Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике: мировые тенденции и новые практические подходы

Польза от приема низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) в качестве средства вторичной профилактики тромботических сердечно-сосудистых событий (ССС) убедительно доказана. По данным метаанализа рандомизированных исследований, антиагрегантная терапия АСК уменьшает риск нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смертности на 22% [1].

При этом наиболее эффективными являются низкие дозы АСК – 75-150 мг (рис. 1). АСК рекомендуют экспертные ассоциации Европы, США, Канады и Великобритании в качестве терапии первой линии для вторичной профилактики у пациентов, перенесших ИМ, острый коронарный синдром и интервенционные вмешательства, на коронарных артериях – ангиопластику и стентирование. Кроме того, АСК является частью комбинированной антиагрегантной терапии в сочетании с клопидогрелем, прасугрелем и тикагрелором. При вторичной профилактике количество пациентов, благодаря приему АСК избежавших повторных сердечно-сосудистых катастроф, намного превышает количество больных, у которых возникают кровотечения как побочный эффект антиагрегантной терапии. По последним оценкам, соотношение польза/риск составляет 10:1 [3].

Что касается первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), то роль АСК не раз становилась предметом дискуссий. Под применением АСК с целью первичной профилактики следует понимать использование антиагрегантного эффекта препарата для предотвращения потенциально фатальных и инвалидизирующих тромбоэмболических событий – ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов без диагностированного ССЗ, но с факторами риска, такими как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, хроническая болезнь почек, наличие ССЗ у близких родственников. С одной стороны, АСК остается единственным антиагрегантом, не только изученным в больших популяциях (9 крупных РКИ, >100 тыс. участников), но в отношении которого доказано достоверное снижение частоты первичного ИМ у лиц с факторами риска [1]. С другой стороны, профилактический эффект АСК носит умеренный характер, а риск развития ССС в популяции лиц без ССЗ намного ниже, чем у пациентов с установленными диагнозами ИБС или цереброваскулярной патологии. Поэтому необходимо четко представлять, кто может получить пользу от профилактического приема АСК [4].

Последние экспертные рекомендации США и Европы по первичной профилактике ССЗ базируются на похожих концепциях соотношения рисков ССС и кровотечений. К наиболее важным факторам риска ССЗ отнесены АГ, гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД), а самыми важными факторами риска кровотечений признаны пептические язвы желудка и сопутствующий прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Возраст же является фактором, который повышает как риск ССЗ, так и риск кровотечений. В то же время рекомендации экспертных ассоциаций отличаются друг от друга пороговыми значениями риска для принятия решений. Кроме того, в некоторых рекомендациях по первичной профилактике учитывается превентивный эффект АСК в отношении колоректального рака.

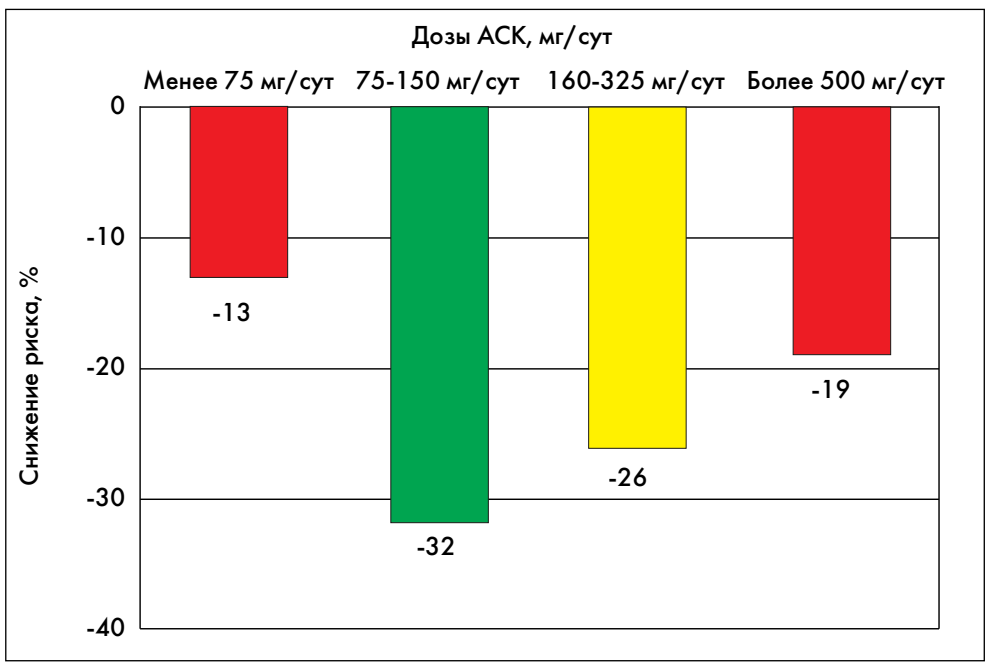

Рис. 1. Снижение риска сердечно-сосудистых событий при приеме разных доз АСК по данным метаанализа рандомизированных исследований [2]

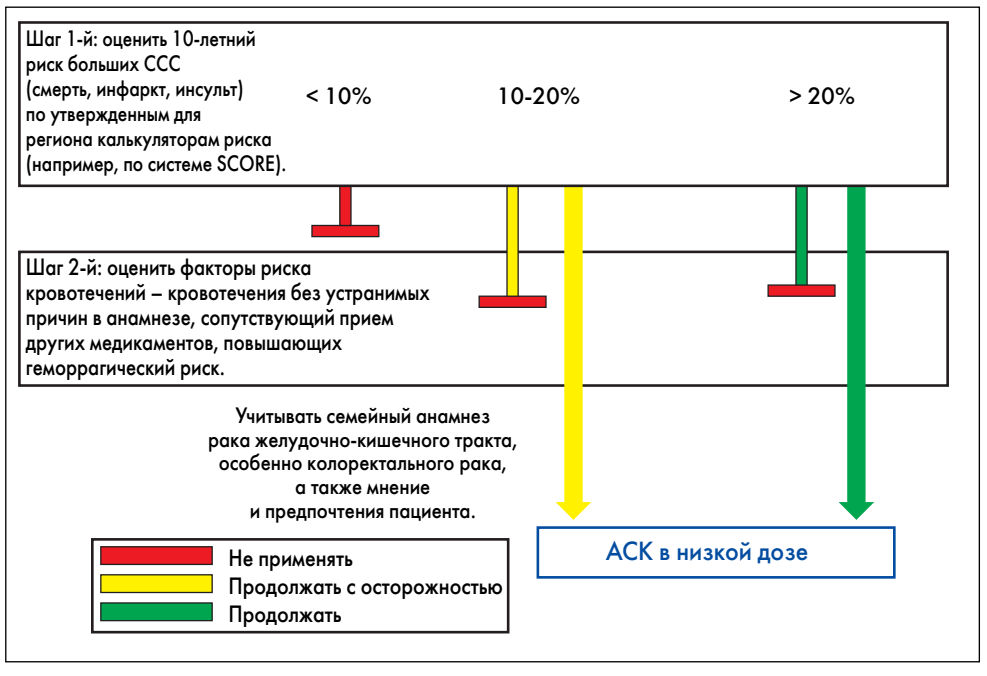

Рис. 2. Алгоритм принятия решений в соответствии с рекомендациями рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов [5]

Европейский подход: «природа не делает прыжков»

Рабочая группа по тромбозам Европейского общества кардиологов (ЕОК) рекомендует назначать АСК с целью первичной профилактики тем лицам, у которых 10-летний риск ССС превышает 20%, при условии отсутствия явных факторов риска кровотечений (рис. 2). Пациенты с 10-летним риском ССС 10-20% относятся к «категории неопределенности» – решение назначать или нет АСК оставляют на усмотрение врача и пациента [5].

В качестве эпиграфа к комментарию рабочей группы ЕОК выбрана цитата из средневекового трактата Готфрида Лейбница: «Natura non facit saltus» (природа не делает прыжков). Анализируя результаты исследований, посвященных изучению АСК в первичной профилактике, авторы отмечают: «Трудно представить себе, опускаясь по спектру кардиоваскулярного риска от вторичной профилактики к первичной, что коэффициент польза/риск резко уменьшится, моментально сделав АСК непривлекательной. Природа обычно не делает прыжков». Кроме того, в сфере первичной профилактики эффекты АСК остаются недостаточно изученными в диапазоне сердечно-сосудистого риска от 1 до 2 на 100 пациенто-лет (10-летний риск 10-20%). Нельзя исключить, что польза превышает риск кровотечений в этой «серой зоне».

По сравнению с рекомендациями ЕОК по профилактике ССЗ 2012 года [6], в которых АСК однозначно не рекомендовалась для первичной профилактики у пациентов без диагноза ИБС или цереброваскулярного заболевания в связи с повышенным риском больших кровотечений, эксперты рабочей группы по тромбозам (2014 г.) сделали шаг навстречу мировой тенденции – назначать АСК практически здоровым лицам с факторами риска, с учетом соотношения пользы и вероятности кровотечений. В этом году обновлены рекомендации ЕОК по профилактике ССЗ, но позиция общества продолжает оставаться более консервативной, чем рекомендации американских экспертных обществ.

Но у рядового практикующего врача при оценке необходимости в профилактическом назначении АСК пациенту без активных жалоб и отсутствии объективных изменений со стороны органов и систем возникает закономерный вопрос: нужно ли доказывать отсутствие ССЗ для неназначения пациенту АСК? С этой позиции дополнительные исследования, которые с высокой степенью вероятности могут выявить или исключить ССЗ, не всегда оправданны как с медицинской, так и с экономической точки зрения. Поэтому в условиях ограниченного бюджетирования здравоохранения актуальным является применение оценочных шкал для выявления пациентов без диагностированного ССЗ, которым по совокупности факторов риска назначение низких доз АСК будет полезно в плане снижения риска возникновения ССЗ.

Американский подход: смелее назначайте АСК здоровым, это предотвращает не только ССЗ, но и рак

В США раньше, чем в Европе, был преодолен психологический барьер назначения АСК практически здоровым лицам для профилактики будущих ССС, что, по-видимому, связано с развитым рынком медицинского страхования и превентивной направленностью медицинской помощи. При анализе американских рекомендаций становится очевидным более широкий охват населения первичной профилактикой с применением АСК.

Американская коллегия торакальных врачей в руководстве 2012 г. рекомендует назначать низкие дозы АСК (75-100 мг) для ежедневного приема лицам в возрасте ≥50 лет без симптомного ССЗ [7].

Американская диабетическая ассоциация рекомендует АСК в дозах 75-162 мг/сут для первичной профилактики заболеваний сердца у лиц с СД в возрасте ≥50 лет (мужчины) и >60 лет (женщины) или с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска [8].

В рекомендациях по первичной профилактике инсульта Американской ассоциации сердца / Американской ассоциации инсульта порог сердечно-сосудистого риска, при котором следует рассмотреть назначение АСК, существенно ниже, чем тот, который определен рабочей группой ЕОК, и составляет он 6-10% в ближайшие 10 лет [9].

Знаковым событием этого года стал выход обновленных рекомендаций профилактической службы США (US Preventive Services Task Force – USPSTF), в которых АСК впервые рекомендована для первичной профилактики не только ССЗ, но также колоректального и других видов рака [10]. Появляются все новые доказательства уменьшения риска развития рака толстой кишки и больших опухолей пищеварительного тракта на фоне длительного приема АСК. Следует отметить, что специальных исследований, посвященных оценке профилактического эффекта АСК в отношении рака, не проводилось. Все данные получены при анализе результатов исследований по сердечно-сосудистой профилактике [11]. Прием АСК длительностью до 20 лет ассоциировался со снижением частоты проксимального рака толстой кишки на 55%, причем доза 75 мг обеспечивала такой же профилактический эффект, что и более высокие дозы [12]. Механизмы канцеропревентивного эффекта АСК не до конца понятны. Есть некоторые основания предполагать, что они связаны с ингибированием циклооксигеназы 1 [13]. Так или иначе, преимущества АСК перевешивают риски кровотечений, если эффекты профилактики ССЗ и рака рассматривать в совокупности [11]. Такой подход к оценке полезных эффектов объясняет укрепление позиций АСК в первичной профилактике в США.

Новые рекомендации USPSTF, опубликованные в апреле 2016 г. [10], замещают предыдущие рекомендации по использованию АСК для профилактики ССС (2009) и рекомендации по применению АСК и НПВП для профилактики колоректального рака (2007).

USPSTF рекомендует назначать АСК для длительной профилактики ССЗ и рака лицам в возрасте 50-59 лет с 10-летним кардиоваскулярным риском как минимум 10%, которые не отягощены факторами риска кровотечений и выражают готовность принимать низкую дозу АСК ежедневно по крайней мере в течение ближайших 10 лет (класс рекомендации В).

USPSTF также рекомендует в индивидуальном порядке рассматривать возможность назначения АСК для длительной профилактики ССЗ и рака лицам в возрасте 60-69 лет с 10-летним кардиоваскулярным риском от 10% (класс рекомендации С).

В любом случае авторы рекомендаций считают, что решение следует принимать с учетом

мнения пациентов. Одни из них больше всего хотят избежать инфаркта или инсульта, не придавая большого значения риску кровотечений. Им АСК может быть назначена даже при меньшем кардиоваскулярном риске (<10%) – при условии отсутствия существенных факторов риска геморрагических осложнений (язвенной болезни, приема НПВП). Для других, напротив, информация о повышенном риске кровотечений может стать решающей для отказа от приема АСК.

Рекомендации USPSTF основаны на специально разработанной модели взаимодействия рисков и демографических факторов [14], учитывающей, какие группы пациентов могут получить максимальную пользу от первичной профилактики с применением АСК. Согласно предложенной модели долгосрочный прием АСК снижает заболеваемость у большинства мужчин и женщин без повышенного риска кровотечений (язвы ЖКТ в анамнезе, недавние кровотечения, прием препаратов, повышающих кровоточивость). Наибольшую пользу получают те, кто начинает принимать АСК в возрасте 40-69 лет. У лиц старше 70 лет с 10-летним кардиоваскулярным риском ≤20% исследователи не подтвердили преобладания пользы над риском кровотечений. Недостаточно данных для составления рекомендаций по применению АСК у лиц <50 лет. Пожилой (старше 70 лет) у пациентов без ССЗ становится ограничивающим фактором, поскольку вероятность желудочно-кишечных кровотечений возрастает. Кроме того, существуют дополнительные трудности, связанные с сопутствующими заболеваниями и их медикаментозной терапией.

От популяционных рекомендаций к индивидуальной оценке пользы и риска

Подход к назначению АСК, предлагаемый в европейских и американских рекомендациях, все же остается в большей степени популяционным, чем индивидуальным. Рекомендации разработаны для категорий населения, объединенных определенными признаками. Основным фактором является сердечно-сосудистый риск, но возникает вопрос: каким образом его оценивать? Для подсчета вероятности наступления ССС существуют специальные шкалы, основанные на данных эпидемиологических исследований, например Фремингемская шкала ИБС, SCORE, где учитываются возраст, пол и основные модифицируемые факторы риска ССЗ. Однако, как отмечают эксперты рабочей группы по тромбозам ЕОК, вероятнее всего, эти оценочные системы уже устарели и преувеличивают риск, поскольку не учитывают внедрение эффективных мер и средств первичной профилактики, произошедшее за последние годы. Новые подходы к изменению образа жизни, назначение пациентам с факторами риска и неосложненной АГ статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина не могло не повлиять на эпидемиологию тотального кардиоваскулярного риска [5].

Для оценки риска больших кровотечений в общей популяции вообще не предложено валидных инструментов, а рекомендации сводятся к отказу от назначения АСК лицам с необъяснимыми кровотечениями в анамнезе и принимающим НПВП. Кроме того, ни в одних рекомендациях нет указаний по количественной оценке онкологического риска. Если включить оценку онкориска в алгоритм принятия решений, то пользу от приема АСК могут получить больше пациентов, например с сочетанием умеренного (<10%) кардиоваскулярного риска и умеренного риска развития рака, считают авторы недавно опубликованного обзора [15].

Продолжается поиск новых моделей оценки профиля риск/польза для каждого пациента. Один из таких калькуляторов разработан исследователями из Цюрихского университета (Швейцария) [16]. Он доступен в онлайн-режиме по ссылке http://www.benefit-harm-balance.com. Важной особенностью этого инструмента является возможность учета мнения пациента о значимости рисков, которые может предотвратить АСК, – рака, инсульта, инфаркта, а также желудочно-кишечных кровотечений.

Что еще может повлиять на эффективность АСК?

Считается, что аспиринорезистентность вследствие истинной недостаточности фармакологической активности АСК возникает редко [17]. Тем не менее терапия может быть неэффективной по ряду причин:

• задержка абсорбции низких доз АСК из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, вследствие чего деградация действующего вещества происходит быстрее, чем развивается антиагрегантный эффект [18];

• лекарственные взаимодействия с другими НПВП, воздействие на тромбоциты стимулами, на которые АСК не влияет [19];

• в ситуациях с ускоренным обновлением пула тромбоцитов (например, при СД) может потребоваться усиление антиагрегантного эффекта – прием АСК не 1, а 2 раза в день, что обеспечивает подавление дополнительной ЦОГ-1 свежих тромбоцитов, поступающих из костного мозга в кровь в течение суток [20].

Изначально лекарственные формы АСК в кишечнорастворимой оболочке были разработаны в 60-х годах прошлого столетия для защиты слизистой оболочки желудка у пациентов с ревматоидным артритом, вынужденных принимать высокие дозы препарата. В 1980-х годах появились публикации по применению низких доз АСК в кишечнорастворимой оболочке. Наблюдения за пациентами показало, что АСК в кишечнорастворимой оболочке имеет преимущество только в случае применения высоких доз препарата и не отличается по безопасности при использовании низких доз [21]. Более того, было показано, что кишечнорастворимая оболочка таблетки может ослаблять антитромбоцитарный эффект АСК, что влечет за собой риск недостаточной профилактики тромбообразования [22]. Достоверное снижение антитромбоцитарной эффективности АСК при применении таблетированной формы в кишечнорастворимой оболочке определяется даже в дозе 325 мг (Grosser T. et al. Circulation 2013; 127: 377 – 85). А со снижением дозы АСК отрицательное влияние кишечнорастворимой оболочки на антиагрегантную активность препарата только усиливается. Но особое значение эта особенность имеет при применении минимальной рекомендуемой дозы – 75 мг. Так, по данным исследования Maree и соавт., к такой форме выпуска препарата нечувствительны 44% пациентов [23]. При этом перевод пациентов, нечувствительных к 75 мг АСК в кишечнорастворимой форме, на препарат в той же дозе, но без защитной оболочки позволяет добиться терапевтической эффективности у 70% пациентов [24]. Эти различия связаны с тем, что лекарственные формы АСК обладают разной биодоступностью и дифференцируются по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, что в итоге обусловливает разные антиагрегантный эффект и профиль безопасности. Так, в исследовании K. Sagar и M. Smyth [25] было установлено, что концентрация АСК в плазме крови достигает пика в 3 раза быстрее после приема простой, а не кишечнорастворимой формы (рис. 3). Более того, и максимальная концентрация препарата была почти в 5 раз выше после приема простой АСК. На рисунке 4 наглядно показано, что в тот момент времени, когда концентрация простой АСК достигает максимума (в первые 30 мин после приема препарата), кишечнорастворимая АСК определяется в плазме крови лишь в следовых концентрациях.

Поэтому для обеспечения профилактического антитромбоцитарного эффекта при назначении АСК в низких дозах следует отдавать предпочтение форме препарата, обеспечивающей начало всасывания действующего вещества в желудке. Что касается дозы, то результаты исследований, доступные в настоящий момент, не поддерживают рутинное долгосрочное применение АСК в дозах >75-162 мг в качестве первичной профилактики. Более высокие дозы не усиливают профилактический эффект, но ассоциируются с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений [26].

В Украине желудочнорастворимая форма АСК европейского производства представлен препаратом Кардиомагнил («Такеда ГмбХ», Германия)

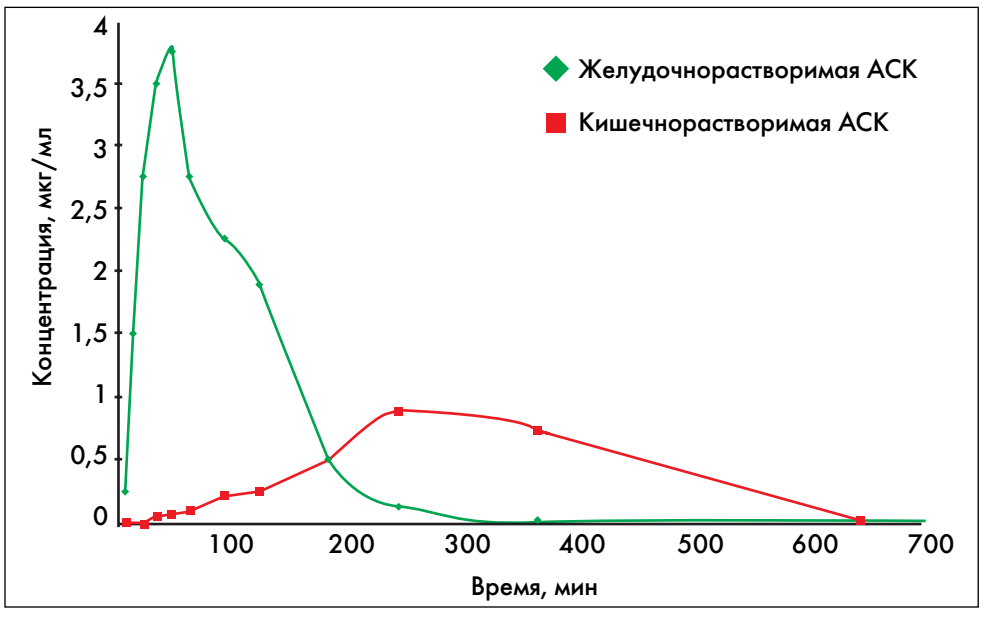

Рис. 3. Концентрация АСК в плазме крови после приема простой и кишечнорастворимой форм АСК [25]

в таблетках по 75 мг. Такая доза рекомендуется большинством экспертных обществ как начальная для первичной профилактики тромботических событий пациентам с такими факторами риска, как АГ, СД, гиперхолестеринемия, ожирение, ССЗ в семейном анамнезе.

Следует отметить, что при наличии показаний АСК назначается для постоянного, ежедневного и практически пожизненного приема. Важно донести до пациента идею первичной профилактики, согласно которой предотвращение заболеваний намного выгоднее для всех, чем борьба с уже наступившими осложнениями, тем более такими жизнеугрожающими и инвалидизирующими, как инфаркт и инсульт.

Фактор приверженности пациента к терапии, его мотивация на длительную профилактику сердечно-сосудистых событий имеют решающее значение, ведь последствия могут быть катастрофическими. По результатам британского когортного исследования с участием 39 500 пациентов, прекращение приема АСК приводит к увеличению риска возникновения ишемического инсульта/ТИА на 40%, а нефатального ИМ или смерти от ИБС – на 43% по сравнению с пациентами, которые продолжали прием препарата в течение периода наблюдения [27, 28]. При этом самой частой причиной прекращения терапии было отсутствие приверженности.

В обеспечении приверженности пациента к терапии важную роль играют форма выпуска препарата и удобство применения. Кардиомагнил выпускается в больших упаковках по 100 таблеток, что способствует непрерывности терапии. Цвет, форма, вкус и название лекарства также могут повлиять на приверженность. Для 75% людей цвет и форма таблетки – фактор, помогающий вовремя принимать лекарство [29]. Поэтому таблеткам Кардиомагнила придана форма сердца для напоминания о том, что регулярный прием препарата защищает от сердечно-сосудистых катастроф.

Литература

1. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009; 373: 1849-1860.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002 Jan 12; 324(7329): 71-86.
3. Cea S.L., Bueno H., Lanas A., Garcia Rodriguez L.A. Cardiovascular and upper gastrointestinal bleeding consequences of low-dose acetylsalicylic acid discontinuation. Thromb Haemost. 2013;110:1298-1304. Patrono C. The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. J Am Coll Cardiol. 2015; 66: 74-85.
4. K. Schror Aspirin Modes of Action and Clinical Benefits: What We Know Today. Medscape Education CME Released: 09/23/2015.
5. Halvorsen S., Andreotti F., ten Berg J.M. et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. J Am Coll Cardiol. 2014; 64: 319-327.
6. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2012; 33: 1635-701.
7. Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e637S-68S.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care. 2013; 36(Suppl 1): S11-66.
9. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. Stroke. 2011; 42: 517-84.
10. Bibbins-Domingo K., on behalf of the US Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. Published online April 12, 2016. http://annals.org/article.aspx?articleid=2513179. Accessed April 11, 2016.
11. Rothwell P.M., Price J.F., Fowkes F.G. et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. Lancet. 2012; 379: 1602-1612.
12. Rothwell P.M., Wilson M., Elwin C.E. et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. Lancet. 2010; 376: 1741-1750.
13. Patrono C., Patrignani P., Garcia Rodriguez L.A. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical readouts. J Clin Invest. 2001; 108: 7-13.
14. Dehmer S.P., Maciosek M.V., Flottemesch T.J., LaFrance A.B., Whitlock E.P. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: a decision analysis for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. Published online April 12, 2016. http://annals.org/article.aspx?articleid=2513178. Accessed April 11, 2016.
15. Brotons C., Benamouzig R., Filipiak K.J., Limmroth V., Borghi C. A Systematic Review of Aspirin in Primary Prevention: Is It Time for a New Approach? Am J Cardiovasc Drugs (2015) 15: 113-133.
16. Puhan M.A., Yu T., Stegeman I. et al. Benefit-harm analysis and charts for individualized and preference-sensitive prevention: example of low dose aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and cancer. BMC Medicine (2015) 13: 250.
17. Patrono C. The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. J Am Coll Cardiol. 2015; 66: 74-85.
18. Grosser T., Fries S., Lawson J.A. et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. Circulation. 2013; 127: 377-385.
19. Hohlfeld T., Saxena A., Schror K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – pharmacological mechanisms and clinical relevance. Thromb Haemost. 2013; 109: 825-833.
20. Dillinger J.G., Drissa A., Sideris G. et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. Am Heart J. 2012; 164: 600-606.
21. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M., Sheehan J., Koff R.S., Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996; 348: 1413-16.
22. Haastrup P.F., Gronlykke T., Jarbol D.E. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2015, 116, 212-215.
23. Maree A.O., Curtin R.J., Dooley M., Conroy R.M., Crean P., Cox D., Fitzgerald D.J. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2005; 47: 1258-63.
24. Peace A., McCall M., Tedesco T., Kenny D., Conroy R.M., Foley D., Cox D.. The role of weight and enteric coating on aspirin response in cardiovascular patients. J Thromb Haemost 2010; 8: 2323-5.
25. Sagar K.A., Smyth M.R. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography. J Pharm Biomed Anal. 1999; 21: 383-92.
26. Campbell C.L., Smyth S., Montalescot G., Steinhubl S.R. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review.JAMA. 2007; 297(18): 2018-2024.
27. Garcia Rodriguez L.A.1., Cea Soriano L., Hill C., Johansson S.. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: a UK primary care study. Neurology. 2011 Feb 22; 76(8): 740-6.
28. Rodriguez L.A.1, Cea-Soriano L., Martin-Merino E., Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. BMJ. 2011 Jul 19; 343: d4094.
29. Srivastava R.K. et al. Some aesthetic considerations for over the-counter (OTC) pharmaceutical products. International Journal of Biotechnology, 2010; 11 (3/4): 11.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

UA/CVM/0716/0060