

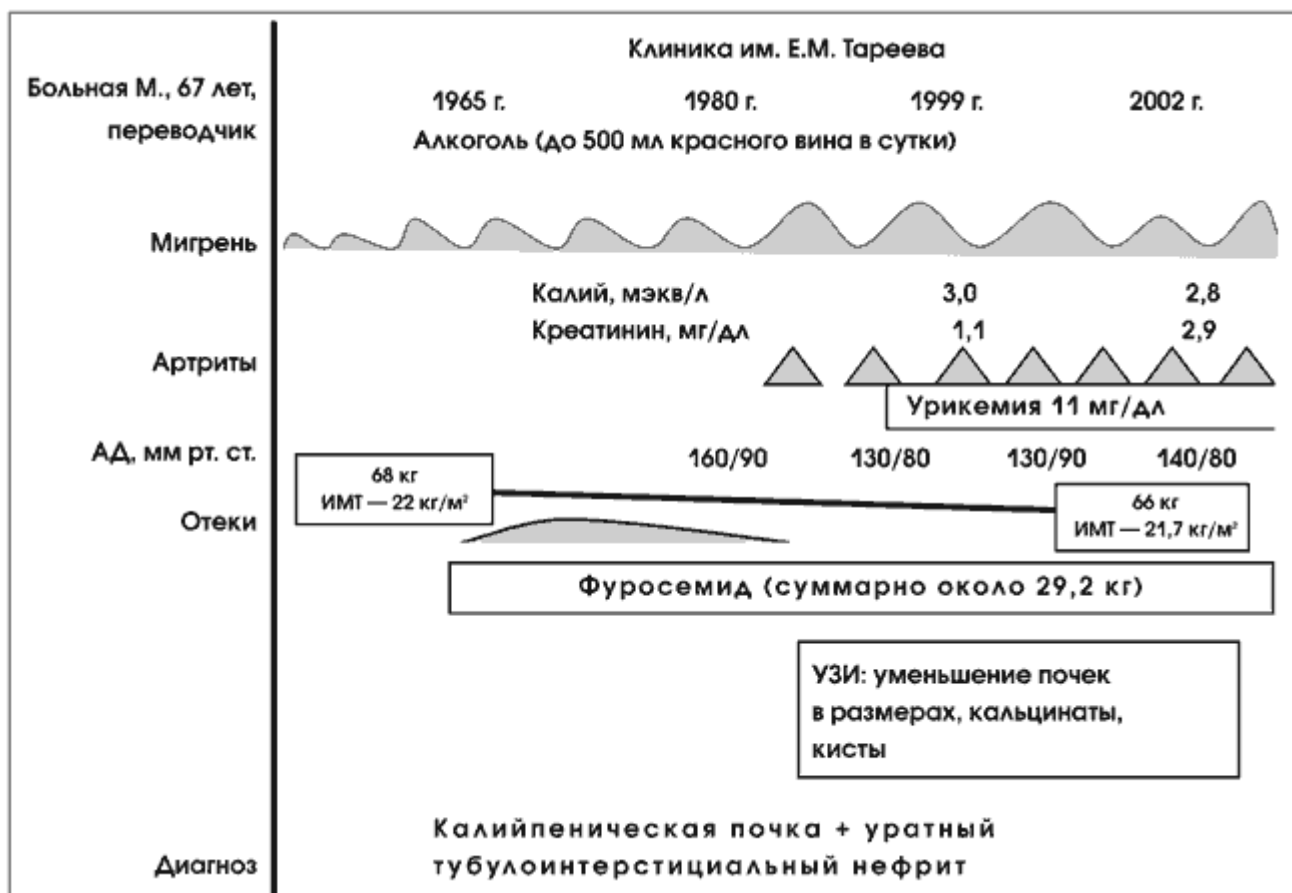
## ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ПОЧЕК ДЛИТЕЛЬНОГО ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ ДИУРЕТИКАМИ

В клиническом разборе участвуют: Н. Мухин, академик РАМН, профессор; Е. Шилов, проф., С. Моисеев, проф., И. Балкаров, доцент, В. Фомин, ассистент, Н. Чарова, врач

Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М.Тареева

**Проф. Н. Мухин.** Выдающемуся интернисту XIX — начала XX веков W. Osler принадлежат слова: «Homo sapiens отличается от других животных страстью к лекарствам». Позже Е.М. Тареев назвал злоупотребление различными лекарствами «неизбежной частью нашей экологии», по существу впервые в 1950-х годах четко обозначив проблему лекарственной болезни, «порожденной врачом». Не менее важны, чем «большие» лекарственные реакции, развивающиеся непредсказуемо, воспроизводящие системные заболевания и нередко угрожающие жизни последствия длительного неконтролируемого врачом потребления лекарств. Хорошо известно анальгетическое поражение почек — одно из составляющих «анальгетического» синдрома, возникающего у людей, принимающих большое количество ненаркотических анальгетиков для купирования и нередко предупреждения головных и суставных болей, особенно частых у пожилых и стариков. Наряду с потреблением ненаркотических анальгетиков возможно и бесконтрольное использование седативных и снотворных препаратов, а также слабительных и диуретиков. Пример злоупотребления последними и стал темой настоящего клинического разбора.

**Н. Чарова.** Больная М., 67 лет, пенсионерка, в прошлом — переводчик (см. рисунок). С 37-летнего возраста, отметив в жаркое время года легкую пастозность лодыжек, начала периодически (1—2 раза в неделю) принимать гидрохлортиазид, в дальнейшем — фуросемид. Целью использования диуретиков была борьба с отеками и еще в большей степени — предупреждение нарастания массы тела, хотя исходно избытка ее у пациентки не отмечалось (ИМТ — 22,0 кг/м<sup>2</sup>).



В последующие 3 года больная обнаружила, что в дни, когда она не принимает фуросемид, диурез уменьшается (со слов до 400—500 мл/сут), хотя потребление жидкости не ограничивалось. В связи с этим пациентка перешла на ежедневный прием фуросемида, постепенно увеличивая его дозу (максимально до 200 мг/сут). В течение

последних 5 лет склонность к олигурии (суточный диурез не превышает 650 мл) сохраняется и при использовании очень больших (до 240 мг — 6 таблеток) доз фуросемида.

Страдая с 20-летнего возраста приступами мигрени, больная для купирования их использовала красное вино, и в периоды значительного психоэмоционального напряжения доза выпитого вина достигала 500 мл/сут.

В возрасте 47 лет появились боли в I плюснефаланговом суставе большого пальца ноги, в последующем рецидивировавшие после употребления более 200 мл красного вина, особенно тогда, когда это совпадало с приемом больших (>120 мг/сут) доз фуросемида. В последующие 20 лет в процесс вовлекались также голеностопные, коленные, межфаланговые суставы кистей. Тогда же появились периодически возникавшие судороги, боли в мышцах нижних конечностей. 3 года назад впервые выявлена гипокалиемия (3,0 мэкв/л). Не обследовалась, образ жизни не меняла.

При госпитализации в нашу клинику в апреле 2002 г. ведущей жалобой были рецидивирующие артриты плюснефаланговых, голеностопных, коленных суставов. АД — 140/90 мм рт. ст., суточный диурез — не более 500 мл. Выявлены умеренная гиперкреатининемия (2,9 мг/дл), гипокалиемия (2,8 мэкв/л). Уровень мочевой кислоты крови достигал 11,0 мг/дл. В общем анализе мочи изменений нет, относительная плотность — 1010, максимальные величины ее в пробе Зимницкого не превышали 1015. При УЗИ почек обнаружены уменьшение их в размерах, множественные кисты, кальцинаты, локализовавшиеся в том числе и в области почечных лоханок. Диагностированы хронический тубулоинтерстициальный нефрит смешанной (калийпениа + гиперурикемия) этиологии с развитием хронической почечной недостаточности (уровень креатинина в сыворотке крови — 2,9 мг/дл).

**Проф. Н. Мухин.** Очевидно, что основным последствием неконтролируемого использования фуросемида стало поражение почек, сопровождавшееся существенным ухудшением их функции. Наряду с калийпенией существенное значение для повреждения почечного тубулоинтерстиция имело также повышение сывороточного уровня мочевой кислоты, без сомнения, также спровоцированное фуросемидом и усугубленное регулярным употреблением спиртных напитков. Достигла ли пациентка цели, ради которой она приняла суммарно почти 30 кг фуросемида? Удалось ли ей сохранить нормальную массу тела?

**Н. Чарова.** К 30-му году регулярного приема фуросемида масса тела уменьшилась лишь на 2 кг по сравнению с исходной. Следует подчеркнуть, что у нашей больной никогда не отмечалось тенденции к ожирению: ИМТ — не выше 22 кг/м<sup>2</sup>. Таким образом, сама идея борьбы с мнимым ожирением выглядит не вполне обоснованной.

**Проф. Н. Мухин.** Настоящее наблюдение призвано в первую очередь продемонстрировать опасность неконтролируемого приема диуретиков. Вместе с тем во многих ситуациях, с которыми интернист имеет дело ежедневно, без препаратов этого класса обойтись невозможно. Какие группы диуретиков сегодня известны и каковы показания к их применению?

**Проф. С. Моисеев.** По-видимому, первым истинным диуретиком стали производные ртути. Впервые о диуретических свойствах соединений ртути (каломели) упомянул Парацельс в 1520 г.; ему была известна токсичность этого вещества, в частности его действие на желудочно-кишечный тракт. Вместе с тем Парацельс с успехом применял каломель в качестве мочегонного средства. R. Bright и Г.А. Захарьин также включали каломель в лечение почечных больных.

На протяжении почти 5 веков использование препаратов ртути лимитировалось их высокой токсичностью. В 1919 г. студент III курса A.Vogl, работавший в Wenkebach Klinik в Вене, отметил мочегонный эффект органических солей ртути, применявшихся тогда для лечения сифилиса. С того времени органические препараты ртути (от первого, новасурола, до более поздних — меркузал, новурит) в течение почти полувека оставались основой диуретической терапии. В монографии Е.М. Тареева «Нефриты» (1958) подробно обсуждены показания и режимы применения меркузала, подчеркнута высокая его эффективность в устранении задержки жидкости, однако 15 страниц этого труда занимает описание побочных эффектов препарата, в том числе «хлоропенический синдром при меркузальном диурезе (меркузальная почка)».

В 1937 г. описано развитие метаболического ацидоза у больных, получавших новый антимикробный препарат, сульфаниламид, который оказался ингибитором канальцевой карбоангидразы, вызывавшим снижение секреции ионов водорода и значительные потери бикарбонат-ионов с мочой. Появилась предпосылка для попыток синтеза ингибиторов карбоангидразы, оказывающих сильное мочегонное действие и активных при приеме внутрь. В 1954 г. был синтезирован ацетазоламид, при применении которого нередко наблюдался метаболический ацидоз; несколько позже, в 1955 г., — более безопасный хлортиазид, как оказалось, способный увеличивать экскрецию натрия и хлоридов.

Синтез хлортиазида компанией «Sharp & Dohme» («Merck, Sharp & Dohme») стал частью проводимой этой фирмой исследовательской программы (Renal Program), посвященной поиску новых лекарственных препаратов, действующих на функцию почек. Одной из задач Renal Program, возглавляемой фармакологом К.Н. Бейер и химиком J.M. Sprague, был поиск агентов, способных снизить экскрецию и, следовательно, продлить период действия пенициллина. Первым веществом, обладавшим подобной активностью, стал парааминогиппурат, практически не применимый в терапевтической практике в связи с необходимостью внутривенного введения очень больших доз (около 200 г). В дальнейшем парааминогиппурат стал использоваться при проведении тестов для оценки функции почек. В 1951 г. Бейер и Sprague синтезировали пробенецид, применение которого в терапевтических дозах значительно уменьшало экскрецию пенициллина почками; вскоре была обнаружена способность пробенецида увеличивать урикозурию, и его стали назначать для лечения подагры.

Потребность в более действенных диуретиках, чем тиазиды, стала основанием для проведения интенсивных работ по синтезу и внедрению в клиническую практику петлевых диуретиков. В 1959 г. в лабораториях фирмы «Hoechst» был синтезирован фуросемид, применение которого в клинике началось спустя 5 лет (1964). Следует отметить, что первый петлевой диуретик (этакриновая кислота) синтезировали раньше, чем фуросемид, однако работы над этим препаратом были приостановлены в связи с признанием приоритетными исследований по совершенствованию тиазидов.

В 1960-х годах появился новый класс диуретиков, характеризовавшихся способностью предотвращать потери калия. В 1961 г. получен спиронолактон — конкурентный антагонист альдостерона; позже, в 1964 г., — триамтерен — диуретик, увеличивающий экскрецию натрия за счет прямой блокады реабсорбции этого иона в дистальных канальцах. В 1968 г. появился амилорид.

Петлевые диуретики позволяют быстро купировать выраженный подъем АД и устранять большинство проявлений гиперволемии, в том числе угрожающих жизни (левожелудочковая недостаточность с отеком легких) при хронической сердечной недостаточности любого происхождения и хронических заболеваниях почек. Кроме того, салуретики являются препаратами выбора для коррекции свойственного многим «почечным» больным повышения сывороточного уровня калия.

Тиазидовые диуретики считаются препаратами 1-го ряда в терапии эссенциальной артериальной гипертензии, поскольку они в большей мере, чем антигипертензивные препараты других классов, способны предупреждать некоторые сердечно-сосудистые осложнения (исследование ALLHAT). Кроме того, тиазидовые диуретики — незаменимый компонент базисной терапии хронической сердечной недостаточности III—IV функциональных классов по классификации NYHA.

Калийсберегающие диуретики в настоящее время используют для лечения хронической сердечной недостаточности, при которой их применение дополнительно к стандартной терапии (ингибитор АПФ + β-адреноблокатор+тиазидовый или петлевой диуретик) позволяет значительно увеличить продолжительность жизни. Кроме того, они являются препаратами выбора при отечных состояниях, сочетающихся с гипокалиемией, прежде всего — при декомпенсированном циррозе печени. Их используют также для длительного лечения первичного гиперальдостеронизма.

**Проф. Н.Мухин.** Почечная недостаточность у нашей пациентки сочетается с характерными УЗИ-признаками — множественными кистами и кальцинатами в почках. Типично ли это для так называемой диуретической почки? Существенна ли роль гипокалиемии?

**Проф. Е. Шилов.** Множественные кисты в почках, дополняемые лабораторными признаками поражения почечного тубулоинтерстиция, прежде всего — снижением относительной плотности мочи, выявленным при проведении пробы Зимницкого, следует расценивать как проявления так называемой калийпенической нефропатии. Истинная распространенность ее, как и частота злоупотребления диуретиками, неясна, но, по-видимому, это заболевание встречается значительно чаще, чем его диагностируют.

Гипокалиемией считают стойкое снижение сывороточной концентрации калия до показателя < 3,5 мэкв/л. Клинически гипокалиемия проявляется миопатическим синдромом — мышечными болями, слабостью, наблюдавшимися и у нашей больной. При выраженном снижении сывороточного уровня калия возможен рабдомиолиз, иногда фатальный. Характерны снижение интенсивности перистальтики кишечника, запоры. Возможно развитие периферической полинейропатии, проявляющейся парестезиями.

Гипокалиемии свойственны изменения ЭКГ. Существенное уменьшение концентрации калия в сыворотке крови почти всегда сопровождается появлением тахикардии и нарушений ритма сердца, в том числе мерцательной аритмии и желудочковой экстрасистолии. Риск их особенно велик у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, а также получающих дигоксин или другие сердечные гликозиды.

ЭКГ-признаки гипокалиемии:

- \* уменьшение амплитуды зубца T;
- \* удлинение интервала QT;
- \* расширение комплекса QRS;
- \* появление зубца U;
- \* атриовентрикулярная блокада;
- \* наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы;
- \* увеличение частоты сердечных сокращений.

Стойкая гипокалиемия ассоциирована со значительным ухудшением сердечно-сосудистого прогноза, обусловленным появлением эктопических очагов в желудочках сердца и удлинением интервала QT, считающихся факторами риска внезапной смерти. Исследование D. Siscovick и соавт. (1994) продемонстрировало увеличение вероятности внезапной смерти у не получавших калийсберегающих препаратов лиц с гипокалиемией, обусловленной постоянным приемом тиазидовых диуретиков. В пользу вклада гипокалиемии в развитие внезапной смерти свидетельствует и высокая частота обнаружения снижения сывороточной концентрации калия у пациентов, перенесших эпизод сердечно-легочной реанимации. По данным G.F. Michaud и соавт. (2001), уровень сывороточного калия < 3,5 мэкв/л был зарегистрирован у 23% больных с желудочковой тахикардией.

Другой мишенью гиперкалиемии, которая развивается медленнее, чем нарушения ритма сердца, являются структуры почечного тубулоинтерстиция. При длительно существующем снижении сывороточного уровня калия наблюдают нарастающий тубулоинтерстициальный фиброз, проявляющийся полиурией (зависимость от диуретиков у нашей пациентки «маскировала» полиурию), снижением относительной плотности мочи и способный приводить к терминальной почечной недостаточности, чаще наблюдаемой при «злокачественной» гипокалиемии (синдром Бартера, синдром Лиддла). Характерным признаком калийпенической почки являются множественные кисты.

Следует подчеркнуть, что в рамках «диуретической» почки может быть объяснен обнаруженный у нашей пациентки нефрокальциноз. Установлено, что длительный прием фуросемида предрасполагает к депозиции кальция в медуллярном веществе почки; имеет значение также доза диуретика. По данным Y.-G. Kim и соавт. (2001), суточная доза фуросемида, используемая больными, у которых при компьютерной томографии был выявлен медуллярный нефрокальциноз, превышает 400 мг.

Необходимо специально подчеркнуть, что прием больших доз фуросемида и других диуретиков приводит к относительной гиповолемии, в условиях которой риск «почечных» побочных эффектов многих лекарственных препаратов существенно возрастает. Именно поэтому перед первым их назначением рекомендуют отменять все мочегонные.

Препараты, опасные с точки зрения «почечных» побочных эффектов при сочетании с диуретиками:

- \* ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II;
- \* ненаркотические анальгетики;
- \* нестероидные противовоспалительные препараты;
- \* рентгеноконтрастные агенты;
- \* антибактериальные препараты;
- \* противоопухолевые препараты.

**Проф. Н. Мухин.** Какие лекарственные препараты могут приводить к гипокалиемии? Только ли снижением сывороточного уровня калия можно объяснить поражение почек у нашей пациентки?

**И. Балкаров.** Снижение сывороточной концентрации калия, связанное с повышением интенсивности транспорта этого электролита в клетки, может наблюдаться при назначении препаратов инсулина. Гипокалиемия, возникающая при длительном приеме глюкокортикостероидов, связана с минералокортикоидными эффектами, присущими этим препаратам, и может принимать участие в формировании «кортикостероидного» миопатического синдрома.

Основная причина лекарственной гипокалиемии, демонстрируемая и в обсуждаемом наблюдении, — петлевые и тиазидовые диуретики. Длительное их применение требует увеличения потребления пищевых продуктов, содержащих калий; оправдано также назначение антагонистов альдостерона и препаратов калия.

Гипокалиемия, развивающаяся у пациентов, получающих тиазидовые диуретики в качестве антигипертензивных препаратов, всегда требует устранения. В исследовании SHEP снижение сывороточного уровня калия было зарегистрировано у 7,2% больных, получавших хлорталидон, и только у 1% из группы плацебо (p<0,001). Развитие

гипокалиемии у больных, получавших хлорталидон, сопровождалось значительным снижением выраженности его кардиопротективного эффекта. Риск сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой смерти и мозгового инсульта у пациентов с гипокалиемией, индуцированной хлорталидоном, оказался соответственно на 51; 52 и 71% выше, чем у тех, у кого на фоне приема тиазидового диуретика сывороточный уровень калия остался нормальным.

Вместе с тем поражение почек у нашей пациентки объясняется не только снижением сывороточного уровня калия, но и гиперурикемией, также обусловленной злоупотреблением фуросемидом и усугубленной регулярным потреблением красного вина. Рост концентрации мочевой кислоты в крови — самый частый побочный эффект петлевых и тиазидовых диуретиков, заставляющий с осторожностью использовать эти препараты для лечения артериальной гипертензии у предрасположенных к уратному дисметаболизму лиц — страдающих ожирением, особенно абдоминальным, инсулинорезистентностью или сахарным диабетом типа 2, а также имеющих характерный семейный анамнез. Регулярный мониторинг уровня урикемии и минимизация факторов, провоцирующих ее нарастание (алкоголь, пища, богатая пуриновыми основаниями, дегидратация), необходим у всех больных, получающих петлевые и тиазидовые диуретики, тем более что мишень гипокалиемии и гиперурикемии одна — почечный тубулоинтерстиций. У нашей пациентки наряду с уратным тубулоинтерстициальным нефритом сформировалась типичная суставная подагра.

**Проф. Н. Мухин.** Здесь говорилось о так называемой злокачественной гипокалиемии, при которой калийпеническая нефропатия может формироваться очень быстро. Что это за ситуации?

**В. Фомин.** Выраженную и трудно контролируемую гипокалиемию, быстро сопровождающуюся поражением почек, наблюдают при канальцевых дисфункциях с гипокалиемией. Их развитие связано с мутациями генов, кодирующих структурные белки ионных каналов эпителиоцитов почечных канальцев. Локализация и тип большинства мутаций в настоящее время идентифицированы (см. табл.).

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ КАНАЛЬЦЕВЫХ ДИСФУНКЦИЙ С ГИПОКАЛИЕМИЕЙ		
Вариант	Мутация	Продукт гена
<b>Синдром Бартера</b>		
Тип I (неонатальный)	NKCC2(15q)	Фуросемид-, буметанидчувствительный Na <sup>+</sup> -, K <sup>+</sup> -, 2Cl <sup>-</sup> транспортный белок восходящего колена петли Генле
Тип II	ROMK (11q24)	АТФ-зависимый белок калиевого канала
Тип III	CLKNKB (1p36)	Белок-транспортер хлорид-ионов
Вариант Гительмана	NCST (16q13)	Тиазидчувствительный транспортер натрий- и хлорид-ионов
<b>Псевдогиперальдостеронизм</b>		
Синдром Лидлла	16p12.2 16p13.11	β- и γ-субъединицы натриевых каналов эпителиоцитов почечных канальцев

Развитие вариантов синдрома Бартера обусловлено гиперпродукцией почечных простагландинов. Проявляется он гипокалиемией, гипонатриемией и метаболическим алкалозом. Экскреция натрия и калия, а также хлоридов, как правило, значительно повышена. АД всегда остается нормальным, значительные потери натрия могут обуславливать тенденцию к артериальной гипотонии.

При варианте Гительмана, помимо названных признаков, выявляют гипомagneмию и гипокальциурию. В отличие от «классического» синдрома Бартера у пациентов с вариантом Гительмана при гистологическом исследовании почечной ткани не обнаруживают гиперплазии юкстагломерулярного аппарата.

Все варианты синдрома Бартера наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Отдельно рассматривают неонатальный вариант синдрома Бартера, для которого характерно тяжелое течение с выраженными полиурией, дегидратацией, гипертермией, гиперкальциурией и ранним развитием кальциевого нефролитиаза. Дети с неонатальным вариантом синдрома Бартера, как правило, быстро погибают.

Синдром Бартера, проявившийся позднее («классический» вариант), протекает более доброкачественно. Вариант Гительмана может быть впервые диагностирован у взрослого человека. Большинство больных начинают предъявлять жалобы в возрасте до 25 лет. Типичными симптомами являются признаки гипокалиемии: мышечная слабость, парестезии, судороги. Значительное снижение уровня сывороточного калия может приводить к рабдомиолизу, осложняющемуся острой почечной недостаточностью.

Снижение осмотического давления крови, связанное с уменьшением концентрации натрия, может сопровождаться появлением небольших отеков, для борьбы с которыми пациенты самостоятельно начинают принимать петлевые и тиазидовые диуретики, оказывающиеся малоэффективными, но реализующие свои побочные эффекты — способствующие усугублению потерь натрия и калия, а также гиперурикемии, наряду с гипокалиемией повреждающей почечный тубулоинтерстиций с последующим необратимым ухудшением функции почек.

Длительно существующий синдром Бартера с гипонатриемией может сопровождаться развитием вторичного гиперальдостеронизма. У этих больных возможна особенно выраженная гипокалиемия.

Гипомагниемия при варианте Гительмана сопровождается кальцификацией суставных хрящей, проявляющейся упорными артралгиями. Кроме того, у этих больных описаны депозиты кальция в склере и радужной оболочке глаза.

Лечение синдрома Бартера (включая вариант Гительмана) заключается в назначении нестероидных противовоспалительных препаратов, блокирующих продукцию почечных простагландинов, — индометацина, ибупрофена. Применение их требует большой осторожности с учетом «скомпроментированности» почечного тубулоинтерстиция, особенно у пациентов с гиперурикемией. Преимущества селективных блокаторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2) — миелоксикама, целекоксиба — не установлены.

Для коррекции гипокалиемии назначают препараты калия, калийсберегающие диуретики. Лечение нередко оказывается малоэффективным, и у больных синдромом Бартера постепенно формируется хроническая почечная недостаточность.

Примером канальцевой дисфункции с гипокалиемией и тяжелой артериальной гипертонией является псевдогиперальдостеронизм (синдром Лидлла) — заболевание, наследующееся по аутосомно-доминантному типу, при котором обнаруживают выраженную гипокалиемию и метаболический алкалоз с одновременной задержкой натрия. Концентрация альдостерона в крови не изменена или снижена.

Как правило, удается установить генетическую предрасположенность к псевдогиперальдостеронизму. G.W. Liddle и соавт. (1963) описали семью, у членов которой рано развивалась тяжелая артериальная гипертония и отмечалась стойкая гипокалиемия. Концентрации ренина и альдостерона при этом оставались пониженными.

Назначение блокаторов трансмембранного транспорта натрия (триамтерен) позволяет уменьшить выраженность симптомов этого заболевания. Спиринолактон, напротив, неэффективен, что указывает на то, что альдостерон не участвует в патогенезе синдрома Лидлла. Именно поэтому его обозначают термином «псевдогиперальдостеронизм».

Положительное действие триамтерена позволило предположить, что в основе развития синдрома Лидлла лежит генерализованный дефект трансмембранного переноса натрия; в частности, нарушения транспорта этого иона при псевдогиперальдостеронизме были обнаружены и в эритроцитах.

Задержка натрия при синдроме Лидлла обусловлена мутациями генов, кодирующих  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединицы натриевых каналов эпителиоцитов почечных канальцев. Эти гены расположены на хромосоме 16. Идентифицировано несколько вариантов мутаций, вызывающих развитие псевдогиперальдостеронизма.

Синдром Лидлла наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание протекает, как правило, тяжело — выявляют выраженный метаболический алкалоз, гипокалиемию; АД может достигать высоких величин. Псевдогиперальдостеронизм может приводить к хронической почечной недостаточности; описан полный регресс его симптомов после трансплантации почки.

**Проф. Н. Мухин.** Обсуждаемая пациентка демонстрирует длительно существующее поражение почечного тубулоинтерстиция, обусловленное гипокалиемией и гиперурикемией. Следует подчеркнуть, что причина их заключается только в злоупотреблении фуросемидом; при своевременном его выявлении и устранении хронического заболевания почек у этой женщины не было бы вообще. Цель длительного приема фуросемида — предупреждение ожирения — сама по себе сомнительна, тем более что масса тела у нашей больной оставалась нормальной. Подобные ситуации — мишень не только для вторичной, но и для первичной профилактики хронических болезней почек, в связи с чем своевременное обнаружение неконтролируемого приема диуретиков (как и других лекарств) следует рассматривать в ряду приоритетных задач интерниста-нефролога. Рассчитывать на регресс, или, по крайней мере, на стабилизацию поражения почек в данном случае можно лишь при стойком отказе от использования соответствующего препарата; в противном случае все методы лечения окажутся малоэффективными.