

Силивончик Н.Н.

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Ацеклофенак: профиль гастроинтестинальной безопасности

Безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и аспирина является одной из наиболее актуальных проблем современной клинической медицины. Эффекты НПВП – антипиретический, анальгетический и противовоспалительный – осуществляются через подавление синтеза простагландинов, которое опосредуется через ключевой фермент их синтеза – циклооксигеназу (ЦОГ) [31]. ЦОГ имеет два изофермента, из которых ЦОГ-1 присутствует в слизистой оболочке желудка, почках, эндотелии, а ЦОГ-2 экспрессируется в очагах воспаления. Подавление ЦОГ-1 ослабляет состояние защитного барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и становится причиной развития клинических симптомов, эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки и осложнений, прежде всего кровотечений из верхних отделов ЖКТ. НПВП и аспирин в настоящее время рассматриваются как установленный этиологический фактор гастродуоденальных язв и одна из наиболее важных причин кровотечений. Эффективность НПВП и аспирина доказана, акценты смещены в

сторону безопасности НПВП с целью минимизировать негативные последствия лечения. Риск и польза традиционных НПВП (тНПВП – диклофенак, ибупрофена, индометацина и др., в разной степени подавляющих активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2), коксибов, аспирина и комбинаций постоянно изучается и обсуждается. Результаты отражены в международных и национальных согласительных документах, регламентирующих практические вопросы лечения и профилактики осложнений.

Ацеклофенак – **Аэртал (ОАО «Гедеон Рихтер»)** – НПВП из группы производных фенилуксусной кислоты, ингибирует экспрессию ЦОГ-1 и ЦОГ-2; показан преимущественный эффект в отношении ЦОГ-2, что приближает ацеклофенак к селективным ЦОГ-2 ингибиторам (P.S. Lidburg и соавт., 2000; цит. по В.А. Насонова, 2003) [1]. Препарат обладает рядом особенностей: 4-часовой период полураспада (отсутствие аккумуляции и меньший риск осложнений), удобный двукратный прием, отсутствие влияния возраста и приема пищи на фармакокинетику, не отмечено взаимодействия с другими лекарст-

венными средствами (в частности, с диуретиками и антикоагулянтами) [10].

Клиническими испытаниями была установлена эффективность ацеклофенака, сравнимая с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном при ревматоидном артрите, остеоартрите и анкилозирующем спондилоартрите, при этом отмечен быстрый анальгетический эффект (сводные данные В.А. Насоновой, 2003) [1]. В ходе изучения и широкого применения ацеклофенака у препарата не выявлено новых токсических эффектов по сравнению с другими НПВП [9]. Сведения о частоте нежелательных реакций и безопасности ацеклофенака основываются на результатах клинических исследований, в том числе рандомизированных контролируемых (известно 19 таких исследований), данных систематических обзоров, обобщенных результатов широкого клинического использования (с 1988 г.) в разных странах.

Переносимость единичной дозы или коротких курсов ацеклофенака для купирования болевого синдрома

Исследованиями определялись эффективность и переносимость ситуационного приема и коротких курсов ацеклофенака для купирования болевого синдрома различного происхождения (головная боль, зубная

боль, боль в спине, дисменорея, боли и сопутствующие симптомы фаринготонзиллита), частота побочных эффектов и отказов от применения препаратов. В табл. 1 представлены данные о результатах контролируемых исследований.

По результатам исследований коротких курсов лечения, при наличии анальгетического эффекта отмечалась хорошая переносимость ацеклофенака.

Ацеклофенак включался в крупные сравнительные исследования различных препаратов для купирования острых и хронических болей [3, 16, 21]. Так, в Панъевропейском обсервационном когортном исследовании (Австрия, Бельгия, Германия и Греция, 2002), включавшем пациентов с суставными болями различного происхождения, отмечен быстрый эффект при острых болях, особенно посттравматических [16].

Безопасность применения ацеклофенака для лечения ревматологических заболеваний

Большинство исследований эффективности и безопасности ацеклофенака для лечения ревматологических заболеваний (ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, остеоартрита) были выполнены в 1995–1997 гг. Результаты контролируемых исследований представлены в табл. 2.

Оценка результатов исследо-

Таблица 1. Данные контролируемых исследований эффективности и безопасности единичной дозы или коротких курсов ацеклофенака для купирования болевого синдрома

Источник	Показание	Режим приема ацеклофенака	Сравниваемый препарат	Переносимость
Yscla A. (1988) [34]	Сильная эпиэпизотомальная боль	Однократная доза 100 мг	Парацетамол 650 мг	Прекрасная переносимость ацеклофенака
Conti M. (1997) [4]	Симптомы острого фаринготонзиллита	100 мг 2 раза в день 7 дней	Парацетамол 650 мг 2 раза в день	Отсутствие побочных эффектов
Schattenkirchner M. et al. (2003) [30]	Острая боль в спине	100 мг 2 раза в день 10 дней	Диклофенак 75 мг 2 раза в день	Сообщили хотя бы об одном побочном эффекте 14,9% получавших ацеклофенак и 15,9% – диклофенак. Общее число побочных эффектов на фоне ацеклофенака (22) было меньше (против 31)
Letzel H. et al. (2006) [16]	Первичная дисменорея	1 доза 100 мг (во время 3 менструальных циклов)	1 доза напроксена 500 мг Плацебо	Хорошая переносимость ацеклофенака
Pareek A. et al. (2009) [23]	Остеоартрит	100 мг 2 раза в день 10 дней (n=99)	Ацеклофенак 100 мг 2 раза в день + парацетамол 500 мг 2 раза в день (n=100)	Ацеклофенак, в том числе в комбинации с парацетамолом, был хорошо переносим
Pareek A. et al. (2009) [24]	Острая боль в спине	100 мг 2 раза в день 7 дней	Ацеклофенак 100 мг + тизанидин 2 мг 2 раза в день	Хорошая переносимость обоих режимов

Таблица 2. Результаты контролируемых исследований применения ацеклофенака при ревматологических заболеваниях

Источник	Заболевание	Режим приема ацеклофенака (пациенты)	Сравниваемый препарат (пациенты)	Побочные эффекты
Pasero G. et al. (1995) [25]	Ревматоидный артрит	100 мг 2 раза в день 6 месяцев (n=170)	Диклофенак 50 мг 3 раза в день (n=173)	Преимущественно гастроинтестинальные: 13% – на фоне ацеклофенака и 17% – диклофенака; ацеклофенак оценен как безопасный препарат
Ward D.E. et al. (1995) [33]	Остеоартрит	100 мг 2 раза в день и плацебо 1 раз в день 12 недель (n=200)	Диклофенак 50 мг 3 раза в день (n=197)	Лучшая толерантность у ацеклофенака, в частности диарея – у 1%, на фоне диклофенака – у 6,6% пациентов
Martin-Mola E. et al. (1995) [19]	Ревматоидный артрит	100 мг 2 раза в день 3 месяца (n=87)	Кетопрофен 50 мг 3 раза в день (n=82)	Отсутствие отклонения лабораторных тестов. Отмена ацеклофенака у 2 и кетопрофена у 12 пациентов вследствие побочных эффектов. Лучший профиль безопасности у ацеклофенака
Dawson A.J. et al. (1996) [5]	Ревматоидный артрит	50 мг 2 раза в день и 100 мг 2 раза в день 4 недели (n=115)	Плацебо (n=113)	Частота желудочно-кишечных симптомов в группах лечения 17,2%, в группе плацебо – 19,2%
Kornasoff D. et al. (1996) [12]	Ревматоидный артрит	100 мг 2 раза в день 12 недель (n=109)	Индометацин 50 мг 2 раза в день (n=110)	Лучшая переносимость ацеклофенака (частота побочных эффектов – 18,4%, на фоне индометацина – 29,1%). Наиболее частый побочный эффект на фоне ацеклофенака – изжога (4 случая)
Villa Alcazar L.F et al. (1996) [32]	Анкилозирующий спондиллоартрит	100 мг 2 раза в день 3 месяца (n=135)	Теноксикам 20 мг 2 раза в день (n=138)	Частота побочных эффектов, возможно или предположительно связанных с лечением, одинаковая (24%)

Perez-Ruiz F et al. (1996) [28]	Ревматоидный артрит	100 мг 2 раза в день 3 месяца (n=145)	Теноксикам 20 мг 2 раза в день (n=147)	Отмена лечения из-за побочных эффектов в группе ацеклофенака у 6 (по поводу желудочно-кишечных симптомов –1), теноксикама –у 9 (у 6). Лучший профиль безопасности у ацеклофенака, особенно в отношении желудочно-кишечных симптомов
Gijon Banos J. (1997) [7]	Остеоартрит	100 мг 2 раза в день 3 месяца (n=137)	Набуметон 1–2 г 1 раз в день (n=137)	Отмена ацеклофенака вследствие умеренных и тяжелых побочных эффектов у 17%, набуметона –у 11% пациентов
Perez Busquier M. et al. (1997) [26]	Остеоартрит	100 мг 2 раза в день 2 месяца (n=123)	Пироксикам 20 мг 1 раз в день + плацебо 1 раз в день (n=117)	В группе ацеклофенака диспепсия у 24, в группе пироксикама –у 33; по 7 пациентов в каждой группе прекратили лечение; у 1 пациента из группы пироксикама было тяжелое ЖКТ кровотечение
Kornasoff D. et al. (1997) [11]	Остеоартрит	100 мг 2 раза в день 12 недель (n=190)	Напроксен 500 мг 2 раза в день (n=184)	34 побочных эффекта зафиксировано у 24 больных на фоне ацеклофенака (12,6%) и 43 – у 30 больных на фоне напроксена (16,3%). Лучшая переносимость ацеклофенака (уменьшение общего числа и расстройств ЖКТ)
Pareek A. et al. (2009) [22]	Остеоартрит	100 мг 2 раза в день 8 недель (n=123)	Диклофенак 75 мг 2 раза в день (n=124)	Ацеклофенак превосходил диклофенак в отношении диспепсии и абдоминальных болей

вания базировалась на установлении частоты желудочно-кишечных симптомов, которые могли быть связаны с лечением (учитывались

любые симптомы –тошнота, диарея, метеоризм, запоры); случаев отмены препаратов; общей оценке переносимости ацеклофенака при

сопоставлении с другими НПВП. Анализ результатов исследований дает представление о профиле гастроинтестинальной безопасности ацеклофенака: препарат может быть расценен как один из наиболее безопасных среди НПВП. М. Dooley и соавт. (2001) в систематическом обзоре, подытоживая результаты исследований ацеклофенака в отношении ЖКТ (нерандомизированные клинические исследования – 10142 пациента; мета-анализ с включением 13 исследований сравнения с диклофенком, напроксеном, пироксикамом, индометацином, теноксикамом, кетопрофеном – 3574 пациента; сравнительные исследования с 10 различными НПВП – 142776 пациентов), отмечают, что ацеклофенак хорошо переносится, его побочные эффекты легкие и обратимые. Авторы специально обращают внимание на небольшую долю случаев отмены препараты в связи с побочными эффектами [6].

В том же Панъевропейском обзорном когортном исследовании, включавшем 23407 пациентов с болями, обусловленными различными заболеваниями суставов, в большинстве случаев воспалительными или дегенеративными, оценивалась купирование болей и удовлетворение лечением ацеклофенаком, а также комплаентность [16]. 90% больных были удовлетво-

рены и более чем в 90% случаев достигался комплаенс, что может характеризовать и переносимость препарата. Отмечалась низкая частота побочных эффектов.

Риск гепатотоксичности ацеклофенака отслеживался во всех приведенных исследованиях – за исключением единичных случаев легкого и обратимого повышения трансаминаз, других негативных эффектов не наблюдалось. В специальном исследовании влияния ацеклофенака на печень, включавшем 73 пациента с различными ревматологическими заболеваниями, в течение от 15 до 60 дней отмечено минимальное повышение трансаминаз (не более 50 ЕД) в единичных случаях [18].

С позиции фармакоэкономического анализа существует понятие «стоимость ятрогенного фактора», которое включает замену лечения при отсутствии эффективности, стоимость медицинских визитов, лечения, диагностических тестов и госпитализаций, ассоциированных с побочными эффектами. По данным аналитического моделирования F. Peris et al. (2001), стоимость ятрогенного фактора у ацеклофенака приемлемая [27].

Оценка ацеклофенака с позиции риска кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

В последнее десятилетие в отношении безопасности НПВП/аспири-

на основное внимание сфокусировано на риске кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Проводятся большие когортные исследования и мониторинг развития кровотечений на фоне НПВП/аспирина в «реальной жизни». Ряд таких исследований включал оценку и ацеклофенака.

В ходе стационарного случай-контроль исследования у пациентов в госпиталях в системе национального здравоохранения Испании (2001–2004 гг.) исследован риск использования тНПВП, коксибов, аспирина и их комбинаций у 2777 пациентов с эндоскопически подтвержденным большим кровотечением из верхних отделов ЖКТ (контроль – 5532 здоровых человека) [13]. Пациенты в течение 5 предшествующих лет не имели заболеваний печени, коагулопатии, злокачественных новообразований. Оценивался прием НПВП/аспирина в течение от 0 до 7 дней до поступления в стационар (единичная или множественные дозы) или ранее (за 8–30 дней). В группе кровотечений принимали НПВП 24% пациентов (в контрольной – 9%). Недавний (в течение 7 дней) прием НПВП (не аспирина) ассоциировался с повышенным риском кровотечения ($RR=3,04$, 95% CI 2,67–3,47), более ранний – нет ($RR=0,71$, 95% CI 0,56–0,90).

Среди НПВП наименьший относительный риск был у ацеклофена-

ка ($RR=2,6$, 95% CI 1,5–4,6), наибольший – у кеторолака ($RR=14,4$, 95% CI 5,2–39,9). Для ибупрофена относительный риск (RR) оказался равным 2,6 (95% CI 1,5–4,6), для диклофенака – 3,1 (95% CI 2,3–4,2), для индометацина – 9,0 (95% CI 3,9–20,7), для кетопрофена – 8,6 (95% CI 2,5–29,2). Для сравнения: недавний прием низких доз аспирина сопровождался повышенным риском кровотечений ($RR=5,3$, 95% CI 4,5–6,3), предшествующий (8–30 дней) – нет ($RR=0,7$, 95% CI 0,6–1,0), недавний прием коксибов характеризовался относительным риском (RR), равным 1,5 (95% CI 0,9–2,4), предшествующий – 1,0 (95% CI 0,4–2,3). Играли роль доза и длительность лечения, период полураспада препаратов.

В 4-летнем исследовании частоты верхних гастроинтестинальных кровотечений на фоне приема НПВП (13 препаратов) частота кровотечений на 1000 человеко-лет колебалась от 1,7 на фоне ацеклофенака до 25,8 на фоне кеторолака [17]. Применение преимущественных ингибиторов ЦОГ-1 по сравнению с преимущественными ингибиторами ЦОГ-2 ассоциировалось с относительным риском (RR), равным 5,3 (95% CI 2,78–10,04), по сравнению со смешанными ЦОГ-1/ ЦОГ-2 – 2,2 (95% CI 1,13–4,28).

В многоцентровом (18 госпиталей Испании и Италии) исследовании

случай–контроль взрослых пациентов проанализированы все случаи (4309) кровотечения из верхних отделов ЖКТ [14]. Установлена частота кровотечений: 401,1 на 1 млн взрослого населения. 38% случаев были связаны с НПВП. Индивидуальный риск был дозозависимым. Относительный риск (RR) для ацеклофенака составил 1,4 (95% CI 0,6–3,3). Для сравнения: для целекоксиба RR=0,3 (95% CI 0,03–4,1), для мелоксикама RR=5,7 (95% CI 2,2–15,0), для нимесулида RR=3,2 (95% CI 1,9–5,6), для кеторолака RR=24,7 (95% CI 8,0–77,0). Риск был достоверно повышен у лиц с анамнезом язвы и/или кровотечением, а также получавших антитромбоцитарные препараты. Исследование не подтвердило заметное преимущество селективных ингибиторов ЦОГ-2.

По данным центра мониторинга лекарств ВОЗ, в Великобритании через один год использования (2007) трех НПВП на основании спонтанных сообщений о побочных реакциях (с использованием стандартизованной терминологии) их частота на 1 млн суточных доз для ацеклофенака была 8,7 (CI 6,1–12,0), для мелоксикама – 24,8 (CI 23,1–26,6), рофекоксиба – 52 (CI 49,9–55,4) [29]. Ацеклофенанк сопровождался меньшей общей частотой побочных эффектов и меньшей частотой гастроинтестинальных симптомов, в

том числе кровотечений и абдоминальных болей, чем мелоксикам и рофекоксиб.

В систематическом обзоре E.L. Gonzalez et al. (2010), охватывающем обзорные исследования НПВП в отношении кровотечений из верхних отделов ЖКТ, относительный их риск (RR) при лечении тНПВП составил 4,5 (95% CI 3,82–5,31), для коксибов – 1,88 (95% CI 0,96–3,71) [8]. Риск ниже суммарного был у ибупрофена (RR=2,6, 95% CI 2,17–3,33), рофекоксиба (RR=2,12, 95% CI 1,59–2,84), ацеклофенака (RR=1,44, 95% CI 0,65–3,33), целекоксиба (RR=1,42, 95% CI 0,85–2,37) и выше – у кеторолака (RR=14,54, 95% CI 5,87–36,04) и пироксикама (RR=9,94, 95% CI 5,99–16,50). При этом степень ингибирования ЦОГ-1 *in vitro* недостоверно коррелировала с относительным риском кровотечений отдельных НПВП, глубокое подавление обеих изоферментов ЦОГ ассоциировалась с высоким риском. Препараты с длительным периодом полураспада в плазме и формы с медленным высвобождением ассоциировались с наибольшим риском кровотечений.

Фармакогеномика

Многие НПВП (ацеклофенанк, целекоксиб, диклофенанк, ибупрофен, индометацин, лорноксикам, мелоксикам, напроксен, пироксикам, теноксикам, валдекоксиб) метабо-

лизируют ферментами цитохром P-450 – CYP2C8 и CYP2C9. Мутации генов CYP2C8 и CYP2C9 – распространенное явление в различных популяциях, и полиморфизм ферментов может стать причиной снижения их активности и нарушения метаболизма и фармакокинетики, снижения клиренса НПВП, так что побочные эффекты НПВП, в том числе повышенный риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ, в настоящее время рассматриваются в свете генетического полиморфизма метаболизма CYP2C8 и CYP2C9 [2]. Ацеклофенак, возможно, метаболизируется CYP2C9 до основного метаболита 4-ОН-ацеклофенака, влияние которого на клиническую активность, вероятно, незначительно [19]. Неизвестно, насколько продукты путей альтернативного метаболизма ответственны за кровотечение. Вместе с тем технологии фармакогеномики на практике пока не используются.

Таким образом, проведенный анализ литературных данных о безопасности ацеклофенака в отношении ЖКТ позволяет заключить, что среди тНПВП ацеклофенак занимает позицию препарата, наиболее мягкого в отношении ЖКТ. Новых токсических эффектов ацеклофенака по сравнению с другими НПВП не выявлено, а побочные эффекты в большинстве случаев были не

резко выраженными, обратимыми, не требовавшими отмены лечения. Случаи кровотечений из верхних отделов ЖКТ в процессе приема ацеклофенака были немногочисленными, однако риск существует, что требует внимания и надлежащих мер профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Насонова В.А.* // Рус. мед. журн. –2003. –Т. 11, № 5. –С. 3–6.
2. *Agundez J.A., Garcia-Martin E., Martinez C.* // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* –2009. –Vol. 5. –P. 607–620.
3. *Carne X., Rios J., Torres F.* // *Metods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* –2009. –Vol. 31. –P. 533–540.
4. *Conti M.* // *Acta Otorrinolaringol. Esp.* –1997. –Vol. 48. –P. 133–137.
5. *Dawson A.J., Roma J., Bowdler J.M.* // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* –1996. –Vol. 16. –P. 23–27.
6. *Dooley M., Spencer C.M., Dunn C.J.* // *Drugs.* –2001. –Vol. 61. –P. 1351–1378.
7. *Gijon Banos* // *J. Med. Clin. (Barc.).* –1997. –Vol. 109. –P. 130–134.
8. *Gonzalez E.L., Patrignani P., Tacconelli S., Rodriguez L.A.* // *Arthritis Rheum.* –2010 [Epub ahead of print].
9. *Grau M., Guasch J., Montero J.L.* et al. // *Arzneimittelforschung.* –1991. –Vol. 41. –P. 1265–1276.
10. *Huskisson E.C.* *Eur. J. Rheum. Inform.* –1996. –Vol. 16. –P. 1–2.
11. *Kornasoff D., Frerick H., Bowdler J., Montull E.* // *Clin. Rheumatol.* –1997. –Vol. 16. –P. 32–38.
12. *Kornasoff D., Maisenbacher J., Bowdler J., Raber A.* // *Rheumatol. Int.* –1996. –Vol. 15. –P. 225–230.
13. *Lanas A., Garcia-Rodriguez L.A., Arroyo M.T.* et al. // *Gut.* –2006. –Vol. 55. –P. 1731–1738.
14. *Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X.* et al. // *Drug Saf.* –2004. –Vol. 27. –P. 411–420.
15. *Lemmel E.M., Leeb B., De Bast J., Aslanidis S.* // *Curr. Med. Res. Opin.* –2002. –Vol. 18. –P. 146–153.
16. *Letzel H., Megard Y., Lamarca R.* et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* –2006. –Vol. 129. –P. 162–168.
17. *Liorente Melero M.J., Tenias Burillo J.M., Zaragoza Marcet A.* // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* –2002. –Vol. 94. –P. 7–18.

18. *Marsicano L.J., Ocampo M.E.* // GEN. –1994. – Vol. 48. –P. 250–255.
19. *Martin-Mola E., Gijon-Banos J., Ansoleaga J.J.* // Rheumatol. Int. –1995. –Vol. 15. –P. 111–116.
20. *Martinez C., Blanco G., Garcia-Martin E., Agundez J.A.* // Farm. Hosp. –2006. – Vol. 30. –P. 240–248.
21. *Moore R.A., Derry S., McQuay H.J.* // Cochrane Database Syst. Rev. –2009. –Vol. 8. –CD007588.
22. *Pareek A., Chandanwale A.S., Oak J.* et al. // Curr. Med. Res. Opin. –2006. –Vol. 22. –P. 977–988.
23. *Pareek A., Chandurkar N., Sharma V.D.* et al. // Expert Opin. Pharmacother. –2009. – Vol. 10. –P. 727–735.
24. *Pareek A., Chandurkar N., Chandanwale A.S.* et al. // Eur. Spine. –2009. –Vol. 18. –P. 1836–1842.
25. *Pasero G., Marcolongo R., Serni U.* et al. // Curr. Med. Res. Opin. –1995. –Vol. 13. –P. 305–315.
26. *Perez Busquier M., Calero E., Rodri-
guez M.* et al. // Clin. Rheumatol. –1997. – Vol. 16. –P. 154–159.
27. *Peris F., Martinez E., Badia X., Brosa M.* // Pharmacoeconomics. –2001. –Vol. 19. –P. 779–790.
28. *Perz-Ruiz F., Alonso-Ruiz A., Ansoleaga J.* // J. Clin. Rheumatol. –1996. – Vol. 15. –P. 473–477.
29. *Raber A., Heras J., Costa J.* et al. // Ther. Clin. Risk Manag. –2007. –Vol. 3. –P. 225–230.
30. *28-Schattenkirchner M., Milachowski K.A.* // Clin. Rheumatol. –2003. –Vol. 22. –P. 127–135.
31. *Vane J.R., Bottling R.M.* // Am. J. Med. –1998. – Vol. 104. –P. 2S–8S.
32. *Villa Alcazar L. F.* et al. // J. Rheumatol. –1996. – Vol. 23. –P. 1194–1199.
33. *Ward D.E., Veys E.M., Bowdler J.M.* et al. // J. Clin. Rheumatol. 1995. –Vol. 14. –P. 656–662.
34. *Yscla A.* // Drugs Exp. Clin. Res. –1988. –Vol. 14. –P. 491–499.

ПАНАНГИН ПОМОЩЬ СЕРДЦУ

ролик