

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «_____» _____ 201_ г.
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Сонекс**

Торговое название
Сонекс

Международное непатентованное название
Зопиклон

Лекарственная форма
таблетки, покрытые оболочкой.

Состав
Одна таблетка содержит
активное вещество: зопиклон 7,5 мг
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, тальк,
кальция стеарат, натрия крахмалгликолят (тип А), лактоза моногидрат,
оболочка: Опадрай II белый** (спирт поливиниловый, титана диоксид,
полиэтиленгликоль, тальк)

Описание
Таблетки, покрытые оболочкой, белого цвета, круглые, с двояковыпуклой поверхностью, с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа
Препараты для лечения заболеваний нервной системы. Психотропные препараты. Снотворные и седативные средства. Бензодиазепиноподобные средства. Зопиклон.
Код АТХ N05CF01

Фармакологические свойства
Фармакокинетика
Абсорбция

Зопиклон быстро абсорбируется: пиковые плазменные концентрации достигаются через 1,5-2 часа и составляют 30, 60 и 1,15 нг/мл после введения 3,75 мг, 7,5 мг и 15 мг соответственно. Биодоступность составляет около 80 %.

На абсорбцию не влияет повторное введение, вес и пол пациента.

Распределение

Зопиклон очень быстро распределяется из сосудистого русла. Связывание с белками плазмы крови является небольшим (около 45 %) и далеким от насыщения. Риск лекарственных взаимодействий вследствие замещения на месте связывания с белком очень низкий.

Уменьшение концентрации в плазме крови: между 3,75 мг и 15 мг, и этот процесс не зависит от дозы. Период полувыведения составляет около 5 часов.

Бензодиазепины и родственные им соединения пересекают гематоэнцефалический барьер и плаценту и экскретируются в грудное молоко. При грудном вскармливании фармакокинетические профили зопиклона в молоке и плазме крови матери похожи. Оценочный процент дозы потребляемого при этом младенцем, не превышает 0,2 % дозы, полученной матерью за 24 часа.

Метаболизм

В печени происходит интенсивный метаболизм зопиклона.

Два основных метаболита – это N-оксид (фармакологически активный у животных) и N-деметилованное производное (фармакологически не активное у животных). Видимые периоды их полувыведения, определенные в исследованиях выведения с мочой, составляют примерно 4,5 и 7,5 ч соответственно. Это согласуется с тем фактом, что после получения повторных доз (15 мг) в течение 14 дней не наблюдается значительной их аккумуляции. Во время исследований не отмечалось повышения ферментативной активности у животных, даже при введении высоких доз.

Выведение

Низкие показатели почечного клиренса неизмененного зопиклона (в среднем 8,4 мл/мин), по сравнению с плазменным клиренсом (232 мл/мин), свидетельствуют, что зопиклон выводится из организма, главным образом, в форме метаболитов. Примерно 80 % вещества выводится почками в виде свободных метаболитов (N-оксид и N-деметилованное производное), а около 16 % - с калом.

Группы пациентов особого риска

- Пожилые пациенты: несмотря на то, что печеночный метаболизм несколько снижен, а период полувыведения составляет 7 часов, во время многочисленных исследований не было выявлено кумуляции зопиклона в плазме крови после повторных введений.

- Пациенты с почечной недостаточностью: при длительном применении препарата не отмечалось аккумуляции зопиклона и его метаболитов.

Зопиклон проникает через диализные мембраны. При лечении передозировки гемодиализ не является целесообразным, поскольку зопиклон имеет большой объем распределения.

- Больные циррозом печени: клиренс зопиклона значительно снижается из-за замедленного деметилирования, поэтому для этих пациентов необходима коррекция дозы.

Фармакодинамика

Зопиклон относится к группе циклопирролонов и родственных с фармацевтическим классом бензодиазепинов. Фармакодинамические эффекты зопиклона являются качественно подобными эффектам других соединений этого класса: мышечный релаксант, анксиолитик, успокаивающий и снотворный агент, противосудорожное средство, амнестик (нарушение памяти).

Эти эффекты обусловлены тем, что он действует как специфический агонист рецепторов, которые относятся к макромолекулярному рецепторному комплексу ГАМК-омега в центральной нервной системе (которые называются BZ1 и BZ2 и модулируют открытие каналов для ионов хлора).

Было установлено, что у человека зопиклон удлиняет продолжительность сна, улучшает его качество и уменьшает частоту ночных и ранних пробуждений.

Это влияние обусловлено характерными электроэнцефалографическими характеристиками, которые отличаются от тех, что характерны для действия бензодиазепинов. Полисомнографические исследования показывают, что зопиклон уменьшает стадию I и увеличивает стадию II сна, поддерживает или увеличивает стадии глубокого сна (III и IV) и поддерживает парадоксальный (REM) сон.

Показания к применению

- тяжёлые расстройства сна: ситуативная и/или временная бессонница.

Кратковременное лечение бессонницы у взрослых, в том числе трудности при засыпании, ночное пробуждение и раннее пробуждение, временная, ситуативная или хроническая бессонница и бессонница, вторичная по отношению к психическим расстройствам, в случаях, когда бессонница истощает или вызывает тяжелый стресс для пациента. Не рекомендуется длительное непрерывное применение лекарственного средства. При лечении следует принимать минимально эффективную дозу.

Способ применения и дозы

Применяется внутрь непосредственно перед сном.

Дозировка

Лечение всегда следует начинать с минимальной эффективной дозы, нельзя превышать максимальную дозу.

Обычные дозы:

Взрослые в возрасте до 65 лет: назначают 7,5 мг, т.е. 1 таблетку.

Пожилые пациенты старше 65 лет: 3,75 мг в сутки, доза 7,5 мг может быть применена только в исключительных случаях.

Пациенты с нарушением функции печени или хронической лёгочной недостаточностью: рекомендуемая доза - 3,75 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью: лечение должно начинаться с дозы 3,75 мг в сутки.

Во всех случаях суточная доза Сонекса® не должна превышать 7,5 мг.

Продолжительность лечения

Лечение должно быть по возможности недолговременным.

Продолжительность курса лечения не должна превышать 4 недель, включая период постепенного прекращения лечения.

Продолжительность лечения ситуативной бессонницы – 2-5 суток; временной бессонницы – 2-3 недели.

В некоторых случаях может возникнуть необходимость увеличить продолжительность лечения. Длительное лечение назначают после консультации со специалистом.

Побочные действия

При необходимости используется следующая классификация частоты СММНО:

Очень часто ($\geq 1 / 10$); часто (от $1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1 / 1000$ до $< 1/100$); редко (от $1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным).

Со стороны иммунной системы

Очень редко: ангиоэдема, анафилактическая реакция.

Психиатрические расстройства

Нечасто: кошмар, беспокойное поведение.

Редко: спутанность сознания, расстройство либидо, раздражительность, агрессия, галлюцинации.

Частота неизвестна: беспокойство, навязчивые идеи, раздражение, подавленное настроение, поведенческие изменения (возможно, связанное с амнезией) и сомнамбулизм, зависимость, синдром отмены (см. ниже).

Нарушения нервной системы

Часто: дисгезия (горький привкус), сонливость (остаточная).

Нечасто: головокружение, головная боль.

Редко: антероградная амнезия.

Частота неизвестна: атаксия, парестезия, когнитивные расстройства, такие как нарушение памяти, нарушение внимания, нарушение речи.

Со стороны органа зрения

Частота неизвестна: диплопия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: одышка.

Частота неизвестна: угнетение дыхания.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: сухость во рту.

Нечасто: тошнота, рвота.

Частота неизвестна: диспепсия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: повышение уровней трансаминаз и/или щелочной фосфатазы крови (от легкой до умеренной).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: крапивница или сыпь, зуд.

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани

Частота неизвестна: мышечная слабость.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения

Нечасто: усталость.

Частота неизвестна: головокружение, нарушение координации.

Травмы, отравления и процедурные осложнения

Редко: падение (преимущественно у пожилых пациентов).

Сообщается о синдроме отмены при прекращении приема зопиклона. Симптомы отмены варьируются и могут включать рикошетную бессонницу, мышечную боль, беспокойство, тремор, потливость, волнение, путаницу, головную боль, сердцебиение, тахикардию, бредовые мысли, кошмары, галлюцинации, панические атаки, мышечные боли/судороги, желудочно-кишечные расстройства и раздражительность. В тяжелых случаях могут возникать следующие симптомы: дереализация, деперсонализация, повышенную остроту слуха, онемение и покалывание в конечностях, повышенная чувствительность к свету, шуму и физическому контакту, галлюцинации. В очень редких случаях могут возникать судороги.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к зопиклону или к компонентам препарата, тяжёлая острая или тяжёлая хроническая печёночная недостаточность (из-за риска энцефалопатии), острая дыхательная недостаточность, тяжёлый синдром апноэ во время сна; миастения, дефицит лактазы (из-за содержания в препарате лактозы).
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- период беременности и кормления грудью.

Лекарственные взаимодействия

Нежелательная комбинация:

Алкоголь

Седативный эффект бензодиазепинов и их производных усиливается, если их применяют в комбинации с алкоголем. Во время лечения запрещено употреблять алкоголь и препараты, его содержащие.

Комбинации, которые желательно учитывать:

Не следует назначать одновременно с препаратом Сонекс® препараты - депрессанты ЦНС: производные морфина (анальгетики, противокашлевые и средства заместительной терапии при лечении наркотической зависимости, отличные от бупренорфина), седативные средства, антидепрессанты (амитриптилин, доксепин, миансерин, миртазапин, тримипрамин), нейролептики, барбитураты, анксиолитики, другие снотворные, седативные H₁-антигистаминные средства, центральные антигипертензивные средства, баклофен; талидомид; пизотифен это может привести к усилению депрессии.

Одновременное применение с производными морфина (анальгетики, противокашлевые и средства заместительной терапии при лечении наркотической зависимости, отличные от бупренорфина), увеличивает риск возникновения остановки дыхания, которое в случае передозировки может быть летальным.

Бупренорфин

Существует повышенный риск остановки дыхания, что может иметь летальный исход.

Необходимо тщательно взвесить риск/польза применения этой комбинации. Больного следует предупредить о необходимости строго соблюдать дозировку, назначенную врачом.

Поскольку зопиклон метаболизируется изоэнзимом цитохром P450 (СУР) 3A4, уровни зопиклона в плазме могут повышаться при одновременном применении с ингибиторами СУР 3A4, такими как эритромицин, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол и ритонавир. Может потребоваться снижение дозы зопиклона при его назначении с ингибиторами СУР 3A4.

Напротив, уровни зопиклона в плазме могут снижаться при одновременном применении с индукторами СУР 3A4, такими, как рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и St. John's wort (зверобой продырявленный). Может потребоваться повышение дозы зопиклона при его назначении с индукторами СУР 3A4.

Особые указания

Рекомендуется особая осторожность при назначении пациентам, имеющим в анамнезе алкоголизм и другие виды зависимости от лекарственных средств или иных веществ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Бессонница может быть признаком физического или психического расстройства. В случае если после короткого периода лечения бессонница сохраняется или обостряется, клинический диагноз следует оценить повторно.

Привыкание.

После приема бензодиазепинов или их производных в течение нескольких недель, успокаивающее или снотворное влияние одной и той же дозы может постепенно ослабляться.

У пациентов, у которых период лечения Сонексом® не превышал 4 недели, наблюдалось отсутствие выраженного привыкания к препарату.

Зависимость.

Лечение бензодиазепинами и их производными, особенно длительное, может привести к физической и психологической фармакозависимости.

Развитию зависимости способствуют несколько факторов: длительность лечения, доза, наличие в анамнезе зависимости к лекарственным средствам или иных веществ, включая алкоголь, тревожность.

Зависимость может развиваться при терапевтических дозах и/или у пациентов без специфических факторов риска.

В очень редких случаях зависимость от зопиклона наблюдалась при получении терапевтических доз.

После прекращения лечения зависимость может приводить к появлению симптомов отмены.

Некоторые из этих симптомов возникают часто, но являются слабыми: бессонница, головная боль, тревожность, миалгия, напряженность мышц и раздражительность.

Другие симптомы, которые возникают очень редко: возбужденное состояние или даже спутанность сознания, парестезии конечностей, повышенная чувствительность к свету, шуму и физическому контакту, деперсонализация, дереализация, галлюцинации и судороги.

Симптомы отмены могут развиваться через несколько дней после прекращения лечения. При применении бензодиазепинов короткого действия, особенно в высоких дозах, симптомы отмены могут возникнуть между двумя приемами доз.

Риск зависимости может возрасти при одновременном применении нескольких бензодиазепинов как анксиолитиков или снотворных.

Также известны отдельные случаи злоупотребления препаратом.

Рикошетная бессонница.

Как обострения при бессоннице, которую пытались лечить с помощью бензодиазепинов или их производных, может развиваться транзиторная рикошетная бессонница.

Амнезия и изменение психомоторной функции.

В течение нескольких часов после приема таблетки могут возникать антероградная амнезия и изменение психомоторной функции. Чтобы снизить риск их развития, пациент должен принимать таблетку

непосредственно перед сном (см. «Способ применения и дозы») и убедиться, что условия максимально благоприятны для нескольких часов непрерывного сна.

Поведенческие расстройства.

У некоторых пациентов бензодиазепины и их производные могут вызвать синдром изменения сознания (различной степени) с нарушениями памяти и поведения.

Могут развиваться такие симптомы:

- обострение бессонницы, ночные кошмары, возбужденное состояние, нервозность;
- бредовые мысли, галлюцинации, спутанность сознания, психоподобные симптомы;
- психическая заторможенность, легкая возбудимость;
- эйфория, раздражительность;
- антероградная амнезия;
- внушаемость (наивность).

Эти симптомы могут сопровождаться расстройствами, которые являются потенциально вредными для пациента или других лиц:

- аномальное поведение;
- аутоагрессия или агрессия в отношении других лиц, особенно если члены семьи или друзья пытаются помешать больному делать то, что он желает;
- Автоматическое поведение с последующей амнезией.

Появление этих симптомов требует прекращения лечения.

Сомнамбулизм и связанное с этим поведение:

у больных, принявших зопиклон и полностью не проснувшихся, наблюдались сомнамбулизм и другие виды подобного поведения, когда пациент во время сна осуществляет управление автомобилем, приготовление и потребление пищи, телефонные звонки, сексуальные контакты, после чего ничего не помнит.

Применение вместе с зопиклоном алкоголя и других средств, угнетающих ЦНС, повышает риск таких же поведенческих расстройств, которые возникают при применении зопиклона в дозах, превышающих максимальную рекомендуемую дозу.

Для пациентов, у которых развились такие расстройства поведения, настоятельно рекомендуется прекратить прием зопиклона (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и раздел «Побочные реакции»).

Риск аккумуляции препарата.

Бензодиазепины и их производные (так же, как и любой другой лекарственный препарат) остаются в организме в течение времени, равного примерно 5 периодам полувыведения.

У пожилых пациентов и больных с нарушениями функции печени период полувыведения может быть значительно длиннее.

После применения повторных доз, зопиклон или его метаболиты достигают стационарного состояния гораздо позже и при более высоком уровне.

Эффективность и безопасность средства можно оценивать только при достижении стационарного состояния.

Может быть необходима коррекция дозы (см. «Способ применения и дозы»).

Во время клинических исследований у пациентов с почечной недостаточностью кумуляции зопиклона не наблюдалось.

Пациенты пожилого возраста.

Назначая бензодиазепины или их производные пациентам пожилого возраста, следует помнить об их успокаивающем и / или миорелаксирующем действии, что может стать причиной падений, которые часто имеют серьезные последствия для этой группы больных.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Исследования на животных показали отсутствие тератогенного влияния зопиклона. На сегодня существует недостаточно клинических данных относительно эффекта в I триместре беременности. По аналогии с родственными продуктами (бензодиазепины):

- может наблюдаться уменьшение активных движений и изменчивость частоты сердечных сокращений эмбриона при приеме высоких доз зопиклона во II и / или III триместре беременности;

- лечение бензодиазепинами во время беременности, даже в низких дозах, может вызвать появление признаков абсорбции, таких как аксиальная гипотония и нарушение сосания, и как следствие - плохая прибавка массы тела. Эти признаки являются обратимыми, но могут сохраняться от 1 до 3 недель в зависимости от периода полувыведения назначенного бензодиазепина. При приеме высоких доз у новорожденных может наблюдаться обратимое угнетение дыхания или апноэ и гипотермия. Кроме того, у новорожденных может развиваться синдром отмены, даже при отсутствии признаков абсорбции. Он характеризуется, в частности, такими симптомами у новорожденных, как чрезмерная возбудимость, беспокойство и тремор, наблюдаемые через некоторое время после рождения. Время их появления зависит от периода полувыведения лекарственного средства и может увеличивать продолжительность полувыведения.

Поэтому в период беременности (независимо от ее срока) следует избегать применения зопиклона.

Если же существует необходимость начать лечение зопиклоном во время беременности, необходимо избегать назначения высоких доз и помнить об упомянутых выше эффектах, наблюдая за новорожденным.

Период кормления грудью.

В период кормления грудью зопиклон применять не рекомендуется.

Применение в детском возрасте.

Применение препарата Сонекс® у детей не исследовалось, поэтому он не рекомендован для этой группы пациентов.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Следует воздерживаться от управления транспортными средствами и работе с механизмами.

Пациентов, которые управляют транспортными средствами и работают с механизмами, следует предупредить о риске возникновения сонливости.

Риск ухудшения внимания еще более возрастает, если продолжительность сна является недостаточной.

Продолжительность лечения.

Продолжительность лечения должна быть установлена строго по показаниям, в зависимости от вида бессонницы у пациента (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с большим депрессивным эпизодом.

Бензодиазепины и их производные не следует назначать в виде монотерапии, поскольку в таком случае депрессия продолжает свое развитие и сопровождается неизменным или повышенным риском суицида.

Процесс постепенного прекращения лечения.

Пациентам нужно четко объяснить, как прекращать процесс лечения, о необходимости постепенного снижения дозировки, а также предупредить о риске рикошетной бессонницы. Это позволит минимизировать любую бессонницу, которая может возникнуть из-за симптомов отмены, вызванных прекращением лечения, даже постепенным.

Пациенты должны быть проинформированы о возможном дискомфорте во время периода постепенного прекращения лечения.

Пациенты с дыхательной недостаточностью.

Назначая бензодиазепины и их производные пациентам с дыхательной недостаточностью, следует помнить об их угнетающем действии на дыхательный центр (особенно потому, что тревожность и беспокойство могут быть предупредительными признаками дыхательной декомпенсации, которая требует перевода больного в отделение интенсивной терапии).

Пациенты с почечной недостаточностью и пожилые пациенты.

Хотя после длительного применения не выявлено кумуляции зопиклона, этой группе пациентов рекомендуется назначать половину обычной рекомендуемой дозы в качестве обеспечительной меры (см. «Способ применения и дозы» и раздел «Особенности применения»).

Пациентов следует предупредить, чтобы они не принимали препарат одновременно с другими успокоительными средствами (см. раздел

«Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Передозировка

Передозировка может угрожать жизни, особенно в случаях одновременной передозировки нескольких депрессантов центральной нервной системы (включая алкоголь).

При приеме большого количества зопиклона передозировка проявляется, главным образом, в угнетении центральной нервной системы, что приводит к состоянию от сонливости до комы, в зависимости от полученной дозы. Легкая передозировка проявляется симптомами спутанности сознания и вялости.

В более серьезных случаях наблюдались атаксия, гипотония, артериальная гипотензия, угнетение дыхания, иногда - летальный исход.

Если пероральная передозировка произошла раньше, чем час назад, у больного можно вызвать рвоту, в других случаях следует проводить промывание желудка с защитой дыхательных путей. После этого может быть полезным введение активированного угля, чтобы уменьшить абсорбцию препарата.

Рекомендуется тщательное наблюдение за сердечной и дыхательной функцией в специализированном отделении.

При лечении передозировки гемодиализ не является целесообразным, поскольку зопиклон имеет большой объем распределения.

Для диагностики и/или лечения случайной или умышленной передозировки бензодиазепинов может быть полезным введение флумазенила.

Флумазенил оказывает эффект противоположный действию бензодиазепинов, поэтому может вызвать появление неврологических расстройств (судороги), особенно у больных эпилепсией.

Симптомы

Передозировка обычно проявляется в угнетении центральной нервной системы разной степени, начиная от сонливости и комы в зависимости от количества полученной дозы. В легких случаях симптомы включают сонливость, спутанность сознания и летаргию; в более тяжелых случаях симптомы могут включать атаксию, гипотонию, метагемоглобинемию, угнетение дыхания и кому. Передозировка не является опасной для жизни, если она не сочетается с другими депрессантами ЦНС, включая алкоголь. Другие факторы риска, такие как наличие сопутствующей болезни и ослабленное состояние пациента, могут способствовать тяжести симптомов и очень редко могут приводить к летальному исходу.

Лечение

Рекомендуется симптоматическое и поддерживающее лечение в специализированной клинической среде, следует обратить внимание на функции органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Следует рассмотреть введение активированного угля, если взрослый проглотил более 150 мг или ребенок более 1,5 мг / кг в течение одного часа. В качестве альтернативного варианта, может быть полезно промывание желудка у взрослых в течение одного часа после приема потенциально опасной для жизни передозировки. При тяжелом угнетении ЦНС можно рассмотреть введение флумазенила. У него короткий период полураспада (около часа). НЕ ПРИМЕНЯТЬ ПРИ СМЕШАННОЙ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ ИЛИ В КАЧЕСТВЕ «ДИАГНОСТИЧЕСКОГО» ТЕСТА. Лечение должно включать общие симптоматические и поддерживающие меры, включая контроль проходимости дыхательных путей, сердечную деятельность и основные показатели состояния организма до стабилизации состояния пациента.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной по ГОСТ 25250-88 или пленки поливинилхлорид/поливинилдихлоридной по СП -2-0320-3.П 23 и фольги алюминиевой по ТУ 1811-002-45094918-97, ГОСТ 745-2003, ГОСТ Р 52145-2003.

По 1 или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона по ГОСТ 7933-89.

Пачки помещают в транспортную упаковку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ООО «Рубикон», Республика Беларусь

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Рубикон», Республика Беларусь, 210002, г. Витебск,

ул. М. Горького 62 Б,

тел/факс +375 (212) 34-06-29,

e-mail: secretar@rubikon.by,

www.rubikon.by

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственный за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства.

*ТОО «Pharmaline», г. Алматы, ул Шамиевой 11, Республика Казахстан
Тел: +7 (727)338-48-14 (15), e-mail: pyppharmaline@pharmaline.kz*