

Пятигорский филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ  
Факультет последипломного обучения

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**"Полипрагмазия. Понятие,  
причины возникновения,  
достоинства и недостатки"**

по специальности «Фармацевтическая технология»

**Выполнил:** провизор-стажер Неделева Нина Николаевна

**Руководитель:** доцент ФПО \_\_\_\_\_

2014 год

**СОДЕРЖАНИЕ**

<u>I. Обзор литературы.....</u>	<u>3</u>
<u>II. Аналитическая часть.....</u>	<u>10</u>
<u>III. Выводы.....</u>	<u>16</u>
<u>IV. Список использованной литературы.....</u>	<u>17</u>

## I. Обзор литературы

Изобилие лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке, как в России, так и во всем мире, можно рассматривать с разных точек зрения. Как следствие конкурентной борьбы фармацевтических компаний, в результате которой на один оригинальный препарат приходится десятков, а то и больше дженериков. С другой стороны, стремительно развивающаяся область медицины, в частности, методы анализа и диагностики, на фоне возрастающего влияния болезней цивилизации, ухудшения экологической обстановки, качества питания и других условий существования человека, обнаруживают все новые и новые нозологии. Если в прошлые эпохи главными врагами здоровья человека были микроорганизмы, способные тысячами уносить жизни людей, то сегодня главным врагом своего здоровья является сам человек. Его образ жизни породил такие болезни, как остеохондроз, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, которые молодеют с каждым шагом развития нашей цивилизации, принимая масштабы эпидемии.

Поскольку кардинальная перемена образа жизни в большинстве случаев невозможна, на помощь приходят медицина и фармация. В содружестве своем они создали многообразие способов избавления человека от недугов, портящих его качество жизни. Одним из этих способов является фармацевтическая терапия, в распоряжении которой находятся тысячи наименований лекарственных средств для каждой отдельно взятой болезни.

Врачи, помимо знания самой болезни, должны также уметь ориентироваться в разнообразии лекарств, выбрать нужное средство с минимумом риска для пациента и максимумом эффекта. В современной медицине принято считать, что каждая болезнь нуждается в комплексном подходе. Тем не менее, чтобы не упустить вероятные проявления болезней, заглушить все возможные симптомы, врачи перестраховываются и назначают препаратов больше, чем необходимо. В настоящее время грань между комплексным

подходом и полипрагмазией очень тонка. Быть приверженцем первого и не допустить второго является, по нашему мнению, подлинным искусством современного специалиста с медицинским или фармацевтическим образованием, к которому приходят люди с жалобами на здоровье.

Не только врачи, но и работники первого стола в аптеках, также могут подвергать больных опасностям полипрагмазии, оказывая им медвежью услугу и отпускаая несколько препаратов с мыслью «что-нибудь да поможет». По этой причине, в нашем исследовании мы постараемся отразить не только сущность полипрагмазии, ее проблему в повседневной врачебной практике, но и то, какое влияние может оказать провизор для нивелирования полипрагмазии.

Явление полипрагмазии не является новым в истории медицины. В эпоху Возрождения, когда область науки вырвалась из-под гнета средневековых церковных догматов, список назначенных препаратов на одного больного насчитывал несколько десятков наименований [5].

Само понятие «полипрагмазия» претерпевало изменения. В некоторых источниках мы находим название «polypharmacy», под которым также понимается одновременное назначение нескольких препаратов одному больному, нередко нерациональное и неоправданное. В переводе с греческого «poly» означает «много», а «pragma» - «предмет, вещь». Наиболее известная медикаментозная или лекарственная полипрагмазия (полифармация или полифармакотерапия).

Совет министров здравоохранения Евросоюза в последние дни 2009 г. отметил ряд негативных тенденций в лекарственном обеспечении жителей Европы, основной из которых названа «лекарственная распушенность» врачей различных специальностей. Вместо провозглашенного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в конце XX постулата «демедицинализация лечебного процесса в XXI» первое его десятилетие характеризуется широким использованием лекарственных средств, эффективность которых не доказана [10].

Одной из главных задач современной медицины и фармации является контроль над полипрагмазией как в случае широко распространенных заболеваний, так и в серьезных случаях.

Особенно высокий риск полипрагмазии у людей, имеющих признаки поражения нескольких органов и систем (сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной, нервной и т. д.). Так, например, пациенты с диагнозом «инсулиннезависимый сахарный диабет» имеют в анамнезе поражение нейропатии, нефропатии, ретинопатии, ишемическую болезнь сердца, ожирение, артериальную гипертензию и другое. Таким образом, одним из главных предшественников полипрагмазии у пожилых людей служит избытие симптомов на фоне нескольких заболеваний.

Зюзенков М. В., Лемешев А. Ф. считают полипрагмазию частой врачебной ошибкой, причиной которой скрывается в присутствии нескольких нозологий у больного. Каждая из них требует комплексного подхода к лечению с учетом индивидуальных особенностей человека. Эти же авторы утверждают, что отечественные клиницисты установили правило, следуя старой заповеди «*est modus in rebus*» (блюда меру) . Суть ее в том, что не назначать одному больному более 4-5 препаратов[1].

Исследование, проводимое в конце 60-х годов прошлого века в больницах Бостона, показало, что 6812 пациентам, включая детей, из почти 53 различных медицинских учреждений было прописано в среднем 8,4 различных лекарственных препаратов на каждого отдельного человека за время пребывания в стационаре [16].

Ситуация на территории стран бывшего СССР в настоящее время не изменилась. Исследование 2011 года О.А. Яковлевой и Н.В. Щербенюка , проводимое в условиях стационара, показало, что одним из самых сопутствующих факторов полипрагмазии является коморбидные заболевания.

Коморбидность (лат. *co* - вместе + *morbus* - болезнь) — наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может

появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него. Тяжелым проявлением коморбидности является полиморбидность.

Полиморбидность (множественность заболеваний у одного пациента) - одна из самых сложных проблем, с которой приходится сталкиваться врачам при работе с больными пожилого и старческого возраста. Взаимовлияние заболеваний изменяет классическую клиническую картину, характер течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни, ограничивает возможности лечебно-диагностического процесса, нередко ухудшает жизненный прогноз. С возрастом происходит «накопление» хронических заболеваний.

В условиях полиморбидности происходит сложное переплетение многих симптомов, снижается их первичная диагностическая ценность и, в то же время, различные проявления могут потенцировать друг друга, усиливая клинические симптомы, приводя к развитию «синдрома взаимного отягощения», - это, когда обострение одной болезни вызывает обострение других.

«Коморбидные заболевания приводят к дополнительной фармакотерапии, показания к которой не всегда оцениваются врачами реально и грамотно. Частота назначения препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, органов пищеварения, и в особенности препаратов, влияющих на опорно-двигательный аппарат, превышает частоту, с которой эти заболевания упоминались в сопутствующих диагнозах.<.. .> Ситуация коморбидности вынуждает врачей применять у одного больного в среднем  $10,18 \pm 0,13$  препаратов. Остается сомнительной такая высокая потребность в фармакотерапии даже в этих условиях, что только способствует полипрагмазии и расходу средств пациентов неадекватно целесообразности» [12].

J. de Jong et al. (2011) показали, что «дополнительное профилактическое использование лекарственных средств (например,

влияющих на функцию желудочно-кишечного тракта, топических препаратов для лечения возникших кожных проблем, антигистаминных средств, лекарств против кандидоза и диареи) перед применением антибиотиков 105 804 детям в возрасте до 6 лет не выявило разницы в итоговом количестве развившихся нежелательных явлений и стало ненужной полипрагмазией» [7].

Юлиш Е.И. и другие исследовали развитие бронхообструктивного синдрома (БОС) у детей первого года жизни при нерациональном лечении ОРВИ. В исследовании принимало участие две группы детей. Первой было назначено более 4 препаратов в сутки, включая антибиотики. Вторая группа получала не более 4 препаратов в сутки и показала значительно меньшие результаты проявления БОС на фоне лечения. Авторы данного исследования считают, что «механизмы влияния полипрагмазии на развитие бронхиальной обструкции в каждом конкретном случае могут быть разнообразными, но самыми очевидными являются инициирование иммуновоспалительного процесса в бронхах, поддержание инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных путях, влияние некоторых препаратов на активную деятельность реснитчатого аппарата, на адгезивные свойства бронхиального секрета, неадекватное применение некоторых муколитических и секретолитических препаратов, широкое применение антигистаминных медикаментов без учета их влияния на дренажную функцию бронхов» [11].

В качестве средства для борьбы с полипрагмазией в педиатрии Gunnar B. и Stickler M.D. Называют документирование неблагоприятных лекарственных реакций у детей [15].

Как уже было сказано, широкие масштабы полипрагмазия имеет у пожилых людей. Западные исследователи в 90-х гг. прошлого века установили, что люди старше 60 лет потребляют более 1/3 всех выпускаемых лекарств [14].

«Высок риск полипрагмазии у пожилых пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями, в коррекции которых они нуждаются.

Установлено, что полипрагмазия встречается у 56% больных моложе 65 лет и у 73% лиц более старшего возраста. Риск побочных эффектов и даже смертельных исходов от лекарственной перегрузки здесь в 3-7 раз выше, чем в молодом возрасте.

Результаты клинических исследований оценки безопасности и эффективности полифармакотерапии у пожилых пациентов показали, что одновременное назначение большого количества препаратов существенно повышает риск развития нежелательных реакций. Так, при назначении менее 6 лекарственных препаратов нежелательные эффекты возникают в 18% случаев, при назначении более 6 препаратов – у 80% пациентов пожилого возраста» [3].

Montamat S.C., Cusack B. призывают повысить роль пациентов как ответственных партнеров в лекарственной терапии, что обеспечивается повышением коммуникативного взаимодействия между врачом и пациентом, особенно, если дело касается пожилых людей [17].

Помимо пожилых людей и детей, риску полипрагмазии также подвержены беременные женщины, несмотря на то, что большая часть препаратов им противопоказана. Так, в одном из стационаров дотационного федерального региона все беременные с “угрозой”, ничем не подтвержденной, получали от 15 до 18 препаратов, что превосходит даже средние показатели по Москве [8].

Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медтехники в Казахстане подтверждает участие больного в проблеме полипрагмазии, объясняя это следующим образом: «Больной нередко сам себе «назначает» антибиотики, слабительные, жаропонижающие и анальгезирующие препараты и даже седативные, снотворные, психотропные средства, не представляя всех последствий таких злоупотреблений. Многие пациенты являются активными потребителями широко рекламируемых биологически активных добавок к пище. Таким

образом, сам пациент может устроить лекарственную полипрагмазию, не уведомив лечащего врача о том, чем он дополнил назначения» [3].

Также авторы подчеркивают роль работников первого стола в распространении проблемы полипрагмазии: «Свой «вклад» в формирование полипрагмазии вносят и аптечные работники. Так, провизоры рекомендуют самостоятельное лечение 7 из 10 больных гриппом, 64% больным острым назофарингитом и ринитом и 33,3% больным острым бронхитом. Лидерами аптечных продаж больным с «простудой» при их обращении к фармацевту являются: противопростудные комплексные препараты, препараты от кашля, препараты от боли в горле, муколитики и отхаркивающие».

Обзор имеющейся литературы по проблемам полипрагмазии в различных областях медицины позволяет нам заключить следующее. Все авторы подчеркивают негативный характер полипрагмазии. Особенно много исследований в этой области среди болезней пожилых людей. В настоящее время, одним из главных принципов борьбы с полипрагмазией сводится к высказыванию терапевта и клинического фармаколога Б.Е. Вотчала: «Поменьше лекарств: только то, что совершенно необходимо».

## II. Аналитическая часть

Говоря о причинах возникновения полипрагмазии, согласно данным обзора литературы, следует выделять полипрагмазию, зависящую исключительно от врача, и полипрагмазию, зависящую от самого больного. Общими факторами для развития обеих являются, по нашему мнению, избыток лекарственных препаратов, информации о болезнях, множественность проявлений самих болезней, пренебрежение и злоупотребление диагностическими мерами. Относительно последнего, профессор-терапевт И. Мадьяра считал, что лечебной полипрагмазии нередко предшествует полипрагмазия диагностическая.

Большую роль в полипрагмазии, по нашему мнению, играет психологический фактор, под которым понимается желание врача или собственно пациента перестраховаться на случай негативных последствий от болезни или самого лечения. Достаточно большое количество пациентов предпочитает врачей, которые назначают много препаратов. Зачастую имеется порочная особенность в психологии взаимоотношений врач – пациент: «Не назначил лекарство – плохой врач» [3].

Знание побочных эффектов препаратов побуждает заранее принять меры по их сглаживанию. Примером может служить прием антигистаминных средств при лечении гриппа и простуды, прием гастропротекторов при лечении нестероидными противовоспалительными средствами и прием пробиотиков на фоне антибактериальной терапии [7].

Следует различать полипрагмазию при стационарном и амбулаторном лечении. В первом случае контроль над полипрагмазией всецело берет на себя лечащий врач. По нашему мнению, проблема полипрагмазии при амбулаторном лечении выходит за рамки рассмотренных в литературном обзоре групп пациентов (пожилых людей, детей и беременных женщин). При амбулаторном лечении усиливается влияние других информационных источников: СМИ, провизор в аптеке, советы знакомых. Таким образом,

больной может употреблять дополнительные лекарственные средства к уже имеющемуся назначению, не имея представления о лекарственном взаимодействии и совместимости. В этом случае причинами полипрагмазии будут некомпетентность пациента. Таким образом, полипрагмазия выходит за пределы врачебных кабинетов и медицинских учреждений, чему способствуют следующие факторы:

- 1) информационная доступность;
- 2) развитие рынка безрецептурных лекарственных средств;
- 3) помолодение многих болезней и появление новых;
- 4) недоверие к медицинским учреждениям и врачам в частности;
- 5) темп жизни, желание экономить время вопреки состоянию здоровья;
- 6) высокий процент случаев самолечения.

Все перечисленные факторы вытекают из одного в другой, связаны друг с другом и являются одновременно причиной и следствием. Доступность научной и околонуучной медицинской информации посредством печатных СМИ, радио- и телепередач, Интернета, подогревая негативным отношением человека к современным врачам и потребностью решить проблему со здоровьем в короткие сроки, побуждает заниматься самолечением. Человек приходит в аптеку и набирает себе препаратов, исходя из советов близких людей, провизоров и рекламы. Таким образом проявляется эмпирический подход к лечению многих болезней. Он позволяет пренебречь стадией диагностики и полностью довериться применяемым лекарственным средствам.

Говоря о достоинствах и недостатках полипрагмазии как явления во врачебной практике, следует обратиться к смыслу самого понятия, в который входят слова «много» и «предмет». Такая многогранная проблема, как болезнь, требует всестороннего решения. Поэтому лечение большинства известных болезней сопровождается комплексным подходом, включающим различные виды фармацевтической терапии. Этиотропная терапия, направленная на причину болезни (антибиотики, противовирусные,

противогрибковые средства); патогенетическая терапия — чтобы уменьшить деструктивное воздействие этиотропного фактора на органы и системы организма; симптоматическая терапия, направленная на борьбу с внешними проявлениями болезни (жаропонижающие, обезболивающие средства); заместительная терапия — в случаях недостатка биологически активного вещества в клетках организма (гормоны, ферменты, микроэлементы) и поддерживающая или общеукрепляющая терапия (витамины, иммуномодуляторы).

Воздействуя таким образом на болезнь с разных сторон, лечащий врач стремится вылечить больного и предотвратить осложнения и рецидивы. Тем не менее, комплексный подход к терапии должен сочетаться с индивидуальным подходом к больному. Только в этом случае полипрагмазия будет оправданной мерой.

Последствия полипрагмазии сводятся к следующим: лекарственная зависимость, тахофилаксия, синдром «рикошета», синдром отмены, лекарственные болезни, лекарственная резистентность, потребность в повышении дозы лекарственного средства. По сути своей, полипрагмазия является замыкающим фактором в порочном кругу «одно лечишь — другое калечишь».

Мы считаем, что решение проблемы полипрагмазии вытекает из кооперации усилий фармацевтического производителя, врача и провизора. Производитель может направить силы на:

- 1) создание лекарственных веществ с несколькими фармакологическими действиями, что позволит использовать их для лечения болезней в случаях полиморбидности. Например, препарат Крестор одновременно применяется для лечения ишемической болезни сердца, вторичной гипертензии и атеросклероза.

- 2) исследование уже созданных лекарственных веществ на наличие положительных побочных эффектов. Так, например, оригинальный ацетилцистеин, открывший класс муколитиков в 1953 году, показал при

клинических испытаниях дозозависимый антиоксидантный эффект [13]. Это позволило поставить терапию ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) на новый уровень. Кроме того, было выявлено, что ацетилцистеин обладает антиадгезивными свойствами, то есть угнетает колонизацию бактерий в просвете бронхов. Лечение бронхита ацетилцистеином уменьшает, таким образом, потребность в системных антибиотиках.

3) разработку комбинированных ЛС. Примером может служить препарат Флуимуцил-Антибиотик ИТ, совмещающий в себе прямой муколитический (Ацетилцистеин) и антибактериальный (Тиамфеникол) эффекты. Тиамфеникол является антибиотиком группы Левомецетина, лишенный патогенной нитрогруппы, и оказывает местное действие на бактерии в полости бронхов или носоглотки. Это позволяет отказаться от использования системных антибиотиков при лечении бронхитов и синуситов. Препарат вводится внутримышечно, применяют для ингаляций, аппликаций, промывания полостей [2];

4) Создание лекарственных форм, минимизирующих системное действие препарата и нагрузку на печень. Суппозитории, сублингвальные и суббукальные ЛФ, мази, ингаляторные ЛФ.

5) Разработка и внедрение на рынок профилактических, немедикаментозных. Яркими примерами в этом случае служат Назаваль и Назаваль плюс, представляющие собой микронизированную целлюлозу растительного происхождения. Назаваль и Назаваль Плюс относятся к барьерным отоларингологическим средствам первого класса безопасности и разрешены к применению у беременных и кормящих женщин и не имеют возрастных ограничений. Применение указанных средств позволяет уменьшить лекарственную нагрузку при аллергическом рините и защитить от вирусов гриппа и простуды, не прибегая к системным иммуномодуляторам [4, 6, 9].

6) улучшение способов применения и уменьшение кратности приема препаратов снижает лекарственную нагрузку, что особенно актуально для

лиц пожилого возраста. Примером в данном случае служит препарат Монурал для лечения цистита. Однократный прием препарата обеспечивает его фармакологическую активность в течение 3 суток.

В свою очередь, самая трудная задача по уменьшению негативного проявления полипрагмазии лежит на лечащем враче. По сути, ему предстоит среди множества препаратов выбрать именно те, которые подойдут конкретному пациенту. Для этого врачу необходимо:

1) уделить внимание лекарственному взаимодействию и совместимости лекарственных средств. Например, Мидокалм увеличивает концентрацию НПВС. Если вместе с Мидокалмом (миорелаксант) назначается Ксефокам или Мовалис, то параллельное пероральное применение препарата Найз считается не целесообразным. Обезболивающий эффект Ксефокама будет усиливаться Мидокалмом. Найз и Ксефокам, применяемые одновременно, будут усиливать побочные эффекты, характерные для группы НПВС.

2) при назначении ставить во главу угла патогенетическую и этиотропную терапию, патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития болезни. Вычлениению главной болезни способствует тщательные диагностические мероприятия. Основная задача лечения — устранить причину. Акцент на борьбу с симптомами может ухудшить состояние больного, поскольку причина в этом случае не устранится.

3) знать другие, смежные специальности. Например, врач-эндокринолог, имеющий дело с пациентами с инсулиннезависимым сахарным диабетом и разбирающийся в кардиологии и нефрологии, способен назначить более рациональное лечение основного заболевания с учетом имеющихся у пациента симптомов.

4) обратить внимание на нелекарственные методы лечения и профилактические мероприятия. Лечебная физкультура, изменение характера и режима питания больного, санаторно-курортное лечение, лечебный массаж, иглорефлексотерапия, гирудотерапия.

Провизор, как посредник между врачом и пациентом, для снижения негативных последствий полипрагмазии может сделать следующее:

1) анализировать назначение врача на совместимость и лекарственное взаимодействие препаратов, проводить коррекцию назначения, согласуя свои действия с лечащим врачом;

2) не увлекаться безрецептурным отпуском лекарственных средств, особенно в случае сложной нозологии (заболевания кожи, глаз, ушей, желудочно-кишечного тракта, тяжелого течения вирусных заболеваний, и другое) и всегда предупреждать посетителей аптеки о последствиях самолечения;

3) информировать посетителей аптеки о профилактических мерах и средствах при той или иной болезни и необходимости предварительной диагностики перед предстоящим лечением.

Мы считаем, что проблема полипрагмазии выходит за рамки медицинской и фармацевтической отрасли и становится социальной задачей по улучшению качества жизни каждого отдельного индивида и общества в целом.

### III. Выводы

Фармацевтический рынок ежегодно растет, увеличивая номенклатуру лекарственных средств. Создание новых препаратов и улучшение уже знакомых производит информационное давление не только на врачей и провизоров, но и на население, побуждаемое рекламой лекарственных средств.

Полипрагмазия является одним из факторов, влияющих на эффективность и безопасность фармакотерапии у таких групп населения, как пожилые люди, дети, беременные женщины. В основе полипрагмазии лежит злоупотребление лекарственными средствами, которое ведет к повышенной лекарственной нагрузке на организм. Последнее приводит к повышению резистентности организма и является непосредственной причиной «лекарственных» болезней.

Каждое назначение лекарственного препарата, обладающего широким спектром клинически установленных побочных эффектов, должно представлять собой баланс между пользой и риском причинения вреда пациенту. Решение проблемы полипрагмазии мы видим в сочетании комплексного подхода к лечению и индивидуального подхода к пациенту. Для достижения этой цели необходимо согласованное взаимодействие фармацевтического производителя, лечащего врача и работника первого стола в аптеке, направленное на уменьшение фармацевтического давления на организм пациента и улучшение его качества жизни.

Любая полипрагмазия является следствием нерационального комплексного подхода. Лекарственная полипрагмазия представляет собой фармацевтическое давление на организм человека, которое вынуждает его находиться в кругу болезни, меняющей свои формы и проявления под действием употребляемых лекарственных средств.

#### IV. Список использованной литературы

1. Зюзенков М.В., Лемешев А.Ф. Особенности фармакотерапии лиц старших возрастных групп // Белорусский медицинский журнал. - 2004. - № 1.
2. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Шиленков А.А. и др. Флуимуцил-антибиотик ИТ в лечении острых и рецидивирующих экссудативных синуситов после неэффективной системной антибиотикотерапии / В.С. Козлов и др. // Методическое пособие для врачей. - Ярославль, 2004. - 32 с.
3. Кузденбаева Р.С., Алдабергенова, К.У. Что такое полипрагмазия и как ее избежать? // Здоровье Казахстана. - 2013. - №3 (13) — С. 33.
4. Курбачева, О.М., Швец, С.М. Аллергический ринит и беременность: возможности современной терапии // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. - 18 / 2013. - № 2 — С. 74-79.
5. Мультиановский, М.П. История медицины / М.П. Мультиановский. - М.: Медгиз, 1961. - 347 с.
6. Ненашева Н.М. Возможность немедикаментозной защиты против респираторных инфекций // Поликлиника. - 2013. - № 2. - С. 1-4.
7. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А. Дополнительное медикаментозное сопровождение антибактериальной терапии: необходимость или полипрагмазия? Часть 1. Пробиотик // Здоровье ребенка. - 2013. - № 7 (50).
8. Радзинский, В.Е., Тотчиев Г.Ф. Полипрагмазия при лечении беременных женщин // Фарматека. — 2011. - № 13. - С. 10-11.

9. Ревякина В.А. Немедикаментозные методы защиты детей с поллинозом // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. - 20 / 2013. - № 1 — С. 2-6.
10. Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии / Под ред. В. Е. Радзинского. - М., 2011. - С. 800.
11. Юлиш Е.И., Сорока Ю.А., Вакуленко С.И. и др. Бронхообструктивный синдром у детей первого года жизни и полипрагмазия // Здоровье ребенка. - 2010 - № 2 (23).
12. Яковлева О.А., Щербенюк Н.В. Структура назначений лекарственных средств при лечении негоспитальной пневмонии в стационарах (в течение 2011 года) // Буковинський медичний вісник. - 2013. - Т. 17. - № 1 (65). - С. 148
13. Aruoma OI et al. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid // Free Radic Biol Med. - 1989. - № 6 — P. 593-597.
14. Chutka D.S., Evans J.M., Fleming K.C., Mikkelsen K.J. Symposium on geriatrics – part I: drug prescribing for elderly patients // Mayo Clin. Proc. – 1995. - Vol.70. - P. 685 - 693.
15. Gunnar B., Stikler M.D. Polypharmacy: A New Conditional? // Clinical Pediatrics August. - 1972. - P. 441.
16. Jick H., Mietinen O.S., Shapiro S. et al. Comprehensive drug surveillance // JAMA 213: 1455, 1970.
17. Montamat S.C., Cusack B. Overcoming problems with polypharmacy and drug misuse in the elderly // Clinics in Geriatric Medicine. - 1992. - № 8(1). - P. 143-158. - URL: <http://europepmc.org/abstract/MED/1576572>