

Клиническая фармакология в гематологии

к.ф.н. Арльт Аркадий Вальтерович

*Кафедра фармакологии с курсом клинической
фармакологии*

*Пятигорский медико-фармацевтический
институт*

Пятигорск, март 2016г.

План лекции.

- Физиология кроветворения и функции крови.
- Фармакотерапия заболеваний красной и белой крови.
- Гемостаз. Механизм образования кровяного сгустка и его растворение.
- Фармакотерапия нарушений свертывания крови.

Основные типы зрелых клеток крови человека:

- эритроциты ($25 \cdot 10^{12}$), лейкоциты ($3 \cdot 10^{10}$) и тромбоциты ($150 \cdot 10^{10}$).
- Лейкоциты: нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты (Т, В).
- В норме у взрослых кровь составляет примерно 7,5% массы тела, что соответствует 5 - 6 л .

Функции крови

- Транспортная функция: перенос питательных веществ (глюкоза, аминокислоты, жиры и др.) к клеткам, а конечных продуктов обмена веществ (аммиак, мочевины, мочевую кислоту и др.) к органам выделения.

Газообмен: доставляет кислород от легких к тканям, от тканей к легким углекислый газ.

- Регуляторная функция: перенос гормонов и других физиологически активных веществ, воздействующих на различные органы и ткани.

Терморегуляция: Кровь переносит тепло от органов с интенсивным его образованием (печень) к органам с менее интенсивной теплопродукцией и к местам, где она охлаждается (поверхность кожи).

- Защитная функция: лейкоциты (фагоцитоз), иммунные тела, обезвреживающих микроорганизмы и их яды, разрушающих чужеродные белки.
- Постоянство реологии (Гемостаз, тромбоциты)

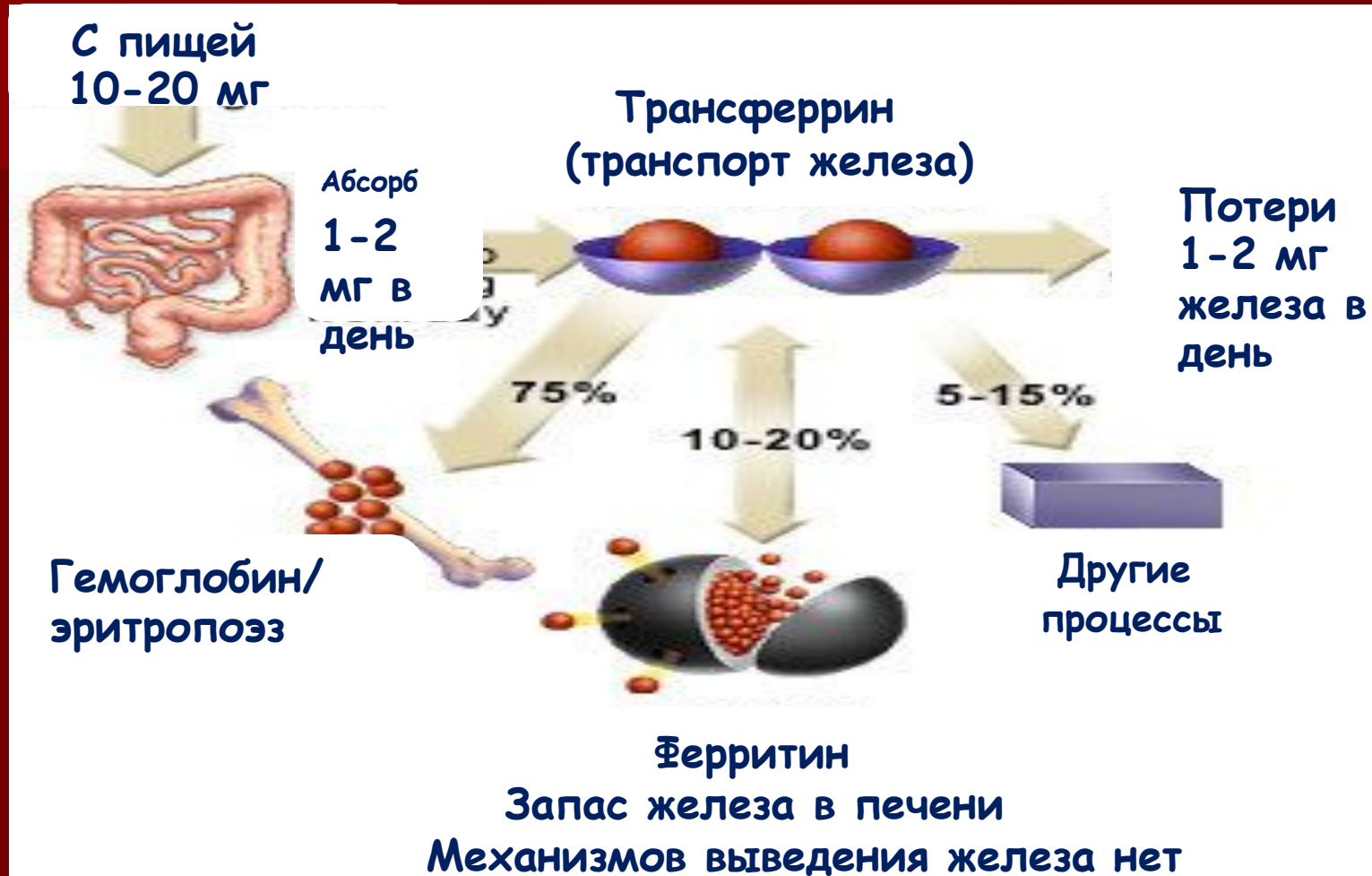
Фармакотерапия заболеваний красной и белой крови

- **АНЕМИИ (гипохромные, нормохромные и гиперхромные):**
- **ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭРИТРОПОЭЗ: СТИМУЛИРУЮЩИЕ, УГНЕТАЮЩИЕ**
- **ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЛЕЙКОПОЭЗ: СТИМУЛИРУЮЩИЕ, УГНЕТАЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ**

Три основных механизма развития анемий :

- **I. Недостаточная продукция эритроцитов**
 - дефицит важнейших гемопоэтических факторов (железа, витамина B12, фолиевой кислоты и т.д.)
 - неэффективного эритропоэза
 - угнетения костномозговой функции (гипоплазия, травма, рак)
- **II. Повышенный распад эритроцитов (гемолиз)**
- **III. Потери эритроцитов (кровотечения, воспаление).**

Обмен железа



Gisbert J.P. et al . World J Gastroenterol 2009 October 7; 15(37): 4617-4626

13.04.2016 http://www.cdc.gov/hemochromatosis/training/pathophysiology/iron_cycle_popup.htm

Абсорбция железа

- происходит преимущественно в энтероцитах 12 п.к. ¹
- усиливают: аскорбиновая, лимонная, янтарная, яблочная кислоты, фруктоза, цистеин, сорбит.
- тормозят: танины, содержащиеся в чае, карбонаты, оксалаты, фосфаты, антацидные препараты, ингибиторы протонной помпы, тетрациклины;
- тормозят: атрофический гастрит, *H. pylori*, воспаление ЖКТ

истинные потери железа: происходят с мелкими кровотечениями со слизистых или с мочой. Проблемы начинаются, когда увеличивается кровопотеря – о или хр, возникает гемолиз или уменьшается поступление железа в организм – вегетарианская диета или воспаление кишечника. Т.е. механизмы анемий.

! нет механизма выведения железа из организма !

Что такое гепцидин?

Hepcidin: **Hep**atic bacteri**cid**al protei**n**

2000 год. Открыт новый белок, который сейчас считается главным регулятором обмена железа в организме человека.

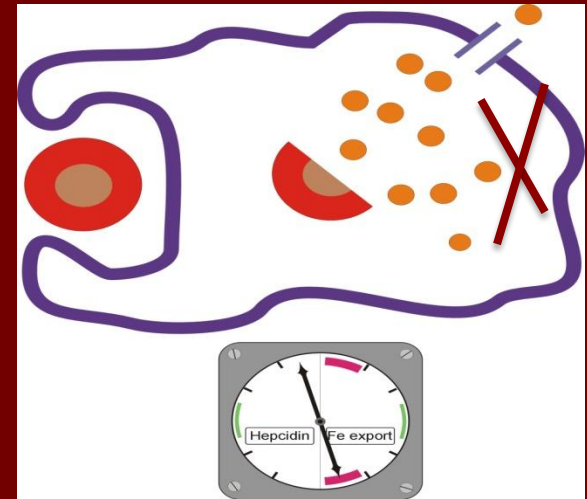
- белок острой фазы воспаления
- обладает антибактериальными свойствами
- синтезируется в печени

*При увеличении количества Fe в крови,
блокирует экспорт железа из клеток
кишечника в кровь*

- **Гормон регулирующий обмен железа**

Механизм развития анемии при хроническом воспалении

1. Воспаление (IL 6, ФНО) увеличивает синтез гепцидина
2. **Гепцидин** блокирует экспорт железа из энтероцитов и макрофагов
3. Железо блокируется в энтероцитах и не поступает в кровь
4. Железо блокируется внутри макрофагов



При развитии инфекции, организм старается снизить количество доступного железа для бактерий

Вывод: создаётся дефицит железа в крови при его достаточном количестве в депо

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА

Лабораторные показатели:

- Гемоглобин < 110 г/л
- Железо сыворотки $< 12,5$ мкмоль/л
- Ферритин ≤ 20 мкг/л

Ферритин – показатель, информирующий о запасах железа в организме

самый информативный показатель - даёт информацию о запасах железа в организме пациента.

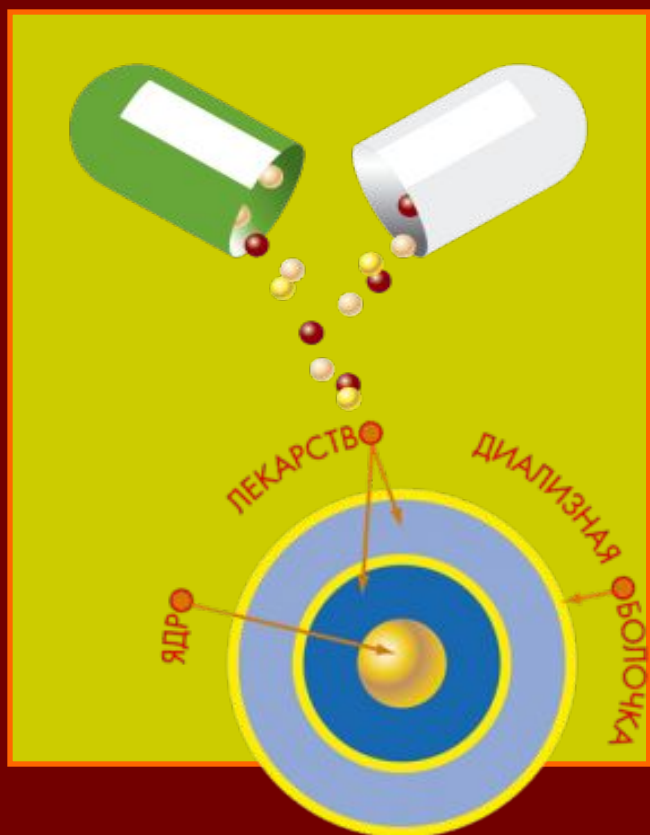
Препараты для лечения ЖДА для взрослых

Сорбифер Дурулес	$\text{Fe}^{2+}\text{SO}_4$ + аскорбиновая к-та	таблетки	100 мг
Ферроградумет	$\text{Fe}^{2+}\text{SO}_4$	таблетки	100 мг
Тардиферон	$\text{Fe}^{2+}\text{SO}_4$ + аскорбиновая к-та	таблетки	80 мг
Фенюльс	$\text{Fe}^{2+}\text{SO}_4$ + аскорбиновая к-та + витамины B ₁ , B ₂ , B ₅ , B ₆ , PP	капсулы с гранулами замедленного высвобождения	45 мг
Ферро-Фольгамма	$\text{Fe}^{2+}\text{SO}_4$ + аскорбиновая к-та + фолиевая к-та + витамин B ₁₂	капсулы	37 мг
Актиферрин	$\text{Fe}^{2+}\text{SO}_4$ + серин	капсулы	34,5 мг
Ферретаб комп.	Fe^{2+} -фумарат + фолиевая к-та	капсулы - ретард	50 мг
Тотема	Fe^{2+} -глюконат + микроэлементы	питьевой раствор	50 мг
Мальтофер	Fe^{3+} -ГПК	таблетки	100 мг
Феррум-Лек	Fe^{3+} -ГПК	таблетки	100 мг

Фенюльс

Безопасность

Инновационная форма выпуска:
капсулы с замедленным высвобождением
активных компонентов



В одной капсуле ФЕНЮЛЬСА: 45 мг
легкоусваиваемого II Fe элементарного
(доза, обеспечивающая оптимальную
конц. железа в крови),
витамины группы В и витамин С.

Стабильная концентрация Fe в
крови

Отсутствие
патологического
депонирования

Низкий
риск
передозировки

Препараты, стимулирующие эритропоэз

- онкология, снижение синдрома усталости, анемии, для снижения кол-ва гемотрансфузий.
- Педиатрия: при алиментарных железодефицитных анемиях, хронической кровопотере (неспецифический язвенный колит, хр. дизентерия и др.), ювенильном хлорозе (бледная немочь);
- цианокобаламин, фолиевую кислоту — при пернициозной анемии (Аддисона—Бирмера болезни), алиментарной В12-фолиеводефицитной анемии, вскармливании детей козьим молоком, молочным порошком, при нарушениях ассимиляции цианокобаламина и фолиевой кислоты в кишечнике на почве глистных инвазий, болезни Крона и др.

ПРЕПАРАТЫ, УГНЕТАЮЩИЕ ЭРИТРОПОЭЗ

- для лечения **эритремии, полицитемии** (резкое увеличение числа Er, Tr в периферической крови; этиология неясна).
- **натрия фосфат, меченный P-32**: подавляет активность костного мозга и в периферической крови понижается содержание Er, Tr . Препарат вводится внутрь или внутривенно.
- если полицитемия сопровождается **увеличением числа L и Tr**, и выраженными сосудистыми осложнениями, используют препарат **гидроксикарбамид** (син.: гидроксимочевина), блокатор фермента РНК - фосфоредуктазы, в т. ч. в клетках костного мозга. Влечет за собой **миелосупрессию**, чем уменьшает кол-во Er, и др. форменных элементов в периферической крови.
- Во время лечения гидроксикарбамидом необходим **постоянный контроль уровня L и Tr** в плазме крови

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

- Лейкопения — пониженное содержание лейкоцитов в периферической крови. Она может быть вызвана наличием аутоантител к антигенам лейкоцитов, воздействием радиационного излучения, нарушением функции селезенки, приемом лекарственных препаратов, интоксикацией и другими причинами.
- ЛС, облегчают синтез нуклеиновых кислот, усиливают процессы регенерации других тканей, проявляя свойства анаболических веществ и иммуностимуляторов.
- Широко используются для стимуляции процессов тканей после различного рода повреждений.

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

- стимулирующие метаболические процессы, - *метилурацил, пентоксил, лейкоген*
- другие, применяемые для лечения различных форм лейкопении, и так называемые колониестимулирующие факторы - *филграстим, саграмогестим, ленограстим*

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

- Производные пиримидина: метилурацил и пентоксил - стимулируют эритро- и лейкопоэз, клеточн. и гуморальн. иммунитет, анаболич, регенеративная акт.
- Для стимуляции лейкопоэза при хр. отравлении бензолом, алиментарно-токсической алейкии, агранулоцитарной ангине, лейкопении, при рентгено- или радиотерапии.
- Производное карбоновой кислоты - лейкоген.

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

- Для лечения тяжелых форм лейкопении: молграмостим (лейкомакс), ленограстим, филграстим и др. структурные и функциональные аналоги гранулоцитарного колониестимулирующего фактора: стимулируют рецепторы на клеточной мембране стволовых клеток. (генная инженерия)
- Препараты стимулируют образование гранулоцитов и лимфоцитов.
- терапия лейкопений, нейтропений у больных, получающих миелосупрессивную химиотерапию при онкологических заболеваниях, для улучшения переносимости иммуносупрессивных препаратов при пересадке костного мозга, улучшения иммунного статуса у пациентов, страдающих СПИД и др. инфекциями.

Лекарственные средства, подавляющие лейкопоэз

для лечения о. и хр. лейкозов,
лимфогранулематоза и некоторых близких к ним
заболеваний.

■ ЛС из группы **цитостатиков**:

I. **Алкилирующие** - *сарколизин*.

1. **Эфиры дисульфоновых кислот** - *бусульфан*.
2. **Производные этиленimina** - *дипин*.
3. **Производные бис-(β -хлорэтил)-амина** - *циклофосфамид, хлорамбуцил* и др.
4. **Производные нитромочевины** - *нитрозометилмочевина* и др.

Лекарственные средства, подавляющие лейкопоэз

II. Антиметаболиты - азатиоприн.

- 1. Аналоги фолиевой кислоты – метотрексат;**
- 2. Аналоги пуринов - меркаптопурин и др.**
- 3. Аналоги пиримидина - цитарабин и др.**

III. Алкалоиды растений, обладающие цитостатической активностью - винбластин, винкристин и др.

IV. Противоопухолевые антибиотики - даунорубицин и др.

V. Ферменты, обладающие цитостатической активностью - аспарагиназа.

VI. Синтетические лекарственные средства различных химических групп - прокарбазин, гидроксикарбамид.

ГЕМОСТАЗ

- это комплекс физиологических и биохимических реакций, направленных на: остановку кровотечений; сохранение жидкого состояния циркулирующей крови; регуляция транскапиллярного обмена; регуляция проницаемости сосудистой стенки; влияние на течение репаративных процессов.

Кровь – это самая подвижная система организма.

- Л.С., уменьшающие процессы свертывания крови и агрегацию Тг, а также средства, способствующие растворению образовавшихся тромбов (активирующие фибринолиз) применяют в медицине для профилактики и лечения ИБС, нарушений мозгового кровообращения, тромбофлебитов и др.
- ГЕМОСТАТИКИ: При дефиците компонентов свертывающей системы крови, резкой активации процессов фибринолиза, подавлении адгезии и агрегации Тг, при заболеваниях печени, гипо- и авитаминозах, травматических операциях на легких и органах малого таза, при лучевой болезни, внутренних кровотечениях, передозировке ЛС (противосвертывающих),

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Антиферментные и гормональные средства

- Показания: паренхиматозные кровотечения, геморрагии из слизистых оболочек, меноррагии, кровотечения из эрозий и язв ЖКТ, при операциях на печени, легких, ПЖ, онко-заболеваний.
- Аминокапроновая кислота: ингибитор плазминогена, фибринолиза, кининов: р-р 50 мг/мл.
 - Транексамовая к-та: транексам (табл 250мг, р-р 50 мг/мл, циклокапрон табл 500мг.
 - Апротинин: ингибитор протеолитических ферментов плазмина, калликреина (Полипептид, из легких крупн рогат скота) : ингипрол, контрикал, трасилол.
 - Протамина сульфат: образует комплекс с гепаринами и инактивирует их (антидот)

Витамины группы К и их производные

Легкорастворимые вит и их аналоги необходимы для завершения синтеза плазменных ФСК и физиологических антикоагулянтов.

Вит К препятствует депрессии ФСК под влиянием НепрАнтик, снижает кровоточивость, синдром ДВС.

Показания: геморрагические синдромы, дефицит витК: механич желтуха, мальабсорбция, дисбиоз, геморрагическая б-знь новорожденных, передозировка Непрямыми Антик

- **К1** - филлохинон (овощи, печень, рыба),
- **К2** - менахинон 12 разновидностей (продукт кишечных бактерий)

Водорастворимые: К3 - менадион, его бисульфитное производное – **ВИКАСОЛ**; **К4** - аналог викасола, применяют за рубежом

- К1 и К2 всасываются в тонком кишечнике при наличии желчи, липазы п.ж. и жирных кислот, К1 - действие через 1-2 часа - инъекции, 6-10 ч - per os
- К3 и К4 всасываются без их участия в толстом кишечнике
- К1 - К3 - через 10-12 часов per os и через 8-24 часа инъекции

Депозит - печень.

Компоненты и препараты крови гемостатического действия

Свежезамороженная плазма (компонент крови),
криопреципитат, концентрат тромбоцитов

- Источник всех ФСК, физиол антикоаг и компонентов фибринолитической системы
- Показания: ДВС- синдром, дефицит ФСК и физиол антикоагул, кровотечение , снижение ОЦК, геморрагич б-знь, злокач пурпура новорожденных,; гемофилия А, В, псевдогемофилия, тромбоцитопения, кровоизлияния, в т.ч. При хирург вмешательствах.

Компоненты и препараты крови гемостатического действия

ФСК VIII – препарат из крови доноров

Показания: гемофилия, б. Виллебранда, геморрагич синдром (приобретенный иммунный): Агемфил А, (Россия), Гемофил М, Коэйт-ДВИ (США), Иммунат, Октанат (Австрия), Гемоктин СДТ (Германия), Эмоклот ДИ (Италия).

Генно-инженерный: Октоког альфа (Когенэйт ФС – США)

+ ф.Виллебранда: Вилате (Австрия)

Компоненты и препараты крови гемостатического действия

Десмопрессин (минирин Швеция спрей, табл, эмосинт Италия амп): синтетич аналог вазопрессина:

Показания: б.Виллебранда, легкая форма гемофилии А. Неспецифическое гемостатическое действие для снижения кровоточивости при хирург. вмешат. на печени, легких; при тромбоцитопатии.

ЛС, ПОНИЖАЮЩИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ СОСУДА

- **АДРОКСОН**
- **ЭТАМЗИЛАТ**
- **АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА**
- **РУТИН**
- **АСКОРУТИН**
- **ТРОКСЕВАЗИН**
- **РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЛС: шиповник, цитрусовые, смородина, ч.рябина, крапива, тысячелистник, перец почечуйный, др.**

- **БЕРИПЛАСТ (ГЕРМАНИЯ)**, ФИБРИНОВЫЙ КЛЕЙ 0,5, 1,0, 3,0 мл на раневую поверхность: регенерация, Обезболивание, Кровоостанавливающий эффект, Защита от инфекций и механических повреждений.
- **ТАХОКОМБ (Австрия)** 1см² - пластины содержат: конский коллаген, человеческий фибриноген, бычий аprotинин, рибофлавин: остановка кровотеч, склеивание тканей в хирург. практике на паренхиматозных органах.
- **ГУБКА ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ КОЛЛАГЕНОВАЯ:** масса коллагеновая + фурацилин + борная кислота: гемостатич и антисептич действие, регенерация тканей.
- **ГУБКА ЖЕЛАТИНОВАЯ** из специально обработанного желатина пищевого, содержащего антисептик фурацилин. **Форма выпуска:** в упаковке по 0,6 г.
- **ЖЕЛПЛАСТАН** - порошок во флаконе 2,5г: высушенная плазма крови крупного скота, Канамицина моносульфат, Желатин пищевой

Другие препараты с гемостатическими свойствами

- Этамзилат: Уменьшает выраженность капиллярных и паренхиматозных кровотечений сосудистого генеза, не влияет на ф.тромбоцитов и свертыв. крови; Прим: кровотечения микроц, диабетич. ангиопатия.

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АГРЕГАЦИЮ И АДГЕЗИЮ Tr

- **СЕРОТОНИН, ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ**

ТРОМБООБРАЗУЮЩИЕ ЛС

- **ТРОБМОВАР (ДЕЦИЛАТ):** М.д.- веносклерозирующий в месте введения образует тромб и склероз вены
Показания - варикозное расширение вен нижних конечностей. Вводят по 0,5-2 мл в каждую точку

Антитромботические средства

Все ЛС для проф и лечения венозного тромбоза, ТЭЛА, ишемии органов и тканей:

1. Антикоагулянты
2. Антиагреганты
3. Тромболитики
4. ЛС корригирующие метаболические нарушения, сниж тромборезистентность сосудистой стенки
5. ЛС замещающего действия (дефицит физиол антикоагулянтов)
6. ЛС на факторы тромбогенного риска

Антикоагулянты

ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Тромбоэмболические заболевания

- Гепарин нефракционированный: гепарин натрия
- Фракционированные гепарины: далтепарин натрия (фрагмин), надропарин кальция (фраксипарин), эноксапарин натрия (клексан). Фондапаринукс натрия (арикстра) дабигатрана этексилат (прадакса)

НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (АНТАГОНИСТЫ

витамина К)

профилактика и лечение тромбозов, тромбофлебитов, тромбоэмболий, курсом до 2 мес.

- Варфарин: варфарекс, мареван
- Аценокумарол (синкумар)
- Фениндион (фенилин)

КОНТРОЛЬ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ!!!

Антиагреганты

различный МД, поэтому можно их применять как отдельно, так и в комбинации друг с другом.

- Ацетилсалициловая к-та (аспирин, аспинат, аспикор, кардиомагнил).

Дипиридамол (курантил)

- Клопидогрел (плавикс, зилт)
- Монафрам
- Тиклопидин (тиклид)
- Эптифибатид (интегрилин)

- 1. Ингибируют агрегацию и адгезию Тг и Ег.**
- 2. Снижают жесткость мембран Ег.**
- 3. Антиагреганты способны вызывать дезагрегацию.**

Тромболитики (фибринолитики)

Вызывают разрушение образовавшихся нитей фибрина; способствуют рассасыванию свежих (еще не подвергшихся организации) тромбов: профилактика и лечение тромбоэмболий.

- Стрептокиназа (целиаза, стрептодеказа)
- Алтеплаза (актелизе)
- Проурокиназа (Пуролаза)
- Тенектеплаза (метализе)

Средства воздействия на факторы
тромбогенного риска и гемореологию
Повышающие тромборезистентность
эндотелия и препятствующие
облитерации сосудов. Облитерация
сосудов при атеросклерозе, диабете,
воспалении, трофич. наруш, Рейно и др.

- В6, Вc, В12 в комплексе.
- Алпростадил (вазапростан, алпростан).
- Пентоксифиллин (агапурин, трентал).
- Сулодексид (вессел даэ Ф)

Средства при варикозной болезни вен нижних конечностей, хр. Венозной недостаточности и/или лимфатической недостаточности

- Детралекс (гесперидин+диосмин)
- Рутозид (венорутон)
- Троксерутин (троксевазин)
- Эсцин (венитан)
- Эндотелон

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС)

- **Синдром ДВС** — неспецифическая патология гемостаза, в основе которой лежит рассеянное свертывание крови в сосудах с образованием множества микросгустков и агрегатов клеток крови, блокирующих кровообращение в органах и тканях, что вызывает в них глубокие дистрофические изменения с последующим развитием гипокоагуляции, тромбоцитопении и геморрагий вследствие коагулопатии потребления
- **Синонимы ДВС** — коагулопатия потребления, синдром дефибринирования, внутрисосудистое свертывание с вторичным фибринолизом, тромбогеморрагическое нарушение потребления

Этиология ДВС-синдрома

- **Инфекции** (генерализованные и септические состояния)
- **Шок** (травматический, геморрагический, ожоговый, анафилактический, септический и др.)
- **Акушерская патология**
- **Хирургические вмешательства** (при злокачественных опухолях, использовании аппаратов искусственного кровообращения, протезировании сосудов и др.)
- **Терминальные состояния**
- **Внутрисосудистый гемолиз и цитолиз** (несовместимые трансфузии)
Гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Фишера—Ивенса
- **Злокачественные опухоли**
- **Деструктивные процессы** в органах и тканях
- **Ожоги**
- **Иммунные и иммунокомплексные болезни** (диффузные заболевания соединительной ткани, геморрагический васкулит, гломерулонефриты)
- **Аллергические реакции** (укусы насекомых, вакцины, медикаменты и др.)
- **Массивные кровопотери и трансфузии**
- **Отравления** гемокоагулирующими змеиными ядами, химическими и растительными веществами
- **Острые гипоксии**
- **Гипотермия**

Классификация

Выделяют 4 стадии синдрома ДВС (Е.П.Иванов, 1991 и др.)

- Стадия I – гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов
- Стадия II – переходная с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией, разноправленными сдвигами в общих коагуляционных тестах
- Стадия III – глубокая гипокоагуляция (вплоть до полного несвертывания крови)
- Стадия IV – восстановительная (или при неблагоприятном течении фаза исходов и осложнений)

Гиперкоагуляционная фаза.

Лечение

- Немедленное переливание 1 литра свежезамороженной плазмы в течение 40 - 60 мин
- Гепарин — внутривенно в начальной дозе 1000 ЕД/час с помощью инфузомата или капельно (суточная доза гепарина будет уточнена после анализа коагулограммы)
- Купирование шока: инфузии кровезаменителей, глюкокортикоидов, налоксон, допмин
- Антиагрегатная терапия: курантил, трентал
- Активация фибринолиза: никотиновая кислота
- Плазмаферез
- Ингибиторы протеолитических ферментов: контрикал

Гипокоагуляционная фаза. Лечение

- Переливание СЗП и эритроцитов (в соотношении 3 к 1)
- Переливание концентрата тромбоцитов (при снижении их уровня ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ и появлении синяков и петехиальной кровоточивости на кожи)
- Плазмаферез
- Ингибиторы протеолитических ферментов: контрикал
- Препараты, воздействующие на сосудистый гемостаз: дицинон, адроксон
- При переливании более 4 доз эритроцитной массы или свежезамороженной плазмы со скоростью более 1 дозы за 5 мин показано введение 5мл 10% хлористого кальция для предупреждения цитратной интоксикации и гипокальциемии

Благодарю за внимание

К.ф.н. Арльт Аркадий Вальтерович

*Кафедра фармакологии с курсом клинической
фармакологии*

*Пятигорский медико-фармацевтический
институт – март 2016г*