

Таблица 5

Продолжительность клинических симптомов ОРВИ на фоне приема Анаферона детского

Продолжительность клинических симптомов, сутки	Группы детей	
	опытная (n=33)	контрольная (n=20)
Температура тела > 37 °С	1,2±0,3	2,3±0,4*
Першение и боли в горле	2,1±0,8	4,2±0,2*
Восстановление носового дыхания	4,0±0,9	7,1±0,5*
Общая длительность заболевания	8,0±0,2	10,9±0,9*

* достоверность различия при сравнении показателей опытной и контрольной групп.

После проведения профилактического курса Анаферона детского регистрировалось достоверное повышение активности лизоцима ($p < 0,001$), увеличение уровня IgA ($p < 0,05$) и SIgA в носовом секрете ($p < 0,001$).

Элиминация микробных возбудителей, повышение местных факторов защиты верхних дыхательных путей у детей опытной группы способствовали снижению уровня заболеваемости. Так, среди воспитанников, получавших Анаферон детский, удельный вес не болевших детей был почти в 4 раза выше (39,4% против 10%), а уровень заболеваемости за 5 месяцев — в 2,5 раза ниже (757,6 и 1900,0 на 1000 человек). Обращало на себя внимание более легкое течение ОРВИ у детей опытной группы (табл. 4).

Применение лечебной дозы Анаферона детского с первых часов ОРВИ приводило к более быстрому купированию основных симптомов, что позволяло

сократить продолжительность заболевания (табл. 5). В процессе наблюдения отмечалась хорошая переносимость препарата, не было отмечено ни одного случая побочных эффектов.

Таким образом, Анаферон детский, обладая не только противовирусными, но и выраженными иммуномодулирующими свойствами, оказывал положительное влияние на показатели местной защиты верхних дыхательных путей, способствовал уменьшению обсемененности слизистой оболочки носоглотки патогенными микроорганизмами у детей с ЛОР-патологией. Снижение респираторной заболеваемости, облегчение течения клинических симптомов ОРВИ на фоне приема Анаферона детского являются основанием для включения его в программу профилактики и реабилитации детей, часто болеющих ОРВИ на фоне патологии лимфоузлов.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatricsjournal.ru> ц 6/2006, приложение ц 7.

© Заплатников А.Л., 2006

А.Л. Заплатников

ТОПИЧЕСКИЕ ДЕКОНГЕСТАНТЫ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: БЕЗОПАСНОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Кафедра педиатрии (зав. проф. Н.А. Коровина)
Российской медицинской академии последипломного образования Росздрава, Москва

Деконгестанты — лекарственные средства (ЛС), терапевтический эффект которых направлен на купирование насморка и заложенности носа [1—3].

Дословная расшифровка этого термина обозначает «устранение гиперемии и застоя в носу» (от англ. congestion — закупорка, застой, гиперемия). Учи-

тывая, что механизм действия деконгестантов связан с вазоконстрикцией, ЛС данной группы нередко еще называют сосудосуживающими препаратами. В зависимости от способа применения различают системные и местные (топические) деконгестанты. Следует отметить, что у детей до 12-летнего возраста могут быть использованы сосудосуживающие препараты исключительно топического действия [1, 3]. Основными областями клинического применения деконгестантов являются воспалительные процессы слизистой оболочки носа. При этом наиболее часто сосудосуживающие препараты назначают в комплексной терапии ринита инфекционной (в основном вирусной) этиологии и, значительно реже, — как ситуационные симптоматические средства при аллергическом рините (исключительно для кратковременного купирования патологических проявлений).

Клинические проявления инфекционного и аллергического ринита, несмотря на различную этиологию, весьма близки, так как обусловлены схожими патофизиологическими механизмами — вазодилатацией, увеличением проницаемости сосудов, отеком и нарушением секреторной функции слизистой оболочки носа. Однако следует отметить, что, кроме общих проявлений, возникающих при этом, каждое из рассматриваемых состояний имеет характерные симптомы и особенности течения. Так, воспаление слизистой оболочки носа в результате ОРВИ характеризуется острым течением. Однако в ряде случаев ринит вирусной этиологии может сопровождаться бактериальным осложнением. Это связано с тем, что гиперсекреция и отек слизистой оболочки способствуют нарушению дренажа параназальных синусов, что при условии нарушений местного иммунитета нередко сопровождается активацией условно-патогенной бактериальной флоры (пневмококк, моракселла катаралис, гемофильная палочка и др.). Кроме этого, выраженный отек слизистой оболочки может привести к обструкции слуховой трубы с последующим развитием евстахиита, а также среднего отита. Следует также отметить, что у детей раннего возраста насморк, наряду с другими симптомами ОРВИ, может стать причиной нарушения сна и аппетита. У новорожденных и детей грудного возраста затрудненное носовое дыхание нередко сопровождается выраженным беспокойством, а в ряде случаев приводит к отказу от грудного вскармливания. При этом показано, что своевременное назначение местных сосудосуживающих средств значительно уменьшает выраженность симптомов ринита и благоприятно влияет на сон и аппетит [2, 4—9]. Таким образом, назначение при ОРВИ топических деконгестантов, не только улучшающих самочувствия ребенка, но и снижающих риск развития осложнений, может считаться оправданным, если при этом строго соблюдаются рекомендуемый режим дозирования и продолжительность терапии (до 3 дней) [10].

Для аллергического ринита более характерны затяжное течение с максимальным проявлением та-

ких симптомов, как выраженный зуд в носу, чувство заложенности, а также чихание. Нередко при этом отмечается храп во время сна, что в ряде случаев может сопровождаться риском ночного апноэ [6]. Длительное персистирование симптомов аллергического воспаления слизистой оболочки носа (например, при круглогодичном рините) может стать причиной повышенной раздражительности, снижения концентрации внимания, повышенной утомляемости, изменчивости настроения, ухудшения обучения и социальной дезадаптации в целом. Следует подчеркнуть, что при аллергическом рините назальные деконгестанты могут применяться только ситуационно и лишь в тех случаях, когда назначение патогенетической терапии (антигистаминные препараты, топические глюкокортикостероиды) не приводит к быстрому купированию симптомов заболевания и улучшению самочувствия пациента.

Среди топических деконгестантов, используемых в современной педиатрической практике, наибольшее предпочтение отдают производным имидазолина (оксиметазолин, ксилометазолин, тетризолин, инданазолин, нафазолин) и бензолметанола (фенилэфрин). Следует особо подчеркнуть, что препараты, содержащие адреналин и эфедрин, в качестве ЛС «от насморка» в последние годы практически не применяют.

Механизм действия имидазолинов и фенилэфрина связан с их симпатомиметическим эффектом, развивающимся в результате активации постсинаптических α -адренорецепторов (α -АР) сосудов слизистой оболочки носа. В целом и имидазолины и фенилэфрин при интраназальном введении в рекомендуемых дозах рассматриваются как топические агонисты α -АР, тем самым подчеркивается незначительность их системного действия [1, 2, 11]. При этом установлено, что фенилэфрин в большей степени стимулирует α_1 -АР, в то время как производные имидазолина взаимодействуют преимущественно с α_2 -АР. В результате активации α -АР пре- и посткапилляров развивается сосудосуживающий эффект, что приводит к уменьшению гиперемии, проницаемости сосудов и отека слизистой оболочки, снижению уровня назальной секреции и способствует восстановлению оттока слизи из параназальных синусов. При этом купируется насморк, улучшается носовое дыхание и исчезает чувство заложенности носа. Кроме этого уменьшение отека слизистой оболочки в области глоточного устья слуховой трубы способствует адекватной аэрации среднего уха.

Несмотря на сходный механизм действия, топические деконгестанты имеют существенные фармакокинетические особенности, которые и определяют их различную клиническую эффективность и безопасность. Так, в зависимости от продолжительности сосудосуживающего эффекта выделяют препараты короткого, среднего и длительного действия (см. таблицу). При этом было установлено, что уже через 4 ч после однократного применения таких деконге-

стантов, как тетризолин и инданазолин, их сосудосуживающий эффект практически не определялся, а эффективность нафазолина снижалась почти в 2 раза [11]. Более того, через 8 ч после их использования был отмечен синдром рикошета — возвратный отек слизистой оболочки носа, который в ряде случаев (при использовании инданазолина, трамазолина и тетризолина) характеризовался большей выраженностью по сравнению с исходным состоянием (рис. 1). Следует в то же время подчеркнуть, что 0,01% оксиметазолин к этому периоду исследования (8 ч после применения) по-прежнему сохранял свою терапевтическую активность, а дальнейшее наблюдение исключило развитие к нему тахифилаксии [11, 12].

Таким образом, к деконгестантам короткого действия относятся производные нафазолина, тетризолина, трамазолина и инданазолина. Установлено, что непродолжительным сосудосуживающим эффектом (не более 4 ч) характеризуются также и производные бензолметанола (фенилэфрин). При этом подчеркивается, что максимальная терапевтическая эффективность препаратов фенилэфрина отмечается в пределах 2 ч [6]. Учитывая короткий период действия данных ЛС, для достижения терапевтической эффективности требуется более частое их использование — до 4 раз в сутки [1, 3]. При этом показано, что среди всех назальных деконгестантов короткодействующие имидазолины оказывают наибольшее токсическое действие на клетки реснитчатого эпителия слизистой оболочки носа [13]. Кроме этого, частота общих нежелательных эффектов также наиболее существенна при использовании сосудосуживающих средств короткого действия. Особо следует отметить, что в ряде стран производные нафазолина вообще не рекомендованы для использования в педиатрической практике [14]. В России применение нафазолина разрешено у детей старше 2 лет. При этом подчеркивается, что для детей в возрасте от

2 до 6 лет необходимо использовать 0,025% раствор нафазолина [1]. Однако на практике выполнение данных рекомендаций проблематично, так как официальные растворы нафазолина и его аналогов соответствуют 0,05% и 0,1% концентрации. Попытки самостоятельного, особенно со стороны родителей, доведения препарата до нужной концентрации таят в себе потенциальную угрозу передозировки. Учитывая это, использование нафазолина и его производных у детей раннего возраста и дошкольников нецелесообразно. В целом в последние годы сосудосуживающие препараты короткого действия у детей используются все реже.

К назальным деконгестантам средней продолжительности действия (до 8 ч) относятся производные ксилометазолина. Эти препараты не рекомендованы для применения у новорожденных, младенцев и у детей первых 2 лет жизни. У детей в возрасте от 2 до 12 лет может использоваться 0,05% раствор ксилометазолина, а у детей старше 12 лет — 0,1% раствор. Учитывая продолжительность действия препаратов, кратность их применения не должна превышать 3 раз в сутки [1, 3].

Производные оксиметазолина (називин и др.) относятся к топическим сосудосуживающим препаратам, продолжительность действия которых сохраняется на протяжении 8—12 ч. Благодаря этому клинический эффект достигается при более редком введении — обычно бывает достаточным их использование не чаще, чем 2—3 раза в течение суток. Следует отметить, что препараты оксиметазолина при применении в рекомендованных дозах не вызывают значимых нарушений мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки носа. Установлено, что терапевтическая эффективность оксиметазолина достигается при более низких концентрациях, чем у других сосудосуживающих средств. Благодаря этому были созданы лекарственные формы оксиметазолина в концентрации 0,01%, которые безопасны и эффективны

Таблица

Топические деконгестанты, зарегистрированные и разрешенные для применения в педиатрической практике*

Продолжительность действия	Производные имидазолина	Производные бензолметанола
	Активное вещество (торговое название)	Активное вещество (торговое название)
До 4—6 ч	Нафазолин (нафтизин, санорин, нафазол и др.) Тетризолин (тизин и др.) Инданазолин (фариал и др.)	Фенилэфрин (назол-беби) Фенилэфрин+Трамазолин (адрианол) Фенилэфрин+Диметинден (виброцил)
До 6—8 ч	Ксилометазолин (ксимелин, галазолин, длянос, отривин и др.)	—
До 8—12 ч	Оксиметазолин (називин и др.)	—

* по данным [1].

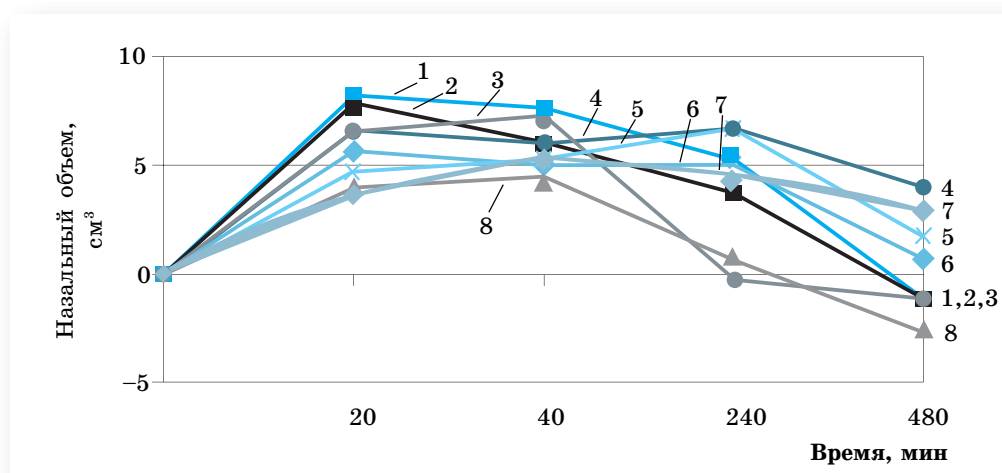


Рис. 1. Динамика назального объема при использовании различных топических деконгестантов.*

* по данным [11]; 1 — трамазолин; 2 — нафазолин 0,02%; 3 — тетризолин 0,1%; 4 — оксиметазолин 0,01%; 5 — ксилометазолин 0,1%; 6 — ксилометазолин 0,025%; 7 — оксиметазолин 0,05%; 8 — инданазолин 0,12.

у новорожденных и детей грудного возраста. Результаты открытых многоцентровых исследований по изучению клинической эффективности и безопасности применения оксиметазолина (Називин 0,01%), проведенные у 638 детей первого года жизни, показали, что в 97% случаев использования препарата наблюдалось длительное восстановление носового дыхания. При этом более чем в 90% случаев отмечалась нормализация ночного сна [15, 16]. Высокая эффективность и хорошая переносимость низких концентраций оксиметазолина (Називин 0,01%) позволили рекомендовать его для использования даже в неонатальном периоде. Следует отметить, что Називин 0,01% в настоящее время является единственным топическим деконгестантом, разрешенным Росздравом к применению у новорожденных детей [1]. У детей раннего и дошкольного возраста (от 1 года — до 6 лет) оксиметазолин (Називин) рекомендуется использовать в виде 0,025% раствора, а у детей старше 6 лет и у взрослых — 0,05% раствора, при этом концентрация препарата в 2 раза ниже, чем у остальных местных деконгестантов, рекомендованных к применению у пациентов данной возрастной группы. Особо следует отметить при этом, что в целой серии контролируемых исследований была показана не только высокая эффективность оксиметазолина, но и его хорошая переносимость [9–12, 14, 17], сопоставимая с изотоническим солевым раствором (рис. 2). Следует также подчеркнуть, что в последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что оксиметазолин, помимо деконгестивного, обладает также и противовоспалительным эффектом. Так, в экспериментальной работе Beck-Speier I. и соавт. (2006) было установлено, что оксиметазолин, ингибируя 5-липоксигеназу, препятствует синтезу не-

которых провоспалительных метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриен B_4) и снижает оксидантный взрыв.

В настоящее время активно изучается противовирусная активность оксиметазолина. При этом Schmidtke M. и Kolsch S. (2005) показали, что оксиметазолин *in vitro* замедляет репликацию вирусов, что наряду с противовоспалительным эффектом может объяснять большую терапевтическую эффективность називина при лечении ринитов вирусной этиологии. В результате, уходят в прошлое представления о том, что леченый и нелеченый насморк имеют одинаковую продолжительность. При лечении Називином продолжительность острого ринита сокращается на 33% [17].

Анализируя безопасность и эффективность назальных сосудосуживающих средств у детей, нельзя не отметить, что в ряде случаев эти показатели связаны с особенностями формы выпуска препаратов. При этом для практического применения наиболее удобны топические деконгестанты, снабженные специальными пипетками (атравматичный край, градуировка с четким указанием дозы и др.) или выпускаемые в виде спреев. Показано, что использование назальных спреев более эффективно, благодаря равномерному распределению препарата на слизистой оболочке носа. Однако до недавнего времени применение деконгестантов в виде спрея в педиатрической практике было ограничено из-за отсутствия лекарственных форм, разрешенных к применению у детей. Только в последние годы в России был зарегистрирован назальный спрей, который может применяться у детей раннего и дошкольного возраста (Ксимелин спрей 0,05%). У детей старше 6 лет спектр разрешенных назальных спреев представлен препаратами окси-

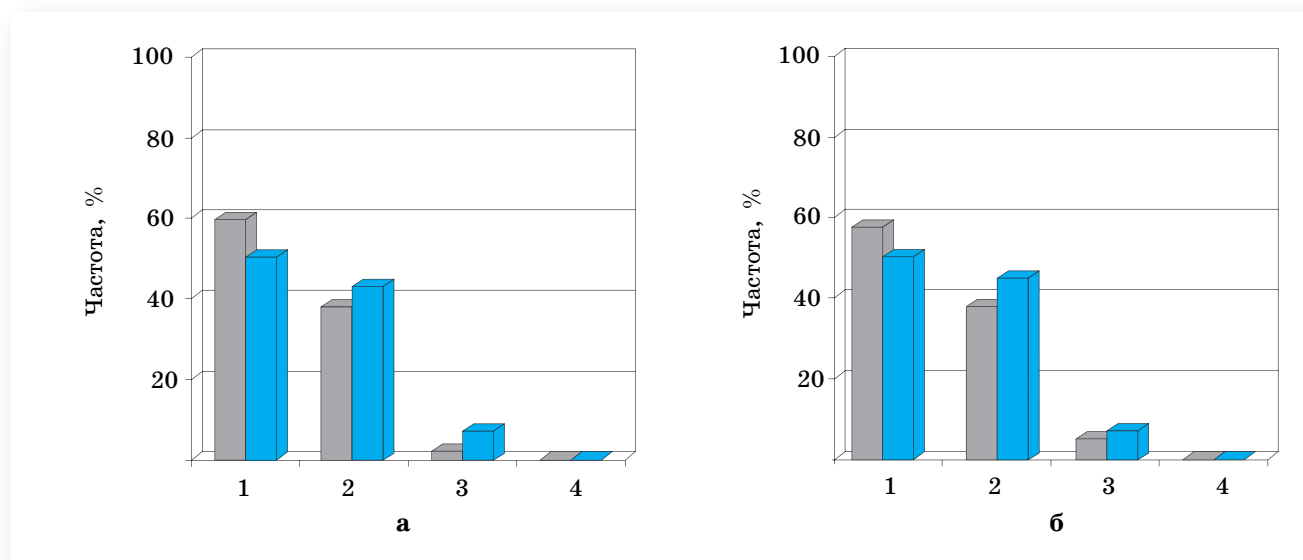


Рис. 2. Переносимость оксиметазолина по оценке врачей (а) и пациентов (б).*

1-й столбик — оксиметазолин, 2-й столбик — изотонический раствор NaCl; переносимость: 1 — отличная, 2 — хорошая, 3 — удовлетворительная, 4 — неудовлетворительная; * по данным [11].

метазолина (Називин спрей 0,05% и др.) и ксилометазолина (Ксимелин спрей 0,1%).

При строгом соблюдении рекомендованного режима дозирования, способов применения (интраназальное введение в виде капель или спрея) и продолжительности использования (не более 3 дней) побочные и нежелательные явления при использовании топических сосудосуживающих препаратов встречаются редко. Среди побочных и нежелательных явлений топических деконгестантов описаны индивидуальная непереносимость, медикаментозный ринит, а также общие проявления (головная боль, тошнота, повышенная возбудимость, сердцебиение и др.), которые чаще развиваются у пациентов с повышенной чувствительностью к адреномиметикам. При нарушении режима дозирования местных сосудосуживающих препаратов может развиваться медикаментозный ринит. При этом в качестве основной причины данного состояния обсуждается возникновение рефрактерности сосудов слизистой оболочки носа к адреномиметикам, что приводит к развитию вторичной назальной вазодилатации. Клинически медикаментозный ринит характеризуется повторным появлением гиперемии и отека слизистой оболочки носа с нарушением носового дыхания и заложенности, несмотря на проводимую терапию. Чаще развитие данного осложнения встречается при использовании местных сосудосуживающих препаратов короткого действия. При длительном и бесконтрольном использовании топических деконгестантов возможно развитие атрофии слизистой оболочки носа. Поэтому применение данных препаратов не должно превышать 7 дней. Следует отметить, что у детей, особенно раннего возраста, несмотря на местный способ применения, использование деконгестантов

может сопровождаться развитием не только местных, но и системных нежелательных эффектов. Это связано с тем, что у детей более высокие значения относительной резорбтивной поверхности слизистой оболочки носа. Повышенному поступлению местных деконгестантов в системный кровоток также может способствовать повышенная травматизация слизистой оболочки, нередко возникающая из-за дефектов проводимого туалета носовых ходов (повреждение при промывании и/или закапывании кончиком пипетки или груши).

Нарушения рекомендуемого режима дозирования (увеличение разовых доз или частоты использования) местных деконгестантов могут привести не только к местным нежелательным явлениям (атрофический ринит), но и к появлению таких общих симптомов передозировки, как беспокойство, тремор, бессонница, головная боль, тахикардия и артериальная гипертензия. При случайном оральном приеме деконгестантов возможно тяжелое отравление с развитием серьезных патологических состояний — вплоть до угнетения ЦНС, гипотермии и комы. Поэтому местные деконгестанты, как и все другие ЛС, необходимо хранить в недоступном для детей месте, а их использование должно строго регламентироваться. При этом врач, назначая ребенку эти препараты, должен обязательно предупредить родителей о недопустимости превышения рекомендуемых доз.

Деконгестанты должны с осторожностью назначаться пациентам с артериальной гипертензией и тахикардиями. Следует также помнить о недопустимости использования местных сосудосуживающих средств одновременно с приемом трициклических антидепрессантов (амитриптилин, кломипромин и др.) или ингибиторов МАО (метролиндол и др.) в связи

с высоким риском развития таких нежелательных явлений, как выраженная артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма.

В целом для уменьшения риска развития нежелательных эффектов при использовании топических деконгестантов необходимо придерживаться следующих положений: назначение по строгим показаниям, выбор в пользу препаратов длительного действия с более низкой концентрацией активного действующего

вещества, соблюдение рекомендуемого режима дозирования и способа применения.

Таким образом, в настоящее время в арсенале врачей-педиатров имеются эффективные и безопасные топические деконгестанты, рациональное применение которых позволит быстро купировать клинические проявления воспаления слизистой оболочки носа, что не только улучшит самочувствие ребенка, но и снизит риск развития возможных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> ц 6/2006, приложение ц 8.

Коллектив авторов, 2006

Н.К. Сухотина, И.Л. Крыжановская, Т.А. Куприянова

ПАНТОГАМ КАК СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ С ОРГАНИЧЕСКИМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ МОЗГА

ФГУ Московский НИИ психиатрии Росздрава

Пантогам (кальциевая соль гомопантотеновой кислоты) — ноотропный препарат, оказывающий мультимодальное влияние на ЦНС в виде:

- нейротрофического действия, проявляющегося в способности стимулировать нейрогенез и оказывать влияние на синаптическую пластичность;
- нейрометаболического действия — влияние на метаболические и биоэнергетические процессы через нейромедиаторные системы;
- нейропротекторного действия, связанного с воздействием на определенные звенья патологического процесса, предотвращающим гибель нервных клеток и способствующим их переживанию в экстремальных условиях.

Экспериментальные исследования доказали его седативное, антиагрессивное, противосудорожное, антигипоксическое, антиамнестическое действие [1, 2].

Легко проникая через гематоэнцефалический барьер, Пантогам максимально накапливается в мозге через 1 ч после приема. В терапевтических дозах Пантогам в течение суток почти полностью выводится из организма в неизменном виде [3].

Клинические испытания препарата, проведенные различными исследовательскими группами, показали его высокую эффективность при лечении различных форм нервно-психической патологии в детском, подростковом и зрелом возрасте [4—11].

Особая значимость Пантогама в психоневрологии детского возраста обусловлена его мягким седативным действием в определенном (часто индивидуальном) диапазоне доз и относительной редкостью эффекта гиперстимуляции при том, что одной из особенностей возрастной реактивности детей до-

школьного и младшего школьного возраста является готовность реагировать на прием энергизирующих средств психомоторной расторможенностью.

В статье суммирован опыт использования Пантогама при лечении нервно-психических расстройств, формирующихся на различных этапах восстановительного периода после экзогенно-органических повреждений мозга, а также представлены данные специального изучения эффективности препарата в качестве профилактического средства при резидуально-органической недостаточности ЦНС.

Пантогам в лечении экзогенно-органических расстройств, формирующихся на различных этапах восстановительного периода

Перечисленные выше три основных направления действия ноотропов и определяют круг показаний их применения при экзогенно-органических поражениях мозга:

- острый период мозгового поражения — предотвращение гибели клеток — минимизация дефицитарных расстройств — степени инвалидизации лиц, перенесших поражение мозга;
- подострый период поражения мозга — стимуляция нейрогенеза и восстановление утраченных или нарушенных функций;
- отдаленный (резидуальный) период — снятие церебральной астении, когнитивного дефицита, улучшение процессов компенсации и адаптации.

Хотя назначение Пантогама в *остром периоде* повреждения мозга ограничено отсутствием лекарственных форм для парентерального введения, при сохранении сознания, Пантогам может быть препа-

А.Л. Заплатников

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. – М., МЗиСР РФ (интернет-версия www.drugreg.ru, обновление 01.08. 2006).
2. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. – М., 2004. – 52 с.
3. Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. // Рос. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 1 (201). – С. 6 -39.
4. Нурмухаметов Р.А. // Cons. med. – 2001. – № 1 (1). – С. 21 - 23.
5. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / Под ред. А.А. Баранова. – М., 2006. – 608 с.
6. Тарасова Г.Д. //Педиатр. фармакол. – 2006. – Т. 3, № 3. – С. 54 - 58.
7. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). - Вып.5.– М.,2004. – 944 с.
8. Bucarechi F., Dragosavac S., Vieira R.J. // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 79, № 6. – P. 519 - 524.
9. Cannon N. L., Dalgleisch J., Frank H. et al. // J. Matern. Child. Health. - 1976.–№ 1. – P. 32 - 33.
10. Deitmer T., Scheffler R. // Rhinology. – 1993. – Vol. 31. – P. 151 - 153.
11. Dorn M., Hofmann W., Knick E. // HNO. – 2003.– № 10. – P.794 -799.
12. Franke G., Muhle V., Tschiaikin M. Final report on Post-Marketing Surveillance (PMS) study: Use of Nasivin[®] sanft 0,01% metered dropper for infants. – Merck Produkte Vertriebsgesellschaft & Co, Darmstadt, 2000.
13. Jones N.S. // J. Laringol. Otol. – 1999. – Vol. 113. – P. 1 - 9.
14. Hochban W., Althoff H., Ziegler A. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1999.– Vol.55, № 1.– P. 7-12.
15. Rüggeberg F. // Z. Allg. Med. – 1974. – Vol. 11. – P. 535 - 537.
16. The Merck Manual. – 17th Ed. – N. Y.; London, 1999.
17. Reinecke V. S., Tschiaikin M. // MMW-Fortschritte der Medizin Originalien. – 2005 .– Vol. 147. – S. 113 - 118.