GASTRO_1_START.qxd 19.03.2012 19:36 Page 14

Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН» Украины, г. Харьков

Лекарственные поражения пищевода

Г.Д. Фадеенко

Лекарственные поражения пищевода возникают достаточно часто независимо от возраста. Однако эпидемиологические данные в отношении побочного воздействия фармакологических препаратов весьма ограничены. До сих пор не определены средние эпидемиологические показатели (например, распространенность) побочного воздействия конкретных препаратов на структуру и функцию пищевода. Частично это объясняется тем, что в большинстве случаев такие побочные эффекты довольно быстро и самостоятельно проходят, что затрудняет их выявление.

По имеющимся немногочисленным данным зарегистрированные лекарственные поражения пищевода в среднем составляют 3,9 случая на 100 тыс. населения в год. Начиная с 1970 г. описано более 650 случаев поражений пищевода, из них 30 вызваны различными лекарственными средствами.

К лекарственным веществам, наиболее часто повреждающим пищевод, относятся антибиотики (преимущественно тетрациклинового ряда), аскорбиновая кислота, препараты железа (сульфат железа), теофиллин, антихолинергические средства (эмепрония бромид), нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе ацетилсалициловая кислота, бисфосфонаты, некоторые пищевые добавки.

Повреждение пищевода может быть преходящим, чаще самостоятельно, что наблюдается в большинстве случаев, и стойким, требующим специального лечения.

Преходящее повреждение пищевода, как правило, обусловлено низким уровнем pH растворенного лекарственного средства. Оно характеризуется спонтанным заживлением после отмены лекарственного средства и отсутствием осложнений. К представителям лекарственных препаратов, вызывающих в подавляющем большинстве случаев преходящие нарушения пищевода, относятся: доксициклин, тетрациклин, клиндамицин, сульфат железа, эмепрония бромид.

Таблетированные формы препаратов (например, доксициклин, тетрациклин, аскорбиновая кислота, сульфат железа) способны вызывать локальные кислотные ожоги; при растворении данных препаратов в 10 мл воды образуется кислота с pH ниже 3. Некоторые медикаментозные препараты локально абсорбируются слизистой оболочкой пищевода, что приводит к их внутрислизистому накоплению в токсических концентрациях (доксициклин, нестероидные противовоспалительные средства, алпренолол).

Стойкое повреждение пищевода может быть обусловлено несколькими механизмами повреждения: замедлением времени прохождения лекарственного средства через пищевод, гиперосмолярностью его раствора (KCl, хинидин), а также нарушением цитопротекторного барьера пищевода (нестероидными противовоспалительными препаратами). Такое повреждение характеризуется высокой частотой осложнений (образование стриктур, ульцераций, кровотечений). К представителям препаратов, способных вызывать стойкие повреждения пищевода, относятся: бисфосфонаты, нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен, индометацин, ацетилсалициловая кислота).

Особое внимание уделяется воздействию на пищевод нестероидных противовоспалительных препаратов. Это связано с высокой популярностью данных препаратов как среди врачей, так и среди пациентов. Это наиболее назначаемый класс лекарственных веществ для достижения противовоспалительного, обезболивающего, жаропонижающего эффекта. Кроме того, ацетилсалициловая кислота является базовым средством антитромботической терапии для первичной и вторичной профилактики коронарных и церебральных тромбозов.

Вместе с тем доказано, что прием нестероидных противовоспалительных препаратов, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, в 2 раза увеличивает вероятность развития эзофагита с риском образования язв, кровотечений, стриктур. Кроме того, нестероидные противовоспалительные препараты являются независимым фактором риска гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Исследования последних лет показали, что прием ацетилсалициловой кислоты ассоциируется с большей тяжестью изменений в слизистой оболочке пищевода, в связи с чем прием даже низких доз препарата должен рассматриваться как серьезный фактор риска патологии пищевода (прием ацетилсалициловой кислоты удваивает, а в сочетании с другими антитромботическими средствами утраивает частоту пищеводных кровотечений).

Прием селективных нестероидных противовоспалительных препаратов не снижает риск развития эрозивного эзофагита, особенно у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (в отличие от частоты НПВП-индуцированных гастро- и дуоденопатий, которые встречаются соответственно в 2 и 4 раза реже в сравнении с неселективными).

К факторам риска, способствующим лекарственному поражению пищевода, относят следующие:

- пожилой и старческий возраст (возрастное уменьшение выработки слюны, замедление прохождения лекарственного препарата по пищеводу в связи с ослаблением пищеводной перистальтики);
- женский пол (за счет более частого употребления препаратов, потенциально вызывающих повреждение пищевода из-за гендерных особенностей, – бисфосфонатов при остеопорозе, эмепрония бромида при недержании мочи);
- наличие гастроэзофагеального рефлюкса как самостоятельного повреждающего пищевод фактора;
- наличие соматической патологии, изменяющей анатомию пищевода (компрессия средней трети пищевода при кардиомегалии);
- нарушение моторики пищевода в результате автономной нейропатии (при сахарном диабете или системных заболеваниях соединительной ткани).

Кроме того, факторы риска лекарственных поражений пищевода условно разделяют на обусловленные особенностями применения лекарств и непосредственно связанные с пациентами.

К факторам риска, связанным с лекарственными средствами, относят более токсичные препараты; применение высоких доз (или одновременное применение двух и более препаратов); сочетание нескольких препаратов с потенциальным риском (например, сочетание нестероидных противовоспалительных препаратов с антикоагулянтами и/или кортикостероидами).

Факторы риска со стороны пациента – это возраст старше 60 лет, женский пол, наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, необходимость длительного приема препаратов (например, ацетилсалициловой кислоты, гормонов и др.), курение, злоупотребление алкоголем, указание на симптомы функциональной диспепсии при приеме лекарств в анамнезе, прием таблеток или капсул с малым количеством воды или без воды (проглоченные препараты могут прилипать к нормальной слизистой оболочке пищевода), прием препаратов лежа. В одном исследовании приведены данные о том, что у 36 из 49 здоровых добровольцев, которые запивали неклейкие бариевые таблетки округлой формы 15 мл воды, а затем принимали горизонтальное положение, таблетки задерживались в полости пищевода на 5-45 мин. Более клейкие желатиновые капсулы оставались в полости пищевода свыше 10 мин более чем у 50% здоровых добровольцев, принимавших капсулы в горизонтальном положении.

Исследования показали, что клейкая поверхность капсулы или таблетки, раздражающее действие некоторых ингредиентов препарата и объем одновременно выпиваемой жидкости определяют риск развития лекарственного поражения пищевода. У пожилых пациентов и больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью риск лекарственного поражения пищевода увеличивается. При гастроэзофагеальном рефлюксе pH пищевода закисляется. Известно, что многие лекарственные препараты, включая нестероидные противовоспалительные средства, являются слабыми кислотами, поэтому их абсорбция тканями в кислой среде возрастает, что может приводить к лекарственному эзофагиту.

Особенное внимание следует уделять разъяснению пациенту о вреде алкоголя во время лечения. Доказано, что алкоголь усиливает действие химически агрессивных препаратов, вызывающих повреждение пищевода. По данным исследования, у здоровых добровольцев, в течение 2 недель принимавших аспирин, при эндоскопии пищевода не было выявлено каких-либо повреждений его слизистой оболочки. При комбинированном приеме одной дозы аспирина с алкоголем у 33% добровольцев появились гиперемия и/или кровоизлияния в слизистой оболочке пищевода. Алкоголь оказывал повреждающее воздействие на пищевод путем нарушения клиренса, увеличивая таким образом время контакта лекарства со слизистой оболочкой. Считается, что алкоголь уменьшает первичные и вторичные сокращения пищевода.

Выделяют два механизма медикаментозного поражения пищевода – непосредственное раздражение его слизистой оболочки лекарственным веществом и опосредованное, хотя оба варианта так или иначе приводят к поражению слизистой оболочки пищевода.

К отрицательным влияниям лекарств на слизистую оболочку пищевода относят:

- нарушение ее защитных барьеров;
- изменения обменных процессов в клетках;
- нарушение кровоснабжения;
- раздражение хеморецепторов;
- повышение чувствительности к действию лекарств (гиперсенситивность).

Примеры местного воздействия лекарств на пищевод:

- прямое повреждение за счет низкого pH (<5) (доксициклин, тетрациклин, аскорбиновая кислота, сульфат железа);
- прямое повреждение за счет гиперосмолярности (pH 6-7) – хинидин, хлорид калия;
- повреждение цитопротекторного барьера пищевода (нестероидные противовоспалительные препараты, включая безоболочечные формы ацетилсалициловой кислоты).

Примеры системного воздействия лекарственных препаратов на пищевод:

- провокация гастроэзофагеального рефлюкса (мышечные релаксанты – миогенные спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов);
- иммуносупрессия с последующим развитием инфекционных осложнений;
- нарушение цитопротекции слизистой оболочки за счет снижения выработки слизи, бикарбонатов, простагландинов (нестероидные противовоспалительные препараты);
- отрицательное воздействие на давление и функцию нижнего пищеводного сфинктера, усиление таким образом желудочно-пищеводного рефлюкса и повышение вероятности всасывания препаратов и накопления их в слизистой оболочке пищевода (нестероидные противовоспалительные препараты);
- воспалительные изменения за счет нарушения микробного биоценоза пищевода, развитие кандидоза (антибактериальные препараты).

Локализация патологических изменений пищевода весьма характерна. К типичным относятся места физиологических или патологических сужений пищевода. Наиболее частая локализация – уровень дуги аорты (75,6%) за счет давления аорты и физиологического уменьшения амплитуды перистальтических волн пищевода.

Наиболее частым морфологическим субстратом медикаментозных поражений пищевода являются эзофагиты, воспалительно-эрозивные и язвенные повреждения. Характерны одна или несколько язв, окруженных неизмененной слизистой оболочкой. В случае кандидозной природы эзофагита на гиперемированной слизистой оболочке пищевода выявляют желто-белые рельефные наложения.

Клинические проявления лекарственных эзофагитов весьма типичны. Характерны жалобы на ретростернальную боль и изжогу (60%), одинофагию (50%) и дисфагию (40%). Время появления симптомов варьирует – от нескольких часов до одного месяца после начала приема лекарственного средства. Обратное развитие симптоматики наблюдается через 7-10 дней после отмены препарата (редко – через несколько недель).

В типичных случаях лекарственного поражения пищевода у пациентов, не имеющих никаких указаний на заболевания пищевода в анамнезе, внезапно появляется загрудинная боль (проекция пищевода) или изжога, которые могут нарушать сон (особенно если лекарство было запито небольшим количеством воды и в положении лежа); возможно усиление боли или изжоги при глотании. Боли бывают различной интенсивности – от незначительных до выраженных, когда глотание становится болезненным. Интенсивность симптомов в течение 3-4 дней нарастает, после чего постепенно уменьшается. Безболевая дисфагия встречается редко (в 20% случаев); при этом у пациентов возможно наличие других заболеваний. У пациентов с уже имеющимися заболеваниями пищевода, такими как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нередко отмечается усиление изжоги, регургитации и дисфагии.

Выявление поражения пищевода возможно путем объективной оценки состояния его слизистой оболочки. Деструктивные ее изменения возможно диагностировать в большинстве случаев при помощи рентгенологического исследования с двойным контрастированием. При этом следует помнить, что обычное рентгенологическое исследование с контрастированием барием при неосложненных лекарственных поражениях пищевода, как правило, малоинформативно. Эзофагоскопия является золотым стандартом и методом выбора. Эндоскопическая картина включает такие изменения, как эритемы, эрозии, язвы, стриктуры пищевода. В типичных случаях

This document has been edited with Infix PDF Editor - free for non-commercial use.
To remove this notice, visit: www.iceni.com/unlock.htm

GASTRO_1_START.qxd 19.03.2012 19:36 Page 15

язвы поверхностные, затрагивают лишь слизистую оболочку пищевода, однако иногда встречаются и более глубокие поражения. Кровотечения возникают в результате эрозии кровеносных сосудов пищевода.

Острые эзофагиты с мучительной дисфагией, слюноотделением, болями за грудиной наблюдаются при лечении рядом цитостатиков. В подобных случаях при эзофагоскопии обнаруживают диффузные и пятнистые геморрагические изменения слизистой.

При приеме массивных доз холинолитических препаратов возможны различные по степени расстройства моторики пищевода – подавление перистальтики, ахалазия. Клинически эти расстройства выражаются в затрудненном глотании, тяжести за грудиной и обильной рвоте больших количеств застоявшейся пищи. При рентгенологическом исследовании обнаруживают непроходимость кардиального отверстия и различные по степени расширения пищевода – лекарственный мегаэзофагус.

Лекарственный кандидамикоз пищевода чаще всего наблюдается совместно с кандидамикозом полости рта. Чаще это связано с приемом антибиотиков. Патоморфологически обнаруживают различные поражения слизистой – от поверхностных катаральных изменений до тяжелых псевдодифтерийных налетов и глубоких некрозов. Часто патологический процесс спускается ниже входа в желудок и охватывает также слизистую оболочку желудка. Клинически кандидозный эзофагит выражается в болях и жжении за грудиной, нарушении глотания, частых рвотах. При эндоскопии пищевода выявляются характерные белесоватые мембраны и изъязвления его слизистой оболочки.

Лечение лекарственных поражений пищевода включает, если это возможно, отмену лекарственного средства, предположительно вызвавшего поражение пищевода.

Рекомендуется назначение ингибиторов протонной помпы, антацидов, альгинатов, прокинетиков (блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, сукральфат в настоящее время практически не используют). При необходимости применяется симптоматическое лечение. При одинофагии – местные анестетики, перевод на парентеральное питание; при выявлении стриктуры пищевода – хирургические методы лечения.

Особенности лечения поражения пищевода, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, состоят в следующем. Если явления эзофагита по эндоскопическим критериям отсутствуют, однако имеет место появление характерных жалоб (эпизодически возникающая изжога, которую можно связать с приемом препаратов), рекомендуется дополнительно назначить антацид или альгинат. При более часто возникающих симптомах (2 и более раз в неделю) целесообразно назначение ингибиторов протонной помпы. При наличии двух и более факторов риска поражения пищевода, независимо от частоты появления симптомов рекомендовано назначение стандартной дозы ингибитора протонной помпы. С целью усиления эффекта – сочетание ингибитора протонной помпы с антацидом или альгинатом.

При наличии эндоскопических признаков эзофагита рекомендуется назначение ингибитора протонной помпы либо его сочетание с прокинетиком или антацидом/альгинатом.

Излечение лекарственного эзофагита, особенно если он сочетается с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, зависит от времени поддержания pH в пищеводе выше 4. Пациентам со среднетяжелой и тяжелой степенью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и лекарственного эзофагита рекомендуется стандартная или даже двойная доза ингибитора протонной помпы сроком минимум 2 месяца. Как показывают исследования, после 8 недель лечения процент излечения составляет более 90.

Для лечения легкой степени эзофагита в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ингибитор протонной помпы может быть назначен в половинной дозе.

При кандидозном эзофагите используют противогрибковые средства (нистатин, флуконазол или кетоконазол).

С целью профилактики лекарственных поражений пищевода возможно использовать ряд рекомендаций, особенно для пожилых пациентов и находящихся на постельном режиме, а именно:

- лекарственные средства необходимо запивать достаточным количеством воды;
- пациент не должен принимать горизонтальное положение сразу после приема потенциально опасных для местного воздействия на пищевод лекарств;
- при возможности выбора лекарственной формы препарата предпочтение должно отдаваться жидкой пероральной форме;
- больным с наличием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни назначение нестероидных противовоспалительных препаратов должно проводиться с осторожностью (контроль симптомов, эндоскопия) и под прикрытием ингибиторов протонной помпы.

В любом случае, лучший способ лечения лекарственного поражения пищевода – это его профилактика.

Г.Д. Фадеенко, д.м.н., профессор, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН» Украины, г. Харьков

Лекарственные поражения желудка

Лекарственные поражения желудка могут возникать как при пероральном приеме лекарственных препаратов, так и при любых других способах их введения – парентерального, ректального, чрескожного. При этом путь воздействия на желудок может быть как контактным – непосредственно компонентами лекарственного препарата, так и гематогенным и лимфогенным.

Патогенетические механизмы лекарственных поражений желудка могут быть самыми различными и зависят от воздействующего агента. Одни могут приводить к функциональным нарушениям, т.е. влияют на моторную или секреторную функции желудка, другие – к нарушению регуляторных и защитных свойств его слизистой оболочки, третьи – к ее выраженным морфологическим изменениям в виде воспаления, эрозий и язв.

В подавляющем большинстве случаев прием лекарственных препаратов сопровождается именно функциональными нарушениями. Они проявляются в основном признаками диспепсии – неприятными ощущениями, тяжестью в эпигастральной области, чувством переполнения, а также тошнотой и/или рвотой. Такие побочные эффекты, как правило, не сильно выражены и не требуют дополнительного вмешательства, поскольку проходят самостоятельно с уменьшением дозы препаратов или прекращения их приема.

Значительно большего внимания заслуживают медикаменты, вызывающие органические поражения желудка – воспалительные и деструктивные изменения его слизистой оболочки, так называемые лекарственные гастропатии. К лекарственным средствам, которые наиболее часто вызывают поражения желудка, относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); препараты, влияющие на свертывание крови; стероиды; бисфосфонаты; препараты железа; алкалоиды раувольфии; другие препараты различных классов: антибиотики, цитостатики и др.

НПВП – класс препаратов, с которыми наиболее часто связывают специфические поражения слизистой оболочки желудка, объединенные термином НПВП-гастропатии. Частота поражения желудка связана с чрезвычайной популярностью данного класса препаратов во всех отраслях клинической медицины: терапии, кардиологии, неврологии, ревматологии, хирургии и т.д., что связано с их способностью оказывать противовоспалительный и анальгезирующий эффекты.

НПВП ежедневно принимают миллионы пациентов, причем многие из них – годами и десятилетиями. По статистике Всемирной организации здравоохранения данный показатель составляет почти 30 млн человек, среди которых к лицам пожилого возраста относятся около 40%, причем эта цифра постоянно возрастает.

Главный механизм, определяющий как эффективность, так и токсичность НПВП в отношении слизистой оболочки желудка, связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простациклин и тромбоксан. Особенно большое значение имеет характер влияния НПВП на изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной активности НПВП, а ЦОГ-1 – развития побочных эффектов.

Предполагаемые противовоспалительные, анальгетические и другие механизмы действия НПВП – это подавление функции нейтрофилов; подавление взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов; ингибирование активации фактора транскрипции (NF-κB), регулирующего синтез провоспалительных медиаторов в зоне интереса; центральные опиоидоподобные эффекты; регуляция апоптоза клеток (индукция апоптоза раковых клеток путем активации каспазы-3).

Ингибирование ЦОГ-1 рассматривается как системный эффект, присущий НПВП. Именно с влиянием на ЦОГ-1 связано ослабление естественного защитного барьера слизистой оболочки желудка. Ослабление ее цитопротекторных свойств под влиянием НПВП обусловлено уменьшением секреции желудочной слизи и нарушением ее качественного состава, усилением десквамации и замедлением регенерации поверхностного желудочного эпителия, увеличением интенсивности обратной диффузии водородных ионов, подавлением местного синтеза эндогенных простагландинов, расстройством капиллярного кровообращения. Все это приводит к развитию воспалительных и деструктивных изменений в слизистой оболочке желудка.

Следует отметить, что различные лекарственные формы выпуска НПВП: растворы для инъекций, свечи, кишечнорастворимые таблетки, пластыри – позволяют лишь несколько ослабить, а не устранить проявления НПВП-гастропатии, поскольку значение имеет их системный эффект. При этом поражения слизистой оболочки желудка часто характеризуются ее геморрагическими повреждениями.

Селективные по отношению к ЦОГ-2 НПВП менее существенно влияют на слизистую оболочку, и побочные эффекты встречаются значительно реже.

Различают следующие клинические формы НПВП-гастропатий: гастроинтестинальная диспепсия; гастрит (гастрит С); эрозии, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки; желудочно-кишечные кровотечения.

В большинстве случаев прием неселективных НПВП ограничивается развитием острого эрозивного гастрита или гастродуоденита. В ряде случаев может возникать обострение язвенной болезни, уже имеющейся прежде. Лишь у некоторых пациентов могут образовываться острые язвенные поражения, которые относят к симптоматическим (лекарственные язвы).

Клиническими проявлениями медикаментозного гастрита могут быть: чувство тяжести или боли в области желудка, тошнота, рвота, иногда с прожилками крови, потеря аппетита.

Язвенные поражения, возникающие под действием ульцерогенных НПВП, локализуются преимущественно в желудке, нередко носят множественный характер, часто сочетаются с эрозиями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Лекарственные язвы могут протекать бессимптомно, порой проявляясь клинически внезапным желудочно-кишечным кровотечением, а иногда и прободением язвы. Следует отметить, что нередко желудочное кровотечение может не иметь каких-либо сопутствующих симптомов.

Подавляющее большинство эпизодов серьезных гастротоксических осложнений, возникающих на фоне приема НПВП, отмечаются у больных с так называемыми факторами риска. Их условно можно разделить на те, что связаны с пациентом, и те, что обусловлены особенностями применения препаратов.

К факторам риска со стороны пациента относятся: возраст старше 60 лет, язвенный анамнез, необходимость длительного приема НПВП, женский пол, наличие ишемической болезни сердца или сердечной недостаточности, инфицирование Helicobacter pylori, курение, частое употребление алкоголя, диспепсии при приеме НПВП в анамнезе.

К факторам риска, обусловленным особенностями применения НПВП, относятся: прием более токсичных (ульцерогенных) препаратов, применение высоких доз (или одновременное применение двух и более препаратов), сочетание НПВП с антикоагулянтами и/или кортикостероидами.

Наиболее информативным методом диагностики НПВП-гастропатий является верхняя эндоскопия.

При появлении признаков НПВП-индуцированных поражений желудка прежде всего следует исключить употребление препарата, провоцирующего поражение желудка или заменить его на более щадящий. Если продолжение лечения данным препаратом все же необходимо, а лекарственный гастрит не осложнен кровотечением, возможно лечение под прикрытием гастропротекторных средств.

В настоящее время для лечения НПВП-гастропатий рекомендованы следующие лекарственные средства: ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол) в стандартной дозе для уменьшения секреции соляной кислоты и уменьшения ее агрессивных свойств; цитопротекторы (исключительно невсасывающиеся антациды); альгинаты; ребамипид.

Легкая форма острого лекарственного гастрита может без всяких последствий и лечения самостоятельно пройти через 2-3 дня. Более выраженные повреждения желудка должны обязательно подвергаться лечению длительностью 2-6 недель (в зависимости от тяжести поражения слизистой оболочки).

Всем пациентам, имеющим факторы риска НПВП-гастропатий, должна назначаться профилактическая терапия ингибитором протонной помпы в половинной дозе и/или невсасывающиеся антациды.

Исходя из вышеизложенного, важной задачей при назначении любого НПВП является правильный выбор в пользу эффективного и наиболее безопасного препарата. Наименьшими по частоте и силе побочными эффектами обладают селективные и специфичные по отношению к ЦОГ-2 препараты данного класса. Немаловажным является и учет наличия факторов риска развития гастротоксических осложнений.

Из препаратов, влияющих на свертывание крови, которые в той или иной мере могут служить причиной развития поражения слизистой оболочки желудка, особого внимания заслуживают:

- антитромбоцитарные: ацетилсалициловая кислота (АСК), тиенопиридины (клопидогрель);

Продолжение на стр. 16.

This document has been edited with Infix PDF Editor - free for non-commercial use.
To remove this notice, visit: www.iceni.com/unlock.htm