

7. Villalón CM, Centurión D, Valdivia LF, de Vries P, Saxena PR. Migraine: pathophysiology, pharmacology, treatment and future trends. *Curr Vasc Pharmacol.* 2003, №1(1). p.71-84.
8. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari M. Migraine – current understanding and treatment. *N. Engl. J. Med.* 2002, №346. p.257-270
9. Slassi A. Recent advances in 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptor antagonists and agonists and their potential therapeutic applications. *Curr Top Med Chem.* 2002 Jun; №2(6). p.559-74.
10. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet.* 2001, №358(9294). p.1668-75.
11. Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW et al. Selective serotonin 1F (5HT<sub>1F</sub>) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001, №358. p.1230-1234
12. Bouchelet I, Case B, Olivier A, Hamel E. No contractile effect for 5-HT<sub>1D</sub> and 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonists in human and bovine cerebral arteries: similarity with human coronary artery. *Br. J. Pharmacol.* 2000, №129. p.501-508
13. Millson D.S. Rational migraine management: optimising treatment with the triptans. *Funct Neurol.* 2000; №15 Suppl 3, p.182-91.
14. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs.* 2000, №60(6). p.1259-87.
15. Cohen ML, Schenck K. 5-Hydroxytryptamine(1F) receptors do not participate in vasoconstriction: lack of vasoconstriction to LY344864, a selective serotonin(1F) receptor agonist in rabbit saphenous vein. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; №290(3), p.935-9.
16. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch. Intern. Med.* 1999, №159. p.813-818
17. Mitsikostas DD, del Rio MS, Moskowitz MA, Waeber C. Both 5HT<sub>1B</sub> and 5HT<sub>1F</sub> receptors modulate c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis. *Eur. J. Pharmacol.* 1999, №369. p.271-277
18. Pauwels PJ, John GW. Present and future of 5-HT receptor agonists as antimigraine drugs. *Clin Neuropharmacol.* 1999, №22(3). p.123-36.
19. Shephard S, Edvinsson L, Cumberbatch M, Williamson D, Mason G, Webb J, Boyce S, Hill R, Hargreaves R. Possible anti-migraine mechanisms of action of the 5HT<sub>1F</sub> receptor agonist LY334370. *Cephalalgia* 1999, №19. p.851-858
20. Adham N., Kao H.-T., Schechter L.E., Bard J., Olsen M., Urquhart D., Durkin M., Hartig P.R., Winshank R.L., Branchek T.A. Cloning of another human serotonin receptor (5-HT<sub>1F</sub>): a fifth 5-HT<sub>1</sub> receptor subtype coupled to the inhibition of adenylate cyclase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993, №90, p.408-412

## NOI PERSPECTIVE ÎN TRATAMENTUL ARTRITEI REUMATOIDE

**Cristina Moisei**

(Conducător științific Cerlat Sergiu, asistent universitar)

Catedra Farmacologie și farmacie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### *New perspectives in treatment of rheumatoid arthritis*

This review focuses on biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis, chronic inflammatory disease that attacks the synovium of joints, which affects about 1% of the world's population. There are various treatments, the goal being to alleviate the current symptoms, and prevent further destruction of the joints. Analgesics and anti-inflammatory drugs, including

steroids, are used to suppress symptoms, while recently, a group of new biological drugs, inhibits or stops the pathogenetic processes underlying joint damage, preventing long-term disease evolution.

### **Rezumat**

Această revizuire se concentrează asupra agenților biologici în tratamentul poliartritei reumatoide, boală inflamatorie cronică ce atacă sinoviala articulațiilor, de care suferă aproximativ 1% din populația lumii. Sunt disponibile diverse tratamente, scopul fiind atenuarea simptomelor curente, și de a preveni distrugerea viitoare a articulațiilor. Analgezicele și medicamentele anti-inflamatorii, inclusiv steroizi, sunt folosite pentru a suprima simptomele, în timp ce în ultimul timp, un grup de noi preparate biologice, inhibă sau opresc procesele patogenetice care stau la baza deteriorării articulației, prevenind evoluția maladiei pe termen lung.

### **Actualitate**

**Artrita reumatoidă (AR)** - afecțiune cronică sistemică, de etiologie necunoscută, ce se caracterizează printr-un proces inflamator, interesând în principal articulațiile în mod simetric, cu evoluție rapidă și distructivă, în cadrul căreia se apreciază 4 etape, care în final se soldează cu pierderea totală a capacității vitale a pacientului.

În urma studiilor efectuate în întreaga lume privind incidența acestei boli, s-a stabilit că din anul 2001 și pînă în prezent numărul bolnavilor a crescut alarmant fiind una din cele mai răspândite afecțiuni inflamatorii cronice, întâlninduse la 0,8% din populație, unde femeile sunt afectate de 3 ori mai frecvent decât bărbații. Prevalența crește cu vârsta, iar debutul se situează de obicei în decada a 4-a sau a 5-a de viață. O prognoză pentru viitor ar fi o creștere continuă a numărului persoanelor afectate.

Necătând la multitudinea de preparate medicamentoase, tratamentul artritei continuă să fie o problemă pentru medic și pacient, deoarece majoritatea au o acțiune simptomatică ce nu influențează evoluția și progresia bolii. O nouă etapă în medicația AR a apărut nu demult, odată cu apariția unor tehnologii revoluționare ce au permis crearea și aplicarea în clinică a unei noi clase de preparate anti-reumatice, care aparțin agenților biologici ce acționează asupra momentelor patogenetice cheie în dezvoltarea artritei.

Scopurile farmacoterapiei contemporane pot fi rezumate în trei puncte:

1. Încetinirea progresiei distrugerii articulare
2. Înlăturarea semnelor și simptomelor inflamației
3. Îmbunătățirea calității vieții pacientului

### **Medicația artritei reumatoide**

Cu toate că în prezent sunt deja aplicate noi principii de tratament ale AR, unii medici mai optează încă pentru vechea schemă bazată pe preparate ce acționează simptomatic. Trebuie de menționat faptul că aceasta este datorat și lipsei capacității de procurare de către pacienți a unor medicamente mai efective. Conform tacticilor moderne de tratament al AR, medicația artritei se împarte în 2 clase:

I. Preparat ce influențează asupra simptomelor bolii (SMARDs)

II. Preparat ce influențează asupra procesului patologic (DMARDs)

**CLASA UNU** - fac parte antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) și antiinflamatoarele steroidiene (AIS).

**AINS** - Diminuează simptomele inflamației (durere, edem etc.), dar nu influențează patogeneza bolii. Sunt utilizate în terapia de primă linie. Produc o serie de efecte adverse ca: ulcerații gastro-intestinale, tulburări la nivelul rinchilor și cardiovasculare. Exemple: Diclofenac, Naproxen, Ibuprofen. Celecoxib, Valdecoxib.

**AIS** - Produc diminuarea simptomelor bolii și intervin într-o măsură în patogeneza bolii. Pot fi administrate oral în doze mici pentru terapia sistemică și local pentru injecții intraarticulare.

Efectele adverse produse: osteoporoză, hiperglicemie, agravarea diabetului existent, hipertensiune arterială, sindrom Cushing, dereglări de ordin psihologic. Exemple: Prednisolon, Betametason, Metilprednizolon.

#### **CLASA DOI.**

**Preparate imunomodulatoare** - În practică medicală, tratamentul cu metotrexat este prima linie de preparate antireumatice. Metotrexatul este cel mai bine evaluat droguri antireumatice, și cel cu care avem cea mai mare experiență. La doze de 7,5 mg la 25 mg pe săptămână, metotrexatul ameliorează durerea, reduce numărul de articulații afectate, și oferă o îmbunătățire funcțională. El posedă efecte adverse comune tuturor imunosupresoare, în special gastro-intestinale și tulburări hematologice. Tratamentul este retras din cauza efectelor adverse ce sunt frecvente la dozele utilizate în poliartrita reumatoidă. Alte droguri de sinteză antireumatice, cum ar fi azatioprina, clorochină și derivatele sale, ciclofosfamida, ciclosporina, D-penicilamina, leflunomidă, sărurile de aur și sulfasalazină nu sunt mai eficiente decât metotrexatul. Unele sunt mai puțin eficiente, iar altele sunt mai toxice.

În cazul că monoterapia cu metotrexat este inefficientă, sau atunci când este inițial poliartrită reumatoidă severă, adăugarea unui antagonist TNF-alfa poate fi benefică. O a treia opțiune-line este de a combina rituximab cu metotrexat. În aproximativ 10 studiile comparative, combinație de metotrexat și un antagonist TNF-alfa a fost mai eficientă decât monoterapia cu metotrexat privind starea funcțională și simptome, în special în artrita reumatoidă severă inițial.

**Preparatele biologice** - sunt preparate care deschid o nouă etapă în medicația AR reprezentând proteine genetic modificate, care acționează asupra unor ținte deosebit de specifice, a căror implicare în patogenia bolii a fost deja demonstrată. Sunt medicamente cu răspuns terapeutic rapid, toxicitate nespecifică redusă, interval relativ comod de administrare (intravenos-lunar, subcutan-saptamanal) și efect imunomodulator pe perioadă îndelungată. Efectul produs este stoparea sau încetinirea progresării AR prin: reducerea semnelor și simptomelor inflamației, distrugerii articulare, intervenind direct în modificarea unor procese patologice astfel îmbunătățind starea pacienților cu AR moderată și severă.

Actualmente se cunosc mai multe preparate de ordin DMARDs, unele sunt implicate în clinică, altele abia în studii clinice ce se diferențiază prin mai mulți parametri, astfel putem săi clasificăm conform mecanismului de acțiune și metodelor de obținere.

### **Clasificarea preparatelor biologice după localizarea acțiunii**

#### **A. Preparate ce acționează la nivel intracelular**

1. Antagoniști ai receptorului IL-1 (Anakinra)
2. mTOR (serin/treonin protein kinaza) (Sirolimus, Deforolimus, Everolimus)

#### **B. Preparate ce acționează la nivel extracelular**

##### ***I. Anticorpi monoclonali***

1. Cu acțiune noncelulară (solubili)
  - Componentele complementului 5 (Eculizumab)
  - TNF inhibitori (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Rituximab)
  - Interleukina-5 (Mepolizumab)
  - Imunoglobulina E (Omalizumab)
  - Interleukina-6 (Elsilimomab)
2. Cu acțiune celulară (acționează asupra diferitor domenii celulare)
  - CD3 (Muromonab-CD3, Otelixizumab, Teplizumab, Visilizumab)
  - CD4 (Clenoliximab, Keliximab)
  - CD20 (Afutuzumab, Rituximab)
  - Receptorul Interleukinei-6 (Toclizumab)
  - Receptorul Interleukinei-2/CD25 (Daclizumab)
3. Neclasificate (Atorolimumab, Cedelizumab, Dorlixizumab, Fontolizumab, Gantenerumab)

## **II. Anticorpi policlonali (globulina anti-limfocitară).**

### **Clasificare după tehnologia de sinteză**

1. **Hibridizare** (fuziunea celulelor mienice cu cele ale splinei unui șoarece care a fost imunizat cu antigenul dorit).
2. **Purificarea anticorpilor monoclonali** (extragerea anticorpilor doriți printr-o serie de procedee fizice și chimice).
3. **Recombinare** (bazată pe clonarea rapidă a genelor imunoglobulinelor, cu scopul recombinării ulterioare). Anakinra
4. **Sinteza anticorpilor umani și chimerici** (bazată pe fuziunea porțiunilor de antigene umane cu cele de șoareci). Infliximab, Etanercept, Rituximab
5. **Sinteza anticorpilor complet umani** (include sinteza în vitro a anticorpilor complet umani). Adalimumab, Daclizumab, Omalizumab.

În continuare sunt descrise cele mai importante grupe de preparate biologice utilizate actualmente ca terapie în AR.

### **1. Inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNF- $\alpha$ )**

Factorul de necroză tumorală (TNF  $\alpha$ ) este o citokină și unul din principalii mediatori ai inflamației (mediază distrugerea articulației), se sintetizează în principal de macrofagi, dar și de T limfocite (prevalează în articulația afectată și membrana sinovială). Există 3 tipuri de TNF : 1-membranar, 2-plasmatic, 3-unit cu receptorul.

#### **Clasificarea**

- Anticorpi monoclonali chimerici (Infliximab)
- Proteine de fuziune, receptor TNF- $\alpha$  uman recombinat (Etanercept)
- Anticorpi monoclonali IgG<sub>1</sub> umani recombinati (Adalimumab)

#### **Evoluția terapiei anti TNF**

- 1998 – înregistrarea primului TNF- $\alpha$  inhibitor Etanercept (Enbrel)
- 1999 – înregistrarea celui de-al 2-lea inhibitor TNF- $\alpha$  Remicade (Rituximab).
- 2002 - înregistrarea celui de-al 3-lea inhibitor TNF- $\alpha$  Humira (Adalimumab).
- 2009 - înregistrarea celui de-al 4-lea inhibitor TNF- $\alpha$  Simponi (Golimumab).

Infliximab-ul (Remicade®), este un anticorp monoclonal chimeric (uman-murin) anti TNF- $\alpha$ , conținând regiunea de legare a antigenului din anticorpul de șoarece și o regiune constantă a anticorpului uman. Se leagă cu o specificitate înaltă de TNF- $\alpha$  solubil și membranar, împiedicând legarea sa de receptori. Distruge celulele care exprimă TNF- $\alpha$  printr-o toxicitate anticorp și complement dependentă și reglează producerea de către celule limfocitare-T a TNF- $\alpha$  și IFN- $\gamma$ .

Un alt preparat este Rituximab-ul (Rituxan®/ Mabthera®), anticorp monoclonal chimeric, care se uneste la molecula CD-20 pe suprafața celulei B, ceea ce duce la înlăturarea celulelor B din circulație. Un singur curs de tratament (2 perfuzii a câte 1000 mg o dată în 2 săptămâni) condiționează o depleție rapidă și constantă a limfocitelor B. Deasemenea scade nivelul factorului reumatoid. Efectele clinice se datorează micșorării numărului de celule B, interacțiunii dintre celulele B și T, de asemenea datorită scăderii nivelului autoanticorpilor. În prezent Rituximab-ul e aprobat și înregistrat și în R.Moldova.

### **2. Interleukina-1 (IL-1)**

Reprezintă o citokină proinflamatoare, implicată în patogeneza AR. IL-1 are efecte distructive asupra cartilajelor, evoluând chiar până la degradarea lor și stoparea regenerării; mai este și un stimulator al osteoclaștilor, ceea ce poate duce la erozia oaselor.

Antagonistul receptorului IL-1 (IL1ra) este un inhibitor endogen al citokinei, acesta are un efect antiinflamator, care a fost demonstrat prin experiențe efectuate în vivo. Deficiența lui poate

spontan dezvoltă o maladie autoimună similară cu AR. Un preparat ce caracterizează grupa este Anakinra (Kineret™), un antagonist uman recombinat al receptorului IL-1.

### 3. Blocarea CO-stimulată a celulelor T

Acești agenți acționează la nivelul interacțiunii celulelor prezentatoare de antigen și T limfocitelor, afectând primele etape ale cascadei evenimentelor patogenetice în AR. T limfocitele devin active datorită unui stimul necunoscut, ele recunosc antigenul ca un "non-self" iar dacă mai primesc un stimul secund, devin active, proliferază, migrează la țesuturile inflamate și secretă citokine proinflamatorii (printre care și TNF- $\alpha$ ). Cei mai importanți stimuli secundari, care activează T limfocitele sunt mediați de moleculele CD80 și CD86 ce se găsesc pe suprafața celulei prezentatoare de antigen, și cei de pe suprafața T limfocitelor, ce sunt mediați de moleculele CD28. **Abatacept (Orencia®)**, reprezentantul grupei, este o proteină de fuziune, care combină domeniul extracelular al moleculei CTLA4 (CD154) cu porțiunea Fc a moleculei imunoglobulinei umane. CTLA4 are o mare afinitate pentru CD28. Atunci când preparatul se unește la CD28 de pe suprafața celulei T, acest fapt previne recepționarea semnalului secund al activării T limfocitelor, astfel răspunsul celulelor T este anulat. Pe lângă aceasta, Abatacept-ul mai încetinește procesul formării și eliberării citokinelor proinflamatorii.

### Discuții și concluzii

Tratamentul AR cu preparatele biologice prezintă o serie de avantaje care au fost menționate mai sus, scopul primordial fiind stoparea distrucției radiologice, astfel asigurând o calitate satisfacătoare a vieții pacientului. Tendința medicației AR în țara noastră ar trebui trecută la același nivel cu cel al țărilor dezvoltate, și anume trecerea de la medicația de primă linie (AINS, AIS) la preparatele biologice, care sunt utilizate mai rezervat din cauza necunoașterii și a prețului relativ scump. Dar este o tendință mondială care este bazată pe studii clinice internaționale de eficacitate și siguranță, care au și demonstrat superioritatea acestor preparate în medicația AR.

Mai mult ca atât, un mare avantaj prezintă diminuarea eroziunilor articulare, evitând evoluția invalidizantă a bolilor reumatice, ceea ce în AR se explică printr-o diminuare a numărului de bolnavi, care necesită proteze articulare sau alte măsuri paliative.

Actualmente în Republica Moldova, pacienții cu artropatii inflamatorii cronice primesc tratament cu medicamente de fond practic pe parcursul întregii vieți. Aceste medicamente, numite modificatoare a bolii (Metotrexat, Sulfasalazina, Ciclofosfamidă, D-penicilamidă, precum și AIS) sunt capabile să inducă remisiunea bolii la un număr foarte mic de pacienți, totodată posedând o toxicitate sporită cu multitudine de reacții adverse ce frecvent impun abandonarea tratamentului de către pacient. Monoterapia cu Metotrexat aduce remisune completă în cca.5% de cazuri și parțială în alte 60%.

Odată cu apariția tratamentului biologic, AR cunoaște o nouă etapă în terapie, având ca țintă principalele verigi patogenetice ce sunt indispensabile pentru menținerea și dezvoltarea patologiei. Principalele grupe de preparate sunt reprezentate de anticorpii monoclonali, ce blochează diferite molecule implicate în inflamație și împiedică interacțiunea lor cu receptorii celulari: anticorpi anti TNF- $\alpha$  (Infliximab), receptori TNF solubili (Etanercept), forma recombinată a antagonistului natural al IL-1Ra (Anakinra), anticorpi monoclonali IgG<sub>1</sub> chimerici umanizați (Adalimumab), anticorpi monoclonali anti-marker de suprafață CD20, exprimat pe limfocitele B (Rituximab). Prioritatea principală a acestor preparate comparativ cu cele folosite actualmente este selectivitatea acțiunii, cu inhibarea unuia dintre mecanismele patogenetice cheie.

În Republica Moldova se constată un procent ridicat (fiecare al treilea) de pacienți rezistenți la tratamentul de fond cu preparate de primă linie, în pofida și tratamentului combinat cu preparatele de bază. Acești pacienți necesită administrarea tratamentului anticitokinic activ pentru inducerea și menținerea remisiunii bolii.

Terapia biologică pentru R. Moldova, și mai cu seamă pentru pacient are un singur neajuns - este costisitoare. Astfel că în prezent sunt înregistrate 2 preparate din această clasă: Remicade® (Infliximab) și MabThera® (Rituximab). Costurile de piață sunt respectiv de 10 000 lei și 11 145

lei MD pentru un singur flacon, fiind necesare în mediu pentru o cură de tratament aproximativ 20 000 - 23 000 lei MD. Evident în condițiile republicii este un tratament costisitor, dar totodată este unica metodă capabilă să inducă remisiunea bolii și să stopeze progresia distrucției articulare.

Problema costului iese pe un loc inferior dacă este privită în raport cost/eficacitate. Studii efectuate au demonstrat un raport cost/eficacitate favorabil pentru agenții biologici, luând în considerație economiile făcute din costurile investigațiilor frecvente de laborator și instrumentale, spitalizări repetate cu numărul mare a zilelor de incapacitate temporară de muncă, tratamentul de protezare, de numărul mare de bolnavi care se pensionează înainte de vreme prin invalidizare, ce necesitatea achitării enorme a unui bolnav care dacă ar fi urmat un tratament efectiv ar fi încă apt de muncă.

Astfel terapia clasică este mult depășită după mai mulți parametri, dintre care principalul este eficacitatea. Acest tratament întoarce societății o persoană înzestrată cu abilități fizice satisfăcătoare și minimizează numărul invalidizărilor cu stoparea progresării maladiei, diminuarea suferințelor bolnavului, cu îmbunătățirea semnificativă a calității vieții.

Folosirea noii terapii biologice în tratamentul AR și-a găsit suport în numeroase în toate țările dezvoltate fiind deja inclusă în schemele terapeutice a pacienților cu AR rezistentă la tratamentul de primă linie. Se impune dorința și speranța ca preparatele noi, necesare pentru o terapie modernă a AR să fie incluse în lista medicamentelor compensate pentru a fi mai accesibile pacienților cu necesitate sporită față de ele, față de o viață calitativă.

### **Bibliografie**

1. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2006;10(42):iii-iv, xi-xiii, p.1-229.
2. Daniel J. McCarty. *Rheumatoid Arthritis. Best Practice of Medicine.* 2000;
3. Shepherd, Philip. Christopher Dean. *Monoclonal Antibodies.* New York: Oxford University Press, 2000;
4. Schueller-Weidekamm C. Modern ultrasound methods yield stronger arthritis work-up. *Diagnostic Imaging.* 2010, p.20-22;
5. Elliott M.J. et al. Treatment of RA with chimeric monoclonal antibodies to TNF-alfa. *J. Arthr.Rheum.* 1993, vol. 36;
6. Erik Lubberts, Wim B. van den Berg. *Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and Collagen-Induced Arthritis,* 2009;
7. Gupta A., Fombergstein B. Evaluating cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *J. of Musculoskeletal Medicine* N. 26 (8), 2009, p. 481–94;
8. Majithia V., Geraci S. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *J. Med.* N.120 (11), 2007, p.936–9.
9. Podolsky, Daniel K., *Inflammatory bowel disease.* *New England Journal of Medicine* N.346 (6), 2002, p.417–29;
10. Petrov V. I., Babaeva A. R., Tarasov S. A. Efficiency and safety of long-term Etanercept treatment of rheumatoid arthritis. *Bulletin of experimental biology and medicine,* Vol. 148, Suppl. 1, 2009;
11. Popescu Eugen, Ionescu Ruxandra – “Compendiu de reumatologie”, București, 1997;
12. Saag KG, Gim GT, Nivedita M et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *J.Arthritis & Rheumatism* N.59 (6), 2008, p.762–784;
13. Siegel D.L., *Recombinant monoclonal antibody technology.* *Transfusion clinique et biologique : journal de la Société française de transfusion sanguine* N.9 (1), 2002, p.15–22.

14. Suteanu Ștefan, Ciurtin Coziana, Micuș Sinziana, Inflamația în poliartrita reumatoidă-noi tentative terapeutice, Medicina modernă, 2006;
15. Насонов Е.Л. «Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли- $\alpha$ », Русский Медицинский Журнал, Том 9, 2001, с.7-8;