и элиминацию лекарств;
- самостоятельно определять экспериментальные и клинические подходы, позволяющие обнаружить, измерить и достоверно оценить фармакологические эффекты потенциальных лекарственных средств;
- критически оценивать научную информацию по эффективности лекарственных и биологически активных веществ,
- прогнозировать взаимодействие лекарственных средств на основе знания фармакодинамических и фармакокинетических закономерностей их действия.

Пояснительная ЗАПИСКА

Программа кандидатского экзамена включает систематизированный перечень вопросов и проблем фармакологии как научной и медицинской дисциплины, составляющей основу современной фармакотерапии. В неё включены два раздела общей фармакологии – *базисные принципы фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств*, а также ключевые вопросы *частной фармакологии*, знать которые необходимо соискателю научной степени по специальности «фармакология, клиническая фармакология». Особое внимание в программе уделено общим принципам фармакологии, которые являются фундаментальной базой для научно-исследовательской работы в области экспериментальной и клинической фармакологии. Специалист, освоивший фармакологию в указанном объеме, может быть допущен к преподаванию фармакологии в медицинском вузе

Содержание программы

Часть 1. Базисные ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОЛОГИИ

Введение в фармакологию

Сущность фармакологии как науки об управлении процессами жизнедеятельности организма с помощью химических веществ. Факторы, обеспечивающие терапевтический эффект лекарственных средств, фармакодинамическое действие и плацебо-эффекты. Лекарства в научной, народной и альтернативной медицине (медицинские культы).

Источники и этапы создания лекарств.

ОСНОВЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Перенос лекарств в организме - всасывание, распределение, выведение; движение лекарств через барьеры. Детерминанты переноса. Водная диффузия (эпителий, капилляры, мозг, плацента). Диффузия в липидах: движущая сила, условия и ограничения, скорость диффузии (закон Фика). Перенос через мембраны веществ с переменной ионизацией (уравнение Гендерсона-Гассельбальха). Управление переносом (экскрецией, всасыванием). Активный перенос веществ с участием переносчиков различного типа. Основные факторы, влияющие на перенос лекарств в организме. Пресистемная элиминация лекарств

Составляющие фармакокинетики - биодоступность, распределение, клиренс лекарств. Фармакокинетические модели. Количественные законы всасывания и элиминации лекарств.

Основные фармакокинетические параметры: объем распределения, клиренс, константа элиминации, период полувыведения; их сущность, принципы определения и количественное выражение, размерность, взаимосвязь, значение для управления режимом дозирования лекарств.

ПРИНЦИПЫ ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ

Введение лекарственных средств в кровяное русло с постоянной скоростью: кинетика концентрации в крови, расчет стационарной концентрации (C_{ss}) по дозе

и клиренсу препарата. Управление терапевтической концентрацией.

Прерывистое дозирование лекарств: расчет стационарной концентрации и границ ее колебаний, управление терапевтической концентрацией. Адекватный интервал введения дискретных доз.

Вводная (загрузочная) доза: терапевтический смысл и основания для ее использования; расчет индивидуальной загрузочной дозы по фармакокинетическим параметрам. Условия и ограничения использования загрузочных доз.

Поддерживающие дозы: терапевтический смысл и условия применения. Расчет поддерживающих доз для обеспечения оптимального режима дозирования в допустимом интервале колебаний концентрации препарата в крови.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛЕКАРСТВ

Индивидуальные, возрастные, половые различия фармакокинетики лекарств. Факторы, влияющие на объем распределения, их количественный учет при индивидуальной коррекции дозы в условиях дефицита массы тела, избыточного веса (ожирение), наличия отеков, секвестрации жидкостей, обезвоживания.

Клиренс как основная детерминанта фармакокинетики. Почечный клиренс лекарств и его составляющие. Зависимость почечного клиренса от физико-химических свойств лекарственных средств (полярности, ионогенности, молекулярной массы, связывания с белками крови).

Клиренс лекарств печенью: метаболическая трансформация и секреция в желчь. Биологическая стратегия метаболического клиренса. Основные свойства веществ, выделяемых с желчью; детерминанты и ограничения печеночного клиренса. Энтерогепатический цикл лекарственных средств.

ФАКТОРЫ, МОДИФИЦИРУЮЩИЕ КЛИРЕНС ЛЕКАРСТВ. КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ

Взаимодействие лекарств на путях клиренса и переноса. Индивидуальные особенности метаболизма лекарств (генетические, половые, возрастные).

Заболевания, влияющие на фармакокинетику лекарств. Коррекция лекарственной терапии при заболеваниях печени и почек. Общие подходы. Коррекция режима дозирования под контролем общего клиренса препарата; предпочтительные варианты. Коррекция под контролем остаточной функции почек. Коррекция фармакотерапии при поражениях печени и других патологических состояниях организма.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Основная направленность, биологический смысл, тканевая локализация и роль метаболизма лекарств в фармакокинетических процессах. Две фазы метаболических превращений лекарств. Микросомальные системы метаболизма

ксенобиотиков: молекулярная организация, ферментативная индукция и ингибция. Основные типы биотрансформации лекарств (P450-зависимое и независимое окисление, восстановление, гидролиз, конъюгация). Превращение лекарств в токсические продукты.

Клиническое значение биотрансформации лекарств. Популяционное рассеяние и генетический полиморфизм метаболизма ксенобиотиков, зависимость биотрансформации лекарств пола от возраста, массы тела, экологических факторов, курения, алкоголя; метаболическое взаимодействие лекарств. Болезни, влияющие на биотрансформацию лекарств.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Физико-химические и химические механизмы действия лекарственных средств. Концепция рецепторов в фармакологии, истоки и вехи развития. Молекулярная природа рецепторов лекарств. Сигнальные механизмы действия лекарств, типы трансмембранной сигнализации и вторичные посредники.

Количественные законы действия лекарств. Модель Кларка и ее следствия. Общий вид зависимости концентрация-эффект в нормальных и логнормальных координатах. Термины и понятия количественной фармакологии: эффект, эффективность, активность, аффинитет, агонист (полный, частичный), антагонист. Взаимодействие лекарственных средств. Антагонизм: фармакологический (конкурентный, неконкурентный), физиологический, химический. Характер изменения активности и эффективности веществ в зависимости от вида антагонизма. Аддиция и потенцирование действия лекарств.

Измерение активности и эффективности лекарств. Градуальная и квантовая оценка эффекта. Меры количественной оценки действия лекарств в экспериментальной и клинической практике. Вариабельность и изменчивость действия лекарств: гипореактивность и гиперреактивность, толерантность и тахифилаксия, гиперактивность и гиперчувствительность, идиосинкразия. Причины вариабельности действия лекарств, механизмы изменения количества, доступности и чувствительности рецепторов.

Селективность и специфичность действия лекарственных средств. Терапевтические, побочные и токсические эффекты. Их природа с позиций концепции рецепторов. Терапевтическая стратегия борьбы с побочными и токсическими эффектами лекарственных средств.

Оценка безопасности лекарств. Терапевтический индекс и стандартные границы безопасности, методы их экспериментального и клинического изучения.

Базисные методы фармакологии и токсикологии

Методы введения фармакологических веществ экспериментальным животным разных видов. Основные подходы к изучению действия фармакологических веществ на молекулярном, генетическом, клеточном, органном и системном уровнях. Экспериментальная оценка безопасности фармакологических веществ.

Часть 2. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Средства, действующие в области окончаний афферентных нервов

Местноанестезирующие, вяжущие, обволакивающие, адсорбирующие и раздражающие средства: классификация, механизм действия, химические детерминанты активности, области применения.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЕГЕТАТИВНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Нейромедиаторы и рецепторы периферической нервной системы.

Холинергическая передача сигналов. Механизм высвобождения ацетилхолина и его регуляция. Молекулярная структура и гетерогенность холинорецепторов: мускариновые (M1, M2, M3, M4, M5) и никотиновые (Nm, Nn) холинорецепторы - локализация, эффекты физиологической и фармакологической стимуляции. Внесинаптические холинорецепторы.

M- и H-холиномиметики и антихолинэстеразные средства: механизм действия, структурные детерминанты активности, фармакологические эффекты, применение в медицине. Средства борьбы с курением. Реактиваторы холинэстеразы, лечение отравлений антихолинэстеразными средствами. Стимуляторы высвобождения ацетилхолина.

M-холиноблокирующие средства (антимускариновые агенты): классификация, структурные детерминанты активности, механизм действия, фармакологические эффекты, применение в медицине. Отравление атропином и меры помощи.

Ганглиоблокирующие средства (антиникотиновые агенты): классификация, структурные детерминанты активности, механизм действия, фармакологические эффекты, применение в медицине

Нервно-мышечные блокаторы (миорелаксанты): классификация, структура и механизмы действия деполяризующих и антидеполяризующих миорелаксантов. Применение в медицине. Антагонисты курареподобных средств.

Центральные холинолитики: фармакологические эффекты, применение в медицине. Особенности фармакокинетики третичных и четвертичных аммониевых соединений.

адренергические СРЕДСТВА

Структурная и функциональная организация симпатической нервной системы. Синтез, депонирование, высвобождение, биологическая инаktivация норадреналина и дофамина.

Молекулярная структура и гетерогенность адренорецепторов: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 и β_3 -

адренорецепторы: локализация, эффекты физиологической и фармакологической стимуляции. Внесинаптические адренорецепторы. **Адренергические агонисты:** катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин), α-адреномиметики, β-адреномиметики, симпатомиметики. Химическое строение, механизмы действия, фармакологические эффекты. Применение в клинической и экспериментальной медицине.

Адренергические антагонисты (адреноблокаторы): классификация и фармакологические свойства. Селективные α- и β-адреноблокаторы. Понятие о внутренней симпатомиметической активности. Клиническое и экспериментальное применение адреноблокирующих средств.

Симпатолитики: механизм действия, основные эффекты, клиническое и экспериментальное применение.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Средства для наркоза: классификация, физико-химические свойства, механизмы действия и фармакодинамика наркотических средств. Клиническое применение и безопасность. Профилактика осложнений наркоза и реанимация при передозировке.

Анксиолитики: классификация, сущность анксиолитического эффекта.

Бензодиазепины: физиологические и молекулярные механизмы действия, медицинское применение, привыкание и лекарственная зависимость. Новые анксиолитики (*буспирон*).

Снотворные средства: классификация, механизмы действия и сравнительная характеристика снотворных средств разных поколений. Влияние на структуру сна. Экспериментальное и клиническое применение. Лекарственная зависимость, острое отравление снотворными средствами и принципы его фармакотерапии.

Спирты: фармакология и токсикология этанола. Фармакотерапия алкоголизма.

Наркотические анальгетики: основные элементы химического строения, механизмы действия и сравнительная характеристика наркотических анальгетиков. Клиническое и экспериментальное применение. Антагонисты наркотических анальгетиков. Острое отравление наркотическими анальгетиками и принципы его фармакотерапии. Наркомании и подходы к их лечению.

Ненаркотические анальгетики: классификация, особенности болеутоляющего действия. Влияние на периферические механизмы формирования болевого ощущения. Клиническое и экспериментальное применение.

Антиэпилептические (противосудорожные) средства: классификация, механизмы действия и эффективность противосудорожных средств при различных формах эпилепсии. Купирование эпилептического статуса.

Антипаркинсонические средства: принципы фармакологической коррекции экстрапирамидных расстройств. Классификация, механизмы действия и

эффективность современных антипаркинсонических средств. Пути преодоления побочных эффектов.

Антипсихотические средства: основные классы и механизмы антипсихотического действия нейролептиков. Их сравнительная характеристика. Применение в медицине и экспериментальной фармакологии.

Антидепрессанты и антиманические средства: основные группы, механизмы действия и особенности клинического применения антидепрессантов.

Литий: механизм действия, клиническое применение.

Психостимуляторы и аналептики: физиологические и молекулярные механизмы действия психостимуляторов. Центральные и периферические эффекты. Применение в медицине и фармакологии. Лекарственная зависимость. Сущность и механизмы аналептического эффекта. Медицинское применение аналептиков.

Ноотропные средства: понятие о ноотропном эффекте и методы его экспериментального тестирования, клиническое применение ноотропных средств.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ исполнительных органов

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Стимуляторы дыхания и противокашлевые средства: классификация, механизмы стимулирующего влияния на дыхание, медицинское применение.

Отхаркивающие средства: механизм действия, медицинское применение.

Бронхолитические средства: классификация, механизмы действия и особенности клинического применения бронхолитических средств. Современные принципы терапии бронхиальной астмы.

Средства, применяемые при отеке легких: принципы лечения отека легких, применение противовспенивающих средств, дегидрантов, диуретиков, сердечных гликозидов и гипотензивных препаратов.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую СИСТЕМУ и функцию почек

Кардиотонические средства:

Сердечные гликозиды: механизм действия и сущность терапевтического эффекта сердечных гликозидов при хронической сердечной недостаточности. Сравнительная характеристика препаратов. Интоксикация сердечными гликозидами, ее лечение и профилактика.

Кардиотонические средства негликозидной природы.

Противоаритмические средства: классификация, механизмы действия.

Клиническое применение. Опасности и побочные эффекты.

Антиангинальные средства: причины и механизмы развития приступов стенокардии, основные группы антиангинальных средств. Молекулярные и физиологические механизмы антиангинального действия нитратов, β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, вазодилататоров. Принципы фармакотерапии инфаркта миокарда.

Антигипертензивные средства: фармакологические свойства и клиническое применение антигипертензивных средств различных классов. Современная фармакотерапия гипертонической болезни и гипертензивных состояний. Принципы комбинированной терапии.

Диуретики: классификация и механизмы действия мочегонных средств, их сравнительная характеристика. Урикозурические средства. Клиническая фармакология диуретиков.

Антиатеросклеротические средства: классификация, механизмы антиатерогенного действия, клиническое применение.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Стимуляторы аппетита и анорексигенные средства: механизм действия, клиническое применение.

Стимуляторы секреторной функции желудка: механизм действия, клиническое применение.

Средства заместительной терапии: препараты, клиническое применение.

Противоязвенные средства: антациды, антисекреторные средства, гастропротекторы, средства эрадикации *Helicobacter pylori*.

Рвотные и противорвотные средства: препараты, механизмы действия, применение.

Желчегонные средства: принципы действия средств, усиливающих образование и способствующих выделению желчи. Клиническое применение.

Средства, применяемые при нарушении экскреторной функции поджелудочной железы: принципы действия, клиническое применение.

Средства, угнетающие моторику кишечника: классификация, клиническое применение.

Средства, усиливающие моторику кишечника, слабительные: классификация, клиническое применение.

МАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА

Механизм действия и клиническая фармакология средств, используемых для усиления родовой деятельности и остановки маточных кровотечений. Применение β -адреномиметиков в качестве токолитических средств.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ

Средства, применяемые при анемиях; стимуляторы и ингибиторы лейкопоэза: действие и применение.

Антигеморрагические и гемостатические средства: коагулянты местного и системного действия, применение для остановки кровотечений, при нарушениях свертываемости крови и повышенном фибринолизе.

Антикоагулянты: классификация, механизмы влияния на гемостаз, клиническая фармакология. Антагонисты гепарина и непрямым антикоагулянтов.

Тромболитические средства: механизм действия, клиническая фармакология.

Атиагреганты: классификация, механизмы действия, применение.

эндокринные СРЕДСТВА

Классификация. Источники получения. Принципы биологической стандартизации и дозирования.

Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза: классификация, механизмы действия, клиническая фармакология.

Тиреоидные и анти тиреоидные средства: препараты, принципы действия, клиническая фармакология.

Паратиреоидные средства: механизм действия, практическое применение.

Антидиабетические средства: инсулины человека и животных, рекомбинантные инсулины, принципы дозирования и применения.

Пероральные гипогликемические средства: классификация, механизмы действия, применение.

Кортикостероиды: химическое строение, фармакодинамика и клиническая фармакология глюкокортикостероидов; ингибиторы синтеза кортикостероидов. Минералокортикостероиды.

Женские половые гормоны: химическое строение и физиологическое значение эстрогенов и гестагенов. Препараты для энтерального и парэнтерального применения. Антиэстрогенные и антигестагенные препараты. Пероральные контрацептивы.

Андрогенные средства и анаболические стероиды: физиологические и

фармакологические эффекты, клиническое применение.

Антиандрогенные препараты: механизм действия, применение.

Ферментные препараты

Протеолитические ферменты, ингибиторы протеолиза: препараты, клиническое применение.

Витаминные препараты

Препараты водорастворимых и жирорастворимых витаминов: метаболическая роль витаминов, влияние на нервную и сердечно-сосудистую системы, желудочно-кишечный тракт, кроветворение, состояние эпителиальных покровов, процессы регенерации. Медицинское применение.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ, противовоспалительные, антиаллергические и иммуномодулирующие СРЕДСТВА

Стероидные противовоспалительные средства

См. раздел глюкокортиостероиды.

Нестероидные противовоспалительные средства: классификация, механизм действия, клиническая фармакология.

Противоподагрические средства: классификация, механизм действия, клиническая фармакология.

Антиаллергические средства: классификация, механизмы действия, клиническая фармакология. Фармакологические свойства и клиническое использование хлорохина и солей золота при системных заболеваниях соединительной ткани.

Иммуностимуляторы и иммунодепрессанты: классификация, основные препараты, медицинское применение.

Соли щелочных и щелочно-земельных металлов

Водно-электролитные нарушения и принципы их коррекции препаратами натрия, калия и кальция. Биологическая активность ионов магния и применение препаратов магния в клинической медицине. Принципы коррекции нарушений кислотно-щелочного равновесия.

противомикробные и противопаразитарные СРЕДСТВА

История открытия и применения химиотерапевтических средств (Эрлих, Флеминг, Домагк, Зинаида Ермольева).

Антибиотики

Классификация, понятие об основных и резервных антибиотиках.

Пенициллины, цефалоспорины, цефамицины и оксабета-лактамы, ингибиторы бета-лактамаз. Монобактамы, карбапенемы. Макролиды и азалиды. Гликопептиды, тетрациклины. Аминогликозиды, линкозамиды. Хлорамфеникол, фузидиевая кислота. Полимиксины.

Механизм действия и антимикробный спектр антибиотиков различных классов, применение для лечения и профилактики инфекций. Осложнения антибиотикотерапии, их предупреждение.

Сульфаниламиды и триметоприм, ко-тримоксозол: механизм действия, антимикробный спектр, применение.

Мочевые антисептики: механизм действия, антимикробный спектр, применение.

Фторхинолоны и метронидазол: механизм действия, антимикробный спектр, клиническая фармакология.

Антимикобактериальные средства и Противоспирохетозные средства

Современные препараты и принципы лечения туберкулеза и сифилиса.

Противовирусные средства

Основные группы, механизмы действия, клиническая фармакология. Средства для лечения СПИДа.

противогрибковые средства

Классификация, спектр действия, применение. Средства для лечения поверхностных и системных микозов.

Противопротозойные средства

Средства для лечения и профилактики малярии. Средства, применяемые при лямблиозе, амебиазе, трихомониазе, токсоплазмозе, лейшманиозе. Механизмы действия, клиническая фармакология.

Антигельминтные средства

Классификация, механизмы действия. Основные принципы применения.

ПРОТИВООпухолевые СРЕДСТВА

Основные классы, механизмы действия, клиническая фармакология противоопухолевых средств. Иммунодепрессивные и антипролиферативные свойства цитостатиков.

Антисептические и дезинфицирующие средства

Понятие об антисептике и дезинфекции. Классификация, основные механизмы действия антисептических средств различных классов, особенности их применения.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Физико-химическое, фармакодинамическое и фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств. Фармацевтическая и фармакологическая несовместимость.

ПРИНЦИПЫ лечения ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ и ядами

Меры по предотвращению абсорбции ядов при разных путях их поступления в организм человека. Методы обезвреживания и ускорения элиминации ядов. Неспецифические и специфические антидоты, применение.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. – Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. М., Универсум Паблишинг, 1997.
2. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. USPDI/Русское издание/. Вып. 1-6. - М: РЦ «Фармединфо», 1996-2000.
3. Клиническая фармакология. (Под общей ред. В.Г.Кукеса). – 2-е изд. – М: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999.
4. Лекарственные препараты в России. Справочник Видаль. АстраФармСервис, М., 2005.
5. Машковский М.Д. - Лекарственные средства. М., Медицина, 2005.
6. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. М., Медпрактика, 2005.
7. Харкевич Д.А. - Фармакология. М., Медицина, 2005.
8. British National Formulary (BNF), British medical Association, 2006.
9. Clinical Pharmacy and Therapeutics. Ed. by Roger Walker & Clive Edwards, 3-th ed., Churchill Livingstone, 2003.
10. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Edition. Pergamon, 1996.
11. Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology. Appleton & Lange, 7-8-th ed., - 1997-2003.
12. The Use of Essential Drugs. Seventh Report of the WHO Expert Committee. WHO, Geneva, 1997