

# Фармакология особых популяций: крайний возраст

Романов Б.К.<sup>1</sup>, Зырянов С.К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

**Аннотация.** В статье представлены определение, история развития в России, основные положения, проблемы и перспективы развития фармакологии крайних возрастов. Показаны особенности номенклатуры лекарственных средств и применимость различных лекарственных форм в различные возрастные периоды. Даны рекомендации по рациональному применению лекарственных средств у пациентов особых популяций — крайних возрастов. Указаны риски ответственного самолечения и полифармакологии. Представлены данные международного мониторинга безопасности лекарственных средств у пациентов крайних возрастов. Статья адресована фармакологам, клиническим фармакологам, разработчикам лекарственных средств и врачам лечебных специальностей.

**Ключевые слова:** фармакология; клиническая фармакология; лекарственное средство; крайний возраст; дети; пожилые

## Для цитирования:

Романов Б.К., Зырянов С.К. Фармакология особых популяций: крайний возраст // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.70—74. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10074.

## Pharmacology in special populations: extreme age

Romanov BK<sup>1</sup>, Zyryanov SK<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> — Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

**Abstract.** The article deals the definition, history of development in Russia, the main provisions, problems and prospects of development of pharmacology of extreme ages. The features of the nomenclature of medicines and the applicability of different dosage forms in different age periods are shown. Recommendations on rational use of medicines in patients of special populations — extreme ages are given. The risks of responsible self-treatment and polypharmacology are indicated. The data of international monitoring of drug safety in patients of extreme ages are presented. The article is addressed to pharmacologists, clinical pharmacologists, drug developers and doctors of medical specialties.

**Keywords:** pharmacology; clinical pharmacology; drugs; extreme age; children; elderly

## For citations:

Romanov BK, Zyryanov SK. Pharmacology in special populations: extreme age. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:70—74. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10074.

## Введение

На 1 января 2019 г. население России составляло 146,5 млн человек, из них 15,2 % в возрасте до 15 лет и 13 % от 65 лет и старше [1]. Таким образом, российская популяция «крайних» возрастов (до 15 лет и старше 65 лет) в настоящее время может быть оценена примерно в четверть населения страны. Для этой особой популяции характерны высокие уровни заболеваемости, обращения за медицинской помощью, потребления лекарственных средств и связанных с этим проблем, что делает актуальным и важным особое внимание к ней фармакологов, врачей, фармацевтической отрасли и регуляторов.

Фармакология крайних возрастов — это изучение особенностей взаимодействия лекарственных веществ с биологическими мишенями в организме

молодых и пожилых экспериментальных моделей и людей (для общей фармакологии) и обоснование принципов рационального выбора лекарственных средств у детей и пожилых пациентов (для клинической фармакологии).

Первые отдельные работы на русском языке об особенностях действия лекарственных веществ на организм человека и животных в различных возрастных группах были опубликованы более 100 лет назад основоположником отечественной фармакологии *Кравковым Николаем Павловичем* (1865 — 1924), 25 лет возглавлявшим кафедру фармакологии Военно-медицинской академии [2]. Эти особенности также представили в ряде своих научных работ ученики научной школы *Кравкова Н.П.* — *Аничков С.В.*, *Граменицкий М.И.*, *Шкаверга Г.Л.*, *Николаев М.Н.*, *Кузнецов А.И.*, *Сентюрин Б.С.*, *Закусов В.В.*, *Вальдман В.А.* и их последователи [3—5].

## Педиатрическая фармакология

Основоположником отечественной педиатрической фармакологии (и токсикологии) можно считать академика АМН СССР *Владимира Моисеевича Карасика* (1894 — 1964), положившего изучение особенностей действия лекарств в различные периоды развития организма в основу научной проблематики кафедры фармакологии Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ), которую он организовал в 1934 г. и которую возглавлял до 1964 г.

В 1983 г., по инициативе ректора ЛПМИ *Тимоевской Г.А.* (1921 — 1985) и *Марковой И.В.* (1923 — 2010) — ученицы *Карасика В.М.*, возглавлявшей его кафедру в 1964 — 1988 гг., было принято решение о создании в ЛПМИ второй в СССР кафедры клинической фармакологии, которая стала первой педиатрической кафедрой этого профиля. Эту кафедру организовал и до 1995 г. возглавлял ученик *Карасика В.М.* и *Марковой И.В.* — *Гусель Вильям Анатольевич*.

Фармакологам и педиатрам нашей страны хорошо известны учебники и руководства *Марковой Ирины Валерьевны*, вся творческая жизнь которой была посвящена разработке особенностей использования лекарственных средств в педиатрии [6—9].

Это «Справочник педиатра по клинической фармакологии» (1989) *Марковой И.В.* и *Гуселя В.А.*, а также учебник «Фармакология» (1979) для студентов педиатрических факультетов, опубликованный *Марковой И.В.* в соавторстве с *Салаяевым Владимиром Николаевичем* (1928 — 1986), заведующим кафедрой фармакологии Ярославского медицинского института, и *Утешевым Борисом Сергеевичем* (1936 — 2003), который с 1982 г. заведовал кафедрой фармакологии педиатрического факультета 2-го Московского медицинского института (с 2010 г. — РНИМУ им. Н.И. Пирогова); учебник «Фармакология» (1997) для студентов педиатрических факультетов, подготовленный *Марковой И.В.* в соавторстве с *Неженцевым Михаилом Васильевичем* (1947 — 2014), ректором ЛПМИ (1991 — 1999), который с 1988 г. заведовал кафедрой фармакологии ЛПМИ, а также справочники, учебники и руководства по педиатрической фармакологии, подготовленные *Марковой И.В.* в соавторстве с *Михайловым Игорем Борисовичем*, который с 1995 г. заведовал кафедрой фармакологии ЛПМИ, а в настоящее время заведует курсом клинической фармакологии СПбГПМУ.

С 2014 г. кафедрой фармакологии ЛПМИ (в настоящее время — кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики СПбГПМУ) руководили д. м. н. *Прошин Сергей Николаевич*, к. м. н. *Акимов Александр Анатольевич* (с 2016 г.) и к. м. н. *Галустян Анна Николаевна* (с 2017 г.).

## Гериатрическая фармакология

Гериатрическая фармакология изучает особенности действия лекарственных средств на моделях и пациентах пожилого возраста [10—16].

Врачебная специальность «врач-гериатр» появилась в России благодаря активной позиции заведующего кафедрой гериатрии и геронтологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (с 1993 г. по 2014 г.), главного внештатного геронтолога Минздрава России (с 1995 г. по 2001 г.), главного редактора журнала «Клиническая геронтология» профессора *Лазебника Леонида Борисовича* (род. 1941).

Особая роль в развитии гериатрической фармакологии (и хрономедицины) в нашей стране принадлежит *Заславской Рине Михайловне* (род. 1926), председателю секции клинической геронтологии и гериатрии Московского научно-практического общества терапевтов. Заседания секции врачей-геронтологов, долгие годы проходившие под председательством *Рины Михайловны* в ГКБ № 60 Департамента здравоохранения г. Москвы, были неординарным явлением, далеко выходящим за рамки обычных врачебных конференций, формирующим развитие в нашей стране подходов к рациональному применению лекарственных средств у пациентов пожилого и старческого возраста при широком круге нозологических форм.

С 1997 г. важную роль в развитии гериатрической клинической фармакологии в нашей стране играют две кафедры — кафедра болезни старения ФДПО (заведующая — главный внештатный геронтолог Минздрава России, профессор *Ткачёва Ольга Николаевна*) и кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова (заведующая — профессор *Шостак Надежда Александровна*) на базе Российского геронтологического научно-клинического центра (РГНКЦ, в 2011 г. вошедшего в структуру РНИМУ им. Н.И. Пирогова) и на базе ревматологического центра ГКБ №1 им Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы («Первая Градская больница»), которым многие годы руководила главный ревматолог Москвы *Коган Клара Марковна*.

Эти центры, а также НИИ ревматологии РАН, которым долгие годы руководила академик РАМН *Насонова Валентина Александровна* (1923 — 2011), также играют важную роль в развитии подходов к рациональной фармакотерапии системных заболеваний у гериатрических пациентов.

Специалисты НИИР им. В.А. Насоновой — *Насонов Евгений Львович*, *Балабанова Римма Михайловна*, *Алексеева Людмила Ивановна* и др. способствовали появлению в России большого количества новых эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения болезней у пожилых людей.

Крупные школы гериатрической клинической фармакологии были сформированы в Волгограде

главным внештатным специалистом клиническим фармакологом Минздрава России, академиком РАН *Петровым Владимиром Ивановичем*, а также в Язани (профессором *Якушиным Сергеем Степановичем*) и в других регионах страны.

### Центры развития фармакологии крайних возрастов в России

В настоящее время фармакологией и клинической фармакологией крайних возрастов активно занимаются сотрудники кафедры фармакологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (заведующий — *Романов Борис Константинович*) и кафедры общей и клинической фармакологии РУДН (заведующий — *Зырянов Сергей Кенсаринич*) [17]. Ведущими медицинскими организациями данного профиля в России являются ЦКБ с поликлиникой УДП России, РДКБ и РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, НМИЦ здоровья детей, ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России и другие медицинские и научные центры страны.

### Основные проблемы и перспективы фармакологии крайних возрастов

Влияние возраста на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных веществ обусловлено факторами общего и частного (индивидуального) характера. В зависимости от возраста (общий фактор) могут изменяться прежде всего фармакокинетические параметры лекарственных средств. Выделяют две категории крайних возрастов пациентов — дети и пожилые люди (65-74 года — «молодые пожилые», 75-85 лет — «старые пожилые», свыше 85 лет — «очень пожилые»), для которых устанавливают особые режимы дозирования лекарственных препаратов.

Фармакодинамические свойства лекарственных средств в меньшей степени связаны с возрастом пациента, а проведение дополнительных клинических исследований в отдельных возрастных категориях (особенно у детей) является существенным бременем для разработчиков и держателей регистрационных удостоверений. Поэтому во всех странах мира регистрируется крайне мало отдельных средств для пожилых людей и особенно для детей. В 2019 г. в Государственном реестре лекарственных средств России было зарегистрировано всего 72 лекарственных средства (из 53,5 тысяч) с указанием «для детей» под 54 торговыми наименованиями, из них только 2 препарата официально разрешены для применения у детей до 1 месяца. Для расширения возрастной категории пациентов для препаратов с уже утверждёнными показаниями (кроме вакцин) — обычно используют «4-ступенчатый» дизайн исследований: взрослые / дети 12-18 лет / дети 6-12 лет / дети 2-6 лет / дети в возрасте двух и менее лет.

По оценкам экспертов ВОЗ, для 75 % детских заболеваний не существует специальных педиатрических лекарственных препаратов, а более 50 % лекарственных препаратов, используемых в педиатрии, не разрешены к применению у детей или их назначают не по «разрешённым» показаниям («off-label»). Исключение делается для детей, лечение которых предъявляет особые требования не столько к самому лекарственному веществу, сколько к его лекарственной форме. У детей предпочтительнее использовать жидкие лекарственные формы, которые им легче принимать или которые можно добавлять в пищу при кормлении ребенка. Матрица оптимальных лекарственных форм для детской популяции была предложена п. IX Протокола 61-го заседания Рабочей группы ЕАЭК по лекарственным средствам 23-24 апреля 2019 г. (табл. 1 содержит исправленный авторами вариант).

Индивидуальные факторы (изменения массы тела и его компарментов, активность ферментов и транспортных систем, проницаемость тканевых барьеров и др.), влияющие на фармакокинетические параметры (всасывание, транспорт, распределение, метаболизм, выведение) у детей и у пациентов пожилого возраста, в большинстве случаев требуют изменения дозировки в сторону уменьшения. Число таких факторов чрезвычайно велико. Не следует пытаться решить такую сложную проблему самостоятельно или эмпирически. Не существует универсальных правил расчёта дозы, которые могли бы гарантировать эффективность и безопасность применения любых препаратов у детей (особенно у недоношенных новорождённых) и у пожилых пациентов.

Правильно назначить зарегистрированный препарат врач может только с учётом точного соблюдения требований инструкции по применению, стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций [18, 19].

Рациональный индивидуальный подход заключается в расчёте дозировки и режима применения на основе знаний фармакокинетики с поправкой на ожидаемую ответную реакцию и особенности пациента. Такими знаниями и опытом располагают только врачи, поэтому родителям или родственникам пациентов не следует пытаться самостоятельно назначать лечение и определять режим применения. Это может привести к печальным последствиям.

На 16 июня 2019 г. база данных Упсальского Центра международного мониторинга безопасности лекарственных средств Vigibase включала 20 270 500 записей о случаях нежелательных реакций на лекарственные средства за 50 лет наблюдения, из них 14 475 230 записей с установленным возрастом пациентов, в том числе более половины случаев (57,5 %) — у пациентов крайних возрастов.

Наиболее частой причиной побочного действия у детей являются противомикробные средства

Таблица 1

## Применимость лекарственных форм (ЛФ) в педиатрии

Возрастные группы и пути введения Лекарственные формы	Недоношенные новорождённые	Доношенные новорождённые (0-27 дней)	Младенцы и ясельная группа (28 дней — 23 месяца)	Дети		Подростки (12-14 и до 18 лет)
				(2-5 лет)	(6-11 лет)	
<b>Пероральный путь введения</b>						
Таблетки	1	1	1	3	4	5
Жевательные таблетки	1	1	1	3	5	5
ЛФ для рассасывания	1	2	3	4	5	5
Капсулы	1	1	1	2	4	5
Раствор/Капли	2	4	5	5	4	4
Эмульсия/Суспензия	2	3	4	5	4	4
Шипучие ЛФ	2	4	5	5	4	4
Порошки	1	2	2	4	4	5
<b>Назальный путь введения</b>						
Раствор/Капли	3	4	4	4	4	4
Мягкие ЛФ (мази и др.)	2	3	3	4	4	4
<b>Ректальный путь введения</b>						
Суппозитории	4	5	5	4	3	2
Ректальные клизмы	5	4	4	3	3	2
Ректальные капсулы	2	3	4	4	4	3
<b>Наружный/трансдермальный путь введения</b>						
Жидкие ЛФ	4	4	4	5	4	4
Мягкие ЛФ	4	4	4	5	5	5
Трансдермальный пластырь	1	2	2	4	4	5
<b>Парентеральные пути введения</b>						
Раствор для в/в введения	5	4	4	4	4	3
Раствор для в/м введения	3	3	3	4	4	3
Раствор для п/к введения	4	4	4	4	4	3
Насосная система	5	4	4	4	4	3
<b>Ингаляционный путь введения</b>						
Небулайзер	2	3	4	5	4	3
Дыхательный ингалятор/спейсер	1	3	4	5	4	4
Порошковый ингалятор	1	1	3	4	5	5
<b>Глазные лекарственные формы</b>						
Глазные капли	3	4	4	4	5	5
Мягкие ЛФ	2	3	4	4	4	4

Примечания: 1 — ЛФ не применима; 2 — ЛФ применима, но с определёнными сложностями; 3 — возможно применима, но не предпочтительна; 4 — ЛФ вполне применима; 5 — ЛФ предпочтительна.

системного действия (61,6 %); средства, регулирующие функции нервной системы (13,2 %), и средства для лечения заболеваний кожи (10,5 %). У пожилых пациентов — средства для лечения опухолевых и иммунных заболеваний (22,4 %), сердечно-сосудистые средства (19,5 %) и средства, регулирующие функции нервной системы (16,5 %).

Дополнительным фактором риска для пациентов детского и пожилого возраста является полифармакология — одновременное применение нескольких лекарственных средств. Количество пациентов с проявлениями побочных действий возрастает от примерно 10 %, когда принимается один препарат, до почти 100 %, если больной принимает одновременно 10 ле-

карственных средств. Перспективы развития фармакологии крайних возрастов определяются ожидаемыми демографическими изменениями — к 2050 г. доля лиц старше 65 лет в мире может увеличиться с 11 до 22 %, а к 2100 г. — до 32 % и ростом соматической и психической коморбидности населения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

**Участие авторов.** Романов Б.К., Зырянов С.К. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

### Романов Борис Константинович

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: Romanov@expmed.ru

ORCID ID: 0000-0001-5429-9528

SPIN-код: 8453-9166

д. м. н., доцент, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

### Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Москва

### Romanov Boris

*Corresponding author*

e-mail: Romanov@expmed.ru

ORCID ID: 0000-0001-5429-9528

SPIN-code: 8453-9166

MD, Assoc. Prof., Deputy General Director for Science Research of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, Moscow

### Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-code: 2725-9981

MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Moscow

## Литература / References

1. База данных Отдела народонаселения при Департаменте по экономическим и социальным вопросам ООН. [Database of the Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of The UN. (In Russ).] Режим доступа: [https://countrymeters.info/ru/Russian\\_Federation](https://countrymeters.info/ru/Russian_Federation).
2. Шабанов П.Д. Вклад Н.П. Кравкова в развитие общей, возрастной, эволюционной и клинической фармакологии (к 150-летию со дня рождения) // *Педиатр.* — 2015. — Т.6. — №2. — С.114-125. [Shabanov PD. The contribution of N.P. Kravkov in the development of general, developmental, evolutionary and clinical pharmacology (to 150-th anniversary from birthday). *Pediatrician.* 2015;6(2):114-125. (In Russ).]
3. Карасик В.М. Проблемы возрастной фармакологии — Сборник трудов Юбилейной сессии. Ленинград, 09-11 сентября 1945 г. Медгиз. 1947. — С.166-174. [Karasik VM. Problems of age pharmacology — Proceedings of the Jubilee session, Leningrad, 09-11 September 1945. Medgiz. 1947:166-174. (In Russ).]
4. Карасик В.М. Возрастная фармакология. — в кн.: Руководство по фармакологии, гл. VIII. — М.: Медгиз, 1961. 86 с. [Karasik VM. Age-related pharmacology — Pharmacology manual, CH. VIII. Moscow: Medgiz, 1961. (In Russ).]
5. Маркова И.В. Современные проблемы возрастной фармакологии // *Фармакология и токсикология.* — 1981. — Т.44. — №4. — С.494-499. [Markova IV. Modern problems of age pharmacology. *Pharmacology and toxicology.* 1981;44(4):494-499. (In Russ).]
6. Маркова И.В., Гусель В.А. Справочник педиатра по клинической фармакологии — ЛПМИ. — Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1989;317 с. [Markova IV, Gusel VA. Pediatrician's Handbook of clinical pharmacology — LPMI — L.: Medicine. Leningr. otd., 1989. (In Russ).]
7. Маркова И.В., Салеев В.Н., Утешев Б.С. Фармакология. Учебник. — М.: Медицина. 1979. 584 с. [Markova IV, Salyaev VN, Uteshev BS. Pharmacology. Textbook. Moscow: Medicine. 1979. (In Russ).]
8. Маркова И.В., Неженцев И.Б. Фармакология: Учебник для студентов педиатр. фак. мед. ин-тов. — СПб.: Сотис, 1997;468 с. [Markova IV, Nezhentsev IB. Pharmacology: Textbook for pediatrician students. SPb.: SOTIS, 1997. (In Russ).]
9. Маркова И.В., Михайлов И.Б. Современные лекарственные средства: справочник врача-педиатра. — М., СПб.: АСТ Сова, 2007; 543 с. [Markova IV, Mikhailov IB. Modern medicines: reference book of pediatrician. — М., SPb.: AST Sova, 2007. (In Russ).]
10. Макарова В.Г., Якушин С.С., Натальская Н.Ю. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в гериатрии. Практическое руководство / Рязань: 2004. [Makarova VG, Yakushin SS, Natal'skaya NYu. Basics of clinical

pharmacology and pharmacotherapy in geriatrics. Practical guide. Ryazan: 2004. (In Russ).]

11. Петров В.И. Гериатрическая фармакология // Вестник Волгоградского ГМУ. — 2011. — Т.37. — №1 — С.3-7. [Petrov VI. Geriatric pharmacology. Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2011;37(1):3-7. (In Russ).]

12. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Фармакотерапия в гериатрической практике // *Фарматека.* — 2016. — Т.323. № 10. — С.26-34. [Konev YuV, Lazebnik LB. Pharmacotherapy in geriatric practice. *Pharmateca.* 2016;323(10):26-34. (In Russ).]

13. Леонова М.В., Алимова Э.Э. Клиническая фармакология в гериатрии // *Клиническая геронтология.* — 2018. — Т.24. — №7-8. — С.32-39. [Leonova MV, Alimova EE. Clinical pharmacology in geriatrics. *Clinical gerontology.* 2018;24(7-8):32-39. (In Russ).]

14. Лепяхин В.К., Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С. *Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств.* — М.: 1988. [Lepakhin VK, Belousov YB., Moiseev VS. *Clinical pharmacology with the international nomenclature of medicine.* Moscow: 1988. (In Russ).]

15. Верлан Н.В. Опыт внедрения системы мониторинга безопасности лекарственных средств в геронтологии. Методические рекомендации. Иркутск: 2016. [Verlan NV. Experience in implementation of drug safety monitoring system in gerontology. Guidelines. Irkutsk: 2016. (In Russ).]

16. Абдулкадыров К.М. и др. Гериатрия. Руководство для врачей — Утверждено УМС ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России 25.04.2018 г. Москва, 2019. [Abdulkadyrov KM, et al. Geriatrics. A guide for physicians: Approved UMS of the «SPbGPMU». 25.04.2018, Moscow, 2019. (In Russ).]

17. Титова А.Р., Пастернак Е.Ю., Асецкая И.Л. и др. О безопасности антибактериальных препаратов, применяемых в педиатрии // *Безопасность и риск фармакотерапии.* — 2015. — №2. — С.12-22. [Titova AR, Pasternak EYu, Aseckaya IL, et al. About the safety of antibacterial drugs used in Pediatrics. *Safety and risk of pharmacotherapy.* 2015;2:12-22. (In Russ).]

18. Кутехова Г.В., Журавлева Е.О., Дармостукова М.А. и др. Сигнальные сообщения в педиатрической практике // *Безопасность и риск фармакотерапии.* — 2018. — Т.6. — №4. — С.180-186. [Kutekhova GV, Zhuravleva EA, Darmostukova MA, et al. Signaling messages in pediatric patients. *Safety and risk of pharmacotherapy.* 2018;6(4):180-186. (In Russ).]

19. Сюбаев Р.Д., Енгальчева Г.Н., Верстакова О.Л. и др. Экспертные критерии доклинической оценки безопасности лекарственной терапии у пожилых пациентов // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* — 2012. — №3. — С.40-43. [Syubaev RD, Engalycheva GN, Verstakova OL, et al. Expert criteria for preclinical safety assessment of drug therapy in elderly patients. Statements of the Scientific center of expertise of medical applications. 2012;3:40-43. (In Russ).]