

Сравнительный анализ клинической эффективности α_1 -адреноблокаторов доксазозина, тамсулозина и силодозина у мужчин с хроническим невоспалительным простатитом

Алексей Олегович Лобкарев^{1*}, Рофия Хафизьяновна Хафизьянова²,
Олег Александрович Лобкарев¹

¹Казанская государственная медицинская академия —
филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия;
²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Реферат

Цель. Сравнительное изучение клинической эффективности доксазозина, тамсулозина и силодозина в режиме монотерапии у пациентов с хроническим невоспалительным простатитом.

Методы исследования. Статистическому исследованию подверглись амбулаторные карты (АК) пациентов с диагнозом «хронический невоспалительный простатит» (ХНП), проходивших амбулаторное лечение в «Клинике амбулаторной урологии» (г. Казань) в период с 2012 г. по 2017 г.: все 173 АК пациентов, принимавших препарат доксазозин в дозе 1 мг/сут, однократно в течение 30 дней в качестве монотерапии; все 150 АК пациентов, принимавших препарат доксазозин в дозе 2 мг/сут, в два приема в течение 30 дней в качестве монотерапии; все 54 АК пациентов, принимавших препарат доксазозин в дозе 4 мг/сут, в два приема в течение 30 дней в качестве монотерапии; все 77 АК пациентов, принимавших препарат тамсулозин в дозе 0,4 мг/сут, однократно в течение 30 дней в качестве монотерапии; все 36 АК пациентов, принимавших препарат силодозин в дозе 8 мг/сут, однократно в течение 30 дней в качестве монотерапии.

На основании данных АК анализировался показатель «Клинический индекс хронического простатита» (КИ-ХП) до начала фармакотерапии, а также через 30 дней после начала фармакотерапии. Согласно клиническому индексу строили дискретные вариационные ряды, содержащие целочисленные значения от 0 (нет жалоб) до 50 баллов (максимальное количество баллов — наиболее выраженная симптоматика).

Результаты. До начала приема препаратов каждая совокупность пациентов выглядит однородно, а после 30-дневного приема препаратов теряет однородность, стремится разделиться на несколько более однородных совокупностей.

Вывод. Клиническая эффективность доксазозина, тамсулозина и силодозина у мужчин с ХНП варьирует в широком диапазоне, является плохо предсказуемой, плохо объяснимой и требует дальнейшего изучения с позиций современной доказательной медицины.

Ключевые слова: хронический простатит, доксазозин, тамсулозин, силодозин.

Для цитирования: Лобкарев А.О., Хафизьянова Р.Х., Лобкарев О.А. Сравнительный анализ клинической эффективности α_1 -адреноблокаторов доксазозина, тамсулозина и силодозина у мужчин с хроническим невоспалительным простатитом. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (6): 880–886. DOI: 10.17816/KMJ2018-880.

Comparative analysis of clinical effectiveness of α_1 -adrenoblockers doxazosin, tamsulosin and silodosin in males with chronic non-inflammatory prostatitis

A.O. Lobkarev¹, R.Kh. Khafiz'yanova², O.A. Lobkarev¹

¹Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Aim. Comparative study of clinical effectiveness of doxazosin, tamsulosin and silodosin as monotherapy for patients with chronic non-inflammatory prostatitis.

Methods. Outpatient medical records (OMR) of patients with the diagnosis of chronic non-inflammatory prostatitis who were treated in “The clinic of ambulatory urology” (Kazan) in 2012–2017, were analyzed: all 173 OMR of patients receiving doxazosin 1 mg QD for 30 days as monotherapy; all 150 OMR of patients receiving doxazosin 2 mg per day BID for 30 days as monotherapy; all 54 OMR of patients receiving doxazosin 4 mg per day BID for 30 days as monotherapy; all 77 OMR of patients receiving tamsulosin 0.4 mg QD for 30 days as monotherapy; all 36 OMR of patients receiving silodosin 8 mg QD for 30 days as monotherapy. Based on these OMR the “Clinical index of chronic prostatitis” (CI CP) was analyzed before the start of pharmacotherapy and 30 days after the beginning. According to the clinical index, the discrete sample was ordered containing the values of CI from 0 points (no complaints) to 50 points (maximal score — the most marked symptoms).

Results. Before the beginning of the treatment every sample of patients is homogeneous and after 30-day treatment they lose homogeneity and tend to divide into several homogeneous samples.

Conclusion. Clinical effectiveness of doxazosin, tamsulosin and silodosin in men with CNP varies in wide range, is poorly predictable, poorly explainable and needs further studies according to the principles of modern evidence-based medicine.

Keywords: chronic prostatitis, doxazosin, tamsulosin, silodosin.

For citation: Lobkarev A.O., Khafiz'yanova R.Kh., Lobkarev O.A. Comparative analysis of clinical effectiveness of α -adrenoblockers doxazosin, tamsulosin and silodosin in males with chronic non-inflammatory prostatitis. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (6): 880–886. DOI: 10.17816/KMJ2018-880.

Оценка клинической эффективности лекарственных веществ (ЛВ) невозможна без применения методов математической статистики [1]. В их основе лежит анализ вариационных рядов — вычисление средней арифметической, стандартного отклонения, моды, медианы, процентилей, коэффициента вариации [2, 3].

Фармакотерапия пациентов с хроническим простатитом (ХП), особенно в его наиболее распространенной форме — хроническом невоспалительном простатите (ХНП), является одной из актуальных и сложных тем, требующих изучения.

ХП, известный медицине с 1850 г., по-прежнему остается распространенным, однако недостаточно изученным и плохо поддающимся лечению заболеванием. Одной из особенностей хронического простатита является скудность выявляемых патологических изменений [4]. Основные критерии установления диагноза (данные пальпации простаты, лабораторных тестов и ультразвуковые исследования) не имеют четкой очерченности и общепризнанной трактовки [4]. Эти обстоятельства во многом определяют весьма низкий уровень понимания проблемы хронического простатита в целом, сложность оценки состояния больного и течения заболевания, а также трудности поиска новых способов его лечения и обоснования их эффективности [4].

Косвенным подтверждением этих фактов является отсутствие единой, общепринятой во всем мире классификации ХП, что вызывает некоторую терминологическую путаницу. В соответствии с «Национальным руководством по урологии» (2009 г.) [5], выделяют:

1 тип — острый бактериальный простатит; 2 тип — хронический бактериальный простатит, обнаруживаемый в 5–10 % случаев; 3 тип — хронический абактериальный простатит (синдром хронической тазовой боли), который подразделяется на: 3_А тип (воспалительная форма) — с повышением количества лейкоцитов в секрете простаты; 3_Б тип (невоспалительная форма, или хронический невоспалительный простатит (ХНП) — без повышения количества лейкоцитов в секрете простаты; 4 тип — бессимптомное воспаление простаты, выявляемое случайно при обследовании по поводу других заболеваний по результатам анализа секрета простаты или ее биопсии (гистологический простатит). Частота этой формы заболевания неизвестна.

Необходимо подчеркнуть, что ХНП встречается в 60–90 % случаев от общего числа случаев простатита [5–7].

Большим достижением отечественной медицины стала разработанная и внедренная профессорами-урологами О.Б. Лораном и А.С. Сегалом в 2001 г. «Система суммарной оценки симптомов хронического простатита» (СОС-ХП) [4]. За прошедшие полтора десятилетия СОС-ХП получила всеобщее признание и в настоящее время используется врачами в повседневной работе.

СОС-ХП упрощает выявление и анализ жалоб больного, а главное, представляет все многообразие признаков данного заболевания числовым рядом, дает количественную характеристику клинических проявлений воспалительного поражения простаты у конкретного пациента. СОС-ХП содержит вопросы, которые

обозначены римскими цифрами от I до XII. На каждый вопрос пациент самостоятельно подбирает и письменно фиксирует ответ, соответствующий его ситуации. Заполненная пациентом анкета анализируется врачом; в результате устанавливается Клинический индекс хронического простатита (КИ-ХП), который варьирует в диапазоне от 0 до 50 баллов [4].

Внедрение в клиническую практику селективных α_1 -адреноблокаторов (α_1 -АБ) стало одним из достижений в области фармакотерапии ХП в 1990-х гг. [8].

В настоящее время α_1 -АБ включены во все схемы фармакотерапии ХП, в том числе и ХНП [5–7]. При этом подчеркивается, что лечение ХНП должно быть комплексным. К сожалению, наш опыт показывает, что комплексность часто переходит в полипрагмазию.

Целью настоящей работы является сравнительное изучение клинической эффективности доксазозина, тамсулозина и силодозина в режиме монотерапии у пациентов с хроническим невоспалительным простатитом.

Статистическому исследованию подверглись амбулаторные карты (АК) пациентов с диагнозом «хронический невоспалительный простатит» (ХНП), проходивших амбулаторное лечение в «Клинике амбулаторной урологии» (г. Казань) в период с 2012 г. по 2017 г.:

– все 173 АК пациентов, принимавших препарат доксазозин (Кардура) в дозе 1 мг/сут, однократно в течение одного месяца в качестве монотерапии (рис. 1);

– все 150 АК пациентов, принимавших препарат доксазозин (Кардура) в дозе 2 мг/сут, в два приема в течение одного месяца в качестве монотерапии (рис. 2);

– все 54 АК пациентов, принимавших препарат доксазозин (Кардура) в дозе 4 мг/сут, в два приема в течение одного месяца в качестве монотерапии (рис. 3);

– все 77 АК пациентов, принимавших препарат тамсулозин (Омник) в дозе 0,4 мг/сут, однократно в течение одного месяца в качестве монотерапии (рис. 4);

– все 36 АК пациентов, принимавших препарат силодозин (Урорек) в дозе 8 мг/сут, однократно в течение одного месяца в качестве монотерапии (рис. 5).

На основании данных АК анализировался показатель «Клинический индекс хронического простатита» (КИ-ХП) до начала фармакотерапии, а также через 30 дней после начала фармакотерапии.

На основании этого клинического индекса строили дискретные вариационные ряды,

содержащие целочисленные значения от 0 (нет жалоб) до 50 баллов (максимальное количество баллов — наиболее выраженная симптоматика).

Исходными характеристиками рассматриваемых рядов распределения являлись:

– x_i — дискретные значения признака — общее количество баллов по шкале СОС-ХП;
– частота n_i — число пациентов, обладающих данным количеством баллов.

На их основании рассчитывали следующие характеристики:

– частоту q_i — удельный вес (доля в процентах) единиц совокупности, имеющих определенное значение признака [3]:

$$q_i = \frac{n_i}{N},$$

где N — объем выборки; n_i — частота.

– накопленную частоту N_x — число единиц совокупности, у которых значение признака не превышает данного x , то есть это частота нарастающим итогом [3]:

$$N_x = \sum_{i=1}^m n_i.$$

– накопленную частоту Q_x — удельный вес (доля в процентах) единиц совокупности, у которых значение признака не превосходит данное x , то есть это частота нарастающим итогом [3]:

$$Q_x = \sum_{i=1}^m q_i.$$

– среднюю арифметическую \bar{x} по формуле:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^m X_i \cdot n_i}{\sum_{i=1}^m n_i}$$

– дисперсию σ^2 ;

– среднее квадратическое отклонение σ ;

– моду (Mo) — наиболее часто встречаемое значение признака в совокупности.

Далее по накопленным частотам находили медиану и процентилю [1–3].

Затем вычисляли коэффициент вариации V_σ по формуле [1]:

$$V_\sigma = \frac{\sigma}{\bar{x}} \cdot 100\%$$

Статистическую совокупность считали количественно однородной, если коэффициент вариации не превышал 33%.

Затем графически представляли изучаемые дискретные ряды распределения в виде полигона распределения, где на оси абсцисс приведены дискретные значения показателя x_i

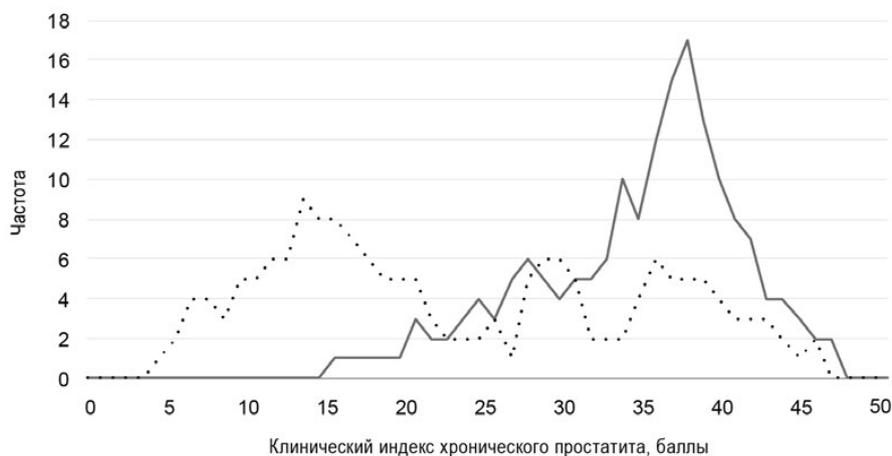


Рис. 1. Распределения 173 пациентов с диагнозом «хронический невоспалительный простатит», которым был назначен доксазозин 1 мг/сут. Непрерывная линия — до начала приема, прерывистая линия — после 30 дней приема

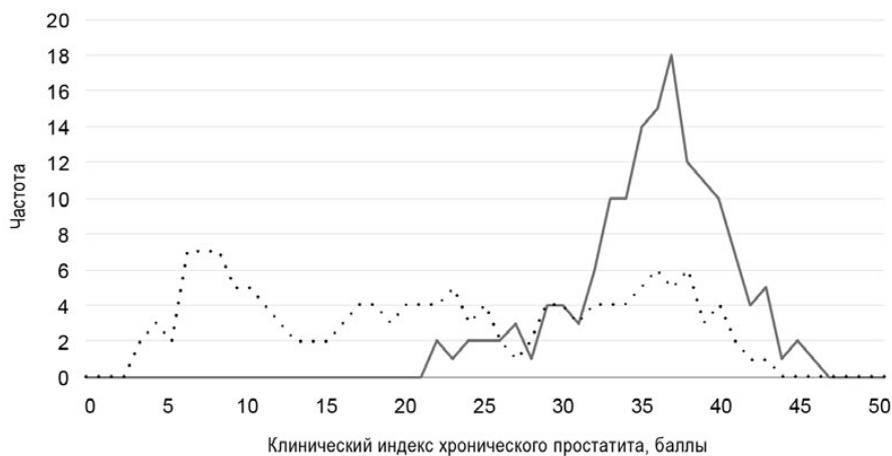


Рис. 2. Распределения 150 пациентов с диагнозом «хронический невоспалительный простатит», которым был назначен доксазозин 2 мг/сут. Непрерывная линия — до начала приема, прерывистая линия — после 30 дней приема

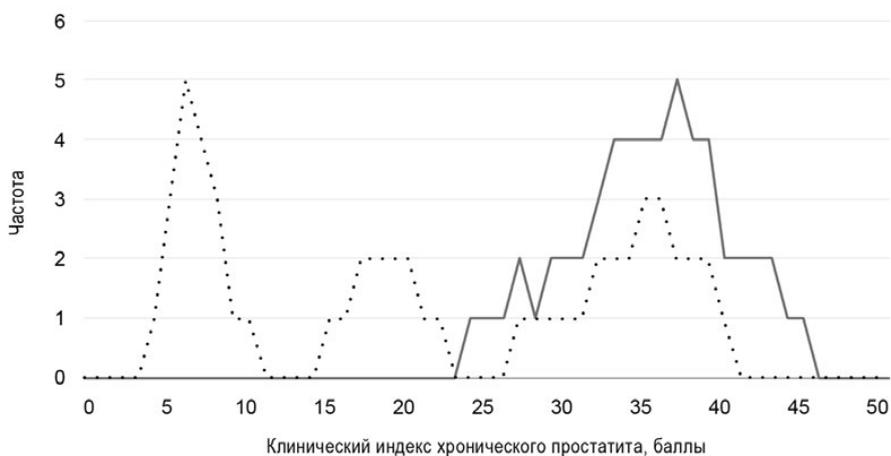


Рис. 3. Распределения 54 пациентов с диагнозом «хронический невоспалительный простатит», которым был назначен доксазозин 4 мг/сут. Непрерывная линия — до начала приема, прерывистая линия — после 30 дней приема

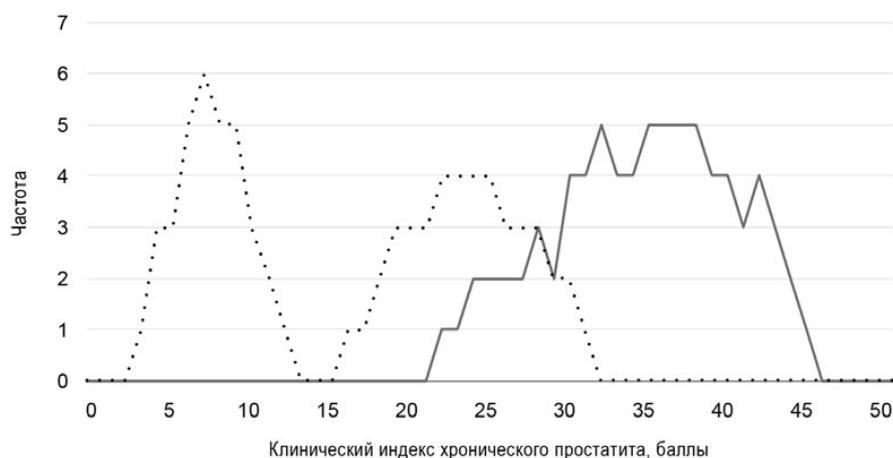


Рис. 4. Распределения 77 пациентов с диагнозом «хронический невоспалительный простатит», которым был назначен тамсулозин 0,4 мг/сут. Непрерывная линия — до начала приема, прерывистая линия — после 30 дней приема

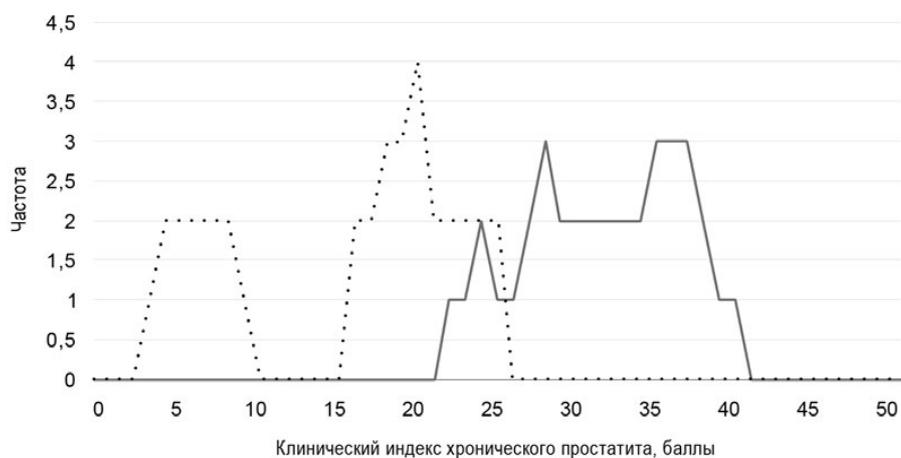


Рис. 5. Распределения 36 пациентов с диагнозом «хронический невоспалительный простатит», которым был назначен силодозин 8 мг/сут. Непрерывная линия — до начала приема, прерывистая линия — после 30 дней приема

(«Клинический индекс хронического простатита» (КИ-ХП), равный общему количеству баллов по опроснику СОС-ХП), а на оси ординат — частота показателя n_i .

Результаты проделанной работы графически представлены на рис. 1–5.

Анализ вариационных рядов и графиков обращает внимание на несколько закономерностей.

До начала приема препаратов каждая совокупность пациентов выглядит однородно (дисперсия и стандартное отклонение малы), а после 30-дневного приема препаратов теряет однородность, стремится разделиться на несколько более однородных совокупностей.

Так, расчеты, соответствующие рис. 1, дали такую характеристику совокупности. Из 173 па-

циентов до начала приема доксазозина 1 мг/сут: средняя арифметическая \bar{x} равна $34,2 \pm 0,3$ баллам; дисперсия σ^2 составила 18 баллов²; стандартное отклонение σ равно 4,2 балла; мода (M_0) — 37 баллов; 25-й процентиль (pro_{25}) — 30 баллов; медиана (Me) 50-й процентиль — 35 баллов; 75-й процентиль (pro_{75}) — 38 баллов. Коэффициент вариации V_σ составил 12,35%, что свидетельствует о количественной однородности рассматриваемой совокупности. Мода (37 баллов) близка к медиане (35 баллов).

После 30-дневного приема доксазозина 1 раз 1 мг/сут параметры распределения совокупности, которую составили те же пациенты, резко изменились. Имеет место трехмодальное распределение: $\bar{x} = 22,4 \pm 0,5$ балла; $\sigma^2 = 36,7$ балла²; $\sigma = 6,1$ балла. Me — 20

баллов; 25-й процентиль — 13 баллов; 75-й процентиль — 33 балла. Коэффициент вариации V_s составил 27,2%, что свидетельствует о малой однородности рассматриваемой совокупности.

По мере увеличения суточной дозы доксазозина происходит все большая деформация рядов распределения по «Клиническому индексу хронического простатита», которая приводит к разделению совокупности из 54 мужчин, принимавших доксазозин 4 мг/сут, на три:

- крайнюю слева (включает в себя 33% пациентов), состоящую из тех, у кого прием препарата был клинически эффективен;

- крайнюю справа (включает в себя 45% пациентов), состоящую из тех, у кого прием доксазозина 4 мг/сут не дал эффекта;

- промежуточную (примерно 22% пациентов), которые отметили лишь слабый клинический эффект.

По мере увеличения селективности вещества по отношению к α_1 -адренорецепторам (доксазозин → тамсулозин → силодозин) нарастает тенденция к разделению совокупности пациентов на тех, которые отмечают значимое улучшение своего здоровья и почти полную ремиссию, и тех, у кого лекарственное вещество мало либо неэффективно.

Отметим, что α_1 -адреноблокаторы (α_1 -АБ) в настоящее время являются одними из наиболее широко назначаемых препаратов при хроническом простатите, в частности, при его невоспалительной форме [5–7]. Поэтому четкое выяснение механизма их действия, а также факторов, способствующих достижению их наибольшей клинической эффективности, — одна из проблем современной фармакологии.

Однако результаты проведенного исследования показывают, что данная проблема далека от решения и, в свою очередь, лежит в основе других проблем.

По теореме А.М. Ляпунова, если случайная величина является суммой большого числа независимых слагаемых, то она с достаточной степенью точности будет распределяться по закону нормального распределения [1]. Анализ совокупностей пациентов до начала приема α_1 -АБ показывает, что они однородны, имеют малые σ^2 , σ , коэффициенты вариации; средние арифметические близки либо соответствуют модам и медианам. Поэтому можно сделать вывод о соответствии их распределений нормальному.

Но графики распределения тех же пациентов после 30 дней приема α_1 -АБ асимметричны, полимодальны. Очевидно, что клиническая эффективность доксазозина, тамсулозина

и силодозина варьирует в широких пределах у пациентов с ХНП. Это является основанием считать, что существует фактор (факторы), который принципиальным образом воздействует на эффективность доксазозина, тамсулозина и силодозина. Установление этого фактора будет иметь важное практическое значение, так как позволит прогнозировать результат фармакотерапии у конкретного пациента.

В контексте сказанного не вполне понятна взаимосвязь между селективностью α_1 -АБ и достижением либо недостижением клинической эффективности у конкретного пациента.

В основе современной теории, обосновывающей применение α_1 -АБ при ХП, лежит следующий принцип — чем более выражена селективность α_1 -АБ к α_{1A} -адренорецепторам (особенно к α_{1A} -подтипу), локализованным в нижней части мочевого пузыря и в простате, тем выше их клиническая эффективность, и тем ниже частота побочных эффектов, главным образом гипотензии. Так, до 1990-х гг. для лечения расстройств мочеиспускания в арсенале урологов был лишь один α -адреноблокатор — празозин. Доксазозин (намного более селективный адреноблокатор) был выведен на фармацевтический рынок и в короткий срок вытеснил празозин из практики; сегодня о празозине имеется лишь историческое упоминание. Доксазозин в течение почти десяти лет был основным и, по сути, единственным α_1 -АБ, с большей или меньшей эффективностью применявшимся для лечения мужчин с ХП и аденомой простаты.

В начале 2000-х гг. на рынок был выведен тамсулозин, который в 100 раз более селективен по отношению к α_{1A} -адренорецепторам мочевого пузыря и простаты, чем доксазозин. Последний утратил свою привилегию, однако с рынка вытеснен не был, как того следовало бы ожидать.

В 2013 г. появился силодозин. Компания-производитель промотирует его как «суперселективный» α_1 -АБ, намного более селективный, чем тамсулозин. Но за последние пять лет он так и не вытеснил тамсулозин и доксазозин.

Причина не в высокой стоимости препарата. Когда α_1 -АБ принимаются постоянно, то целью врача и пациента является подбор ЛВ, его дозировки и кратности приема, которые будут оптимальными для конкретного пациента. Поэтому сотрудничество врача и пациента с ХНП заключается в том, чтобы врач предоставил исчерпывающую информацию об основных ЛВ, рекомендуемых при ХНП, и разработал схему лечения, а пациент, применяя ЛВ,

объективизировал свои жалобы в соответствии с СОС-ХП. Поочередно принимая доксазозин, тамсулозин и силодозин, многие останавливают свой выбор именно на доксазозине. Более того, состоятельные пациенты буквально «держатся» за дешевый доксазозин, не желая менять его на чуть более дорогие тамсулозин или силодозин.

Таким образом, при ХНП менее селективный доксазозин часто оказывается эффективнее, чем более селективные α_1 -АБ. Причина, на наш взгляд, кроется в еще не изученных особенностях фармакодинамики доксазозина, а именно в том, что клиническая эффективность доксазозина обусловлена не только α_1 -адренблокарующим действием, но и неизвестным биохимическим эффектом. Так, нами было показано, что доксазозин повышает скорость потребления кислорода тканью простаты [9], также можно предположить, что в рассматриваемые явления свой вклад вносит система P2-рецепторов [10, 11].

ВЫВОД

Клиническая эффективность доксазозина, тамсулозина и силодозина у мужчин с ХНП варьирует в широком диапазоне, является плохо предсказуемой, труднообъяснимой и требует дальнейшего изучения с позиций современной доказательной медицины.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. *Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии*. Казань: Медицина. 2006; 374 с. [Khafiz'yanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. *Matematicheskaya statistika v eksperimental'noy i klinicheskoy farmakologii*. (Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology.) Kazan: Meditsina. 2006; 374 p. (In Russ.)]
2. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ. М.: Практика. 1998; 459 с. [Glantz S.A. *Mediko-biologicheskaya statistika*. (Medico-biological statistics.) Moscow: Praktika. 1998; 459 p. (In Russ.)]
3. Сизова Т.М. *Статистика*. СПб.: ИТМО. 2005; 190 с. [Sizova T.M. *Statistika*. (Statistics.) Saint-Petersburg: ИТМО. 2005; 190 p. (In Russ.)]
4. Лоран О.Б., Сегал А.С. Система суммарной оценки симптомов при хроническом простатите. *Урология*. 2001; 5: 16–19. [Loran O.B., Segal A.S. A system of comprehensive assessment of symptoms in chronic prostatitis. *Urologiya*. 2001; 5: 16–19. (In Russ.)]
5. *Урология: национальное руководство*. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 1024 с. [*Urologiya: natsional'noe rukovodstvo*. (Urology: the national guide.) Ed. by N.A. Lopatkin. Moscow: GEOTAR-Media. 2009; 1024 p. (In Russ.)]
6. *Урология. Клинические рекомендации*. Под ред. Н.А. Лопаткина. 2-е изд., перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 416 с. [*Urologiya. Klinicheskie rekomendatsii*. (Urology: clinical guidelines.) Ed. by N.A. Lopatkin. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media. 2013; 416 p. (In Russ.)]
7. *Интегративная урология. Руководство для врачей*. Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. М.: Медфорум. 2014; 432 с. [*Integrativnaya urologiya. Rukovodstvo dlya vrachey*. (Integrative urology. Guide for physicians.) Ed. by Glybochko P.V., Alyaev Yu.G. Moscow: Medforum. 2014; 432 p. (In Russ.)]
8. Жирникова М.Л., Винаров А.З., Машковский М.Д., Пытель Ю.А. Блокаторы альфа-адренорецепторов в терапии больных с расстройствами мочеиспускания. *Пленум Всероссийского общества урологов*. Саратов, 1994; 88–96. [Zhirnikova M.L., Vinarov A.Z., Mashkovskiy M.D., Pytel' Yu.A. The blockers of alpha-adrenoreceptors in therapy of patients with voiding disorders. *The plenum of The Russian Society of urologists*. Saratov, 1994; 88–96. (In Russ.)]
9. Лобкарев А.О., Хафизьянова Р.Х., Лобкарев О.А. Сравнительное изучение влияния тадалафила и доксазозина на скорость потребления кислорода тканью простаты. *Medicus*. 2017; (4): 71–74. [Lobkarev A.O., Khafiz'yanova R.Kh., Lobkarev O.A. Comparative study of the influence of tadalafil and doxazosin on the rate of oxygen consumption by the prostate tissue. *Medicus*. 2017; (4): 71–74. (In Russ.)]
10. Зиганшин А.У., Зиганшина Л.Е. *P2-рецепторы: перспективная мишень для будущих лекарств*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 136 с. [Ziganshin A.U., Ziganshina L.E. *P2-retseptory: perspektivnaya mishen' dlya buduschikh lekarstv*. (P2-receptors: promising target for future drugs). Moscow: GEOTAR-Media. 2009; 136 p. (In Russ.)]
11. Зиганшин А.У., Бедова Д.В., Зубков Э.А., Ситдыкова М.Э. P2-рецепторы мочевого пузыря как потенциальные мишени действия новых лекарств. *Казан. мед. ж.* 2018; (3): 462–466. [Ziganshin A.U., Bedova D.V., Zubkov E.A., Sitydykova M.E. P2-receptors of the urinary bladder as potential targets for novel drugs. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; (3): 462–466. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2018-462.