

Необходимость порождает возможности, или Как соткать «нить судьбы» пациента?

Необходимость – мать всех изобретений.
Платон

Современное развитие медицинской науки позволяет сегодня намного оптимистичнее смотреть на необходимость, которую в древнегреческих мифах олицетворяла одна из суровых богинь Парок – Кло, вращавшая веретено с необходимостями и Роком (Ананке) – символом предопределенного течения событий. Покорность неумолимому року больше не тяготит человечество, ведь мы научились использовать возможности, доступные сегодня и сейчас, для улучшения своего будущего.

Новые возможности в области лечения артериальной гипертензии (АГ) связаны с разработкой инновационных антигипертензивных комбинаций. Такая комбинация – препарат ЭдарбиКлор® – была недавно зарегистрирована на украинском рынке компанией «Такеда». В состав фиксированной комбинации входят блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) нового поколения – азилсартан и тиазидоподобный диуретик хлорталидон.

Несмотря на широкий ассортимент антигипертензивных средств на нашем рынке, необходимость в таком препарате существует: об этом свидетельствовали выступления известных украинских ученых-кардиологов и дискуссии, развернувшиеся в рамках телеконференции, которая состоялась 25 октября 2017 года.

В этот день телемост соединил несколько городов Украины: Киев, Харьков, Днепр, Краматорск, Полтаву, Кременчуг, Винницу, Луцк, Тернополь, Ивано-Франковск, Львов, Николаев, Одессу.



Заведующий отделом симптоматических артериальных гипертензий ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор

Юрий Николаевич Сиренко выступил в качестве модератора конференции и рассказал о состоянии проблемы контроля артериального давления (АД) в мире и в Украине.

Факты:

- Несмотря на стремительное развитие медицины и повышенное внимание к профилактическому направлению, в большинстве стран (в том числе и в Украине) распространенность АГ составляет 30% всего населения. Наиболее часто АГ диагностируется у пожилых людей: в Украине распространенность этого заболевания среди лиц старше 55 лет составляет около 70%. По данным эпидемиологических исследований, в нашей стране АГ страдает более 12 млн человек (И.М. Горбась и соавт., 2011).

- Эффективный контроль АД в целом остается нерешенной задачей, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Например, в США контроль АД у пациентов с коморбидностями достигается только в 35-40% случаев (N.D. Wong, 2007). В Украине ситуация с контролем АД в популяции пациентов высокого риска является катастрофической.

- В отношении контроля АД в Украине по-прежнему действует «правило половины»: примерно половина людей с АГ знают о своем заболевании, и только половина из них получают лечение, при этом снижение АД до необходимого уровня достигается примерно в 50% случаев. Соответственно, эффективно контролируют АД порядка 12% украинских пациентов с АГ (И.М. Горбась и соавт., 2013).

- В современных рекомендациях по лечению АГ в качестве меры, улучшающей контроль АД, предлагается назначение комбинированной антигипертензивной терапии. В списке наиболее предпочтительных – комбинации ингибиторов АПФ (ИАПФ) / БРА с диуретиками либо антагонистами кальция, а также комбинации диуретиков с антагонистами кальция.

- В рекомендациях акцент сделан на целесообразности использования фиксированных комбинаций: это упрощает режим терапии и исключает самостоятельную коррекцию доз или количества принимаемых препаратов пациентами. Показано, что такой подход позволяет увеличить эффективность антигипертензивной терапии на 25% (S. Bangalore et al., 2007).

- На первый взгляд структура наиболее часто назначаемых антигипертензивных средств в Украине соответствует современным рекомендациям: наиболее «популярными» являются ИАПФ и комбинации на их основе. Однако в реальности ситуация не располагает к оптимизму.

- Согласно данным об объемах продаж антигипертензивных препаратов (в упаковках), среди комбинаций на основе ИАПФ чаще всего назначается «устаревшая» комбинация на основе каптоприла и гидрохлортиазида (ГХТЗ). Доля БРА (в том числе и в комбинациях) в структуре продаж наименьшая, хотя следует подчеркнуть, что за последние 3 года отмечено 30% относительное повышение этой доли с 5% в 2013 году до 7,4% в 2017-м.

- В Западной Европе – Германии, Италии, Франции – предпочтение отдается БРА и комбинациям на основе этих препаратов; при этом комбинации БРА + диуретик назначаются намного чаще других (порядка 50% в структуре назначений для контроля АД).

Выводы:

- Комбинации антигипертензивных препаратов, доступные сегодня на украинском рынке, не покрывают реальных потребностей антигипертензивной терапии.
- Необходимо дальнейшее изучение особенностей и возможностей разных антигипертензивных комбинаций.



Ведущий научный сотрудник отдела симптоматических артериальных гипертензий ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», доктор медицинских наук,

профессор кафедры внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев) Анна Дмитриевна Радченко посвятила свое выступление преимуществам использования диуретиков в современной моно- и комбинированной терапии АГ.

Факты:

- Согласно данным статистики США за 2011-2012 годы диуретики занимали третью позицию по количеству назначений среди антигипертензивных препаратов (47846 млн рецептов) (J. Clin., 2010). В последнее время в этой стране увеличивается количество пациентов, начинающих терапию с хлорталидона. В Европе диуретики как монопрепараты назначаются в среднем в 15% случаев, в Великобритании – в 33,8% случаев (X. Girerd et al., 2012).

- В Украине наблюдается иная тенденция: тиазидные и тиазидоподобные диуретики преимущественно используются в составе антигипертензивных комбинаций и редко применяются в монотерапии. Самым «популярным» в виде монотерапии препаратом является фуросемид.

- Выбор диуретика для антигипертензивной терапии в первую очередь определяется величиной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При СКФ >60 мл/мин эффективны почти все диуретики; при СКФ <60 мл/мин – только тиазидоподобные; при очень низком уровне СКФ (<30 мл/мин) для контроля АД следует назначить петлевой диуретик.

- Опасения врачей по поводу неблагоприятных метаболических эффектов диуретиков не совсем оправданы: данные эффекты являются дозозависимыми, и их можно минимизировать путем использования низких доз препаратов или за счет совместного применения с БРА или ИАПФ.

- Тиазидоподобные диуретики не уступают другим антигипертензивным средствам ни по выраженности антигипертензивного действия, ни по эффективности в предупреждении сердечно-сосудистых событий. По некоторым показателям они даже демонстрируют преимущества перед другими препаратами (большее снижение риска развития инсульта по сравнению с ИАПФ и БРА, а также сердечной недостаточности по сравнению с антагонистами кальция).

- Основными эффектами диуретиков, используемыми в клинике, являются дегидратирующий и антигипертензивный. Кроме того, доказано, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают риск развития остеопороза, что очень важно для пожилых пациентов.

- Диуретики включены в перечень препаратов первой линии антигипертензивного лечения и могут рассматриваться в некоторых ситуациях как предпочтительные препараты для начальной антигипертензивной терапии. Кроме того, диуретики незаменимы при лечении АГ у пациентов с плохо контролируемой или резистентной АГ. В обновленном канадском руководстве по лечению АГ (2017) для монотерапии рекомендуются тиазиды / тиазидоподобные диуретики, при этом предпочтительными являются длительно действующие диуретики.

- Хлорталидон – представитель тиазидоподобных диуретиков. Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, выводится почками (65%) и печенью. Длительность его действия – 40 ч, а при долгосрочном применении – 60 ч, что обусловлено способностью хлорталидона проникать через мембрану эритроцитов и депонироваться с последующим медленным высвобождением.

- ГХТЗ отличается от хлорталидона меньшим периодом полувыведения (6-9 ч), а его эффективность ниже, чем хлорталидона, и к тому же в значительной степени зависит от функционального состояния почек пациента.

- Плейотропный и антигипертензивный эффекты хлорталидона и ГХТЗ связаны с блокадой карбоангидразных изоферментов: хлорталидон блокирует множество этих ферментов (порядка девяти); ГХТЗ – только три.

- Антигипертензивное действие ГХТЗ в большей степени опосредовано его влиянием на почки; механизм действия хлорталидона включает еще и вазодилатирующий компонент. В одном из сравнительных исследований у пациентов, находившихся на гемодиализе, ГХТЗ не оказывал гипотензивного эффекта, тогда как хлорталидон и индапамид обеспечивали снижение АД у этих больных.

- Хлорталидон хорошо изучен в исследованиях, в том числе при сравнении с ГХТЗ. Показано, что хлорталидон позволяет лучше контролировать суточное АД по сравнению с ГХТЗ (M.E. Ernst et al., 2006). При этом хлорталидон обладает более благоприятным метаболическим профилем (M.P. Dorsh et al., 2011). С учетом перечисленных данных хлорталидон является одним из препаратов выбора для лечения резистентной АГ.

- Хлорталидон имеет достаточно большую доказательную базу, включающую крупные исследования HDPF, SHEP и ALLHAT, в которых он обеспечивал снижение риска смертности и сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ.

- Хлорталидон продемонстрировал большую эффективность в уменьшении риска смерти и сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, стенокардии, потребности в аортокоронарном шунтировании) по сравнению с ГХТЗ у мужчин в возрасте 35-57 лет с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) в исследовании MRFIT.

- В рандомизированном исследовании TOMHS у пациентов с мягкой АГ хлорталидон по сравнению с другими антигипертензивными препаратами (амлодипин, эналаприл, доксазозин, ацетубуталол) и плацебо обеспечивал гораздо лучшее снижение систолического АД и уменьшение степени гипертрофии левого желудочка.

- В исследовании SHEP у пациентов с изолированной систолической гипертензией терапия хлорталидоном привела к снижению риска сердечно-сосудистой смерти не только в ближайшие пять лет, но и при более длительном (на протяжении 22 лет) наблюдении пациентов.

Выводы:

- Тиазидоподобные диуретики, в частности хлорталидон, следует рассматривать как более эффективные средства по сравнению с ГХТЗ в отношении степени снижения АД и длительности антигипертензивного эффекта.

- Тиазидоподобные диуретики обладают дополнительными (плейотропными) свойствами, и их можно применять при сниженной СКФ.

- Метаболический профиль тиазидоподобных диуретиков более благоприятен по сравнению с ГХТЗ, поэтому при необходимости в диуретической терапии предпочтение следует отдавать именно этим препаратам.

Продолжение на стр. 36.

Необходимость порождает возможности, или Как соткать «нить судьбы» пациента?

Продолжение. Начало на стр. 35.



Данные клинических исследований по применению фиксированной комбинации азилсартана и хлорталидона представила доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней медицины № 3 ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» Елена Акиндиновна Коваль.

Факты:

- Сравнительный анализ результатов исследований с использованием комбинаций БРА + диуретик показал, что наиболее выраженный антигипертензивный эффект обеспечивает комбинация азилсартана и хлорталидона.

- Азилсартан по сравнению со своим предшественником кандесартаном обеспечивает не только более выраженный и длительный антигипертензивный эффект, но и лучший суточный профиль АД, устраняя суточные колебания и более существенно снижая АД в ночные часы (H. Rakugi et al., 2014).

- В ходе Всемирного конгресса кардиологов в 2014 году были озвучены данные, свидетельствующие о способности азилсартана уменьшать выраженность воспаления, улучшать функцию эндотелия сосудов, благоприятно влиять на почечную функцию, снижать инсулинорезистентность скелетных мышц и обеспечивать более выраженное снижение АД по сравнению с кандесартаном.

- Показано, что азилсартан улучшает фибринолитические свойства плазмы, оказывает антитромботический и антиатерогенный эффекты и в целом уникальный для группы БРА протективный эффект при ИБС (E.N. Mogial, 2011).

- В ходе клинических исследований на основании данных о наличии и интенсивности потенцирования антигипертензивного эффекта определены оптимальные дозы компонентов комбинации азилсартана и хлорталидона: 40/12,5 мг и 40/25 мг соответственно (Sica et al., 2010, 2012).

- Доказано, что комбинация азилсартана с хлорталидоном имеет преимущества перед комбинацией азилсартана с ГХТЗ по частоте достижения целевых уровней АД с шестой недели терапии (G. Bakris et al., 2012).

- При сравнении эффективности комбинации азилсартан + хлорталидон с другой современной комбинацией оламесартан + ГХТЗ в лечении пациентов с систолической АГ 2 степени показано более выраженное снижение АД при приеме первой комбинации при меньшей необходимости титрации доз для достижения целевых цифр АД (W.C. Cushman et al., 2012).

- В исследовании J.M. Neutel и соавт. (2017) показано, что разница в снижении АД между двумя вышеупомянутыми комбинациями отмечалась уже со второй недели терапии в пользу сочетания азилсартан + хлорталидон и сохранялась при длительном (52 нед) наблюдении. Частота нежелательных побочных эффектов в этих группах пациентов была при разной интенсивности антигипертензивного действия сопоставимой.

Выводы:

- Фиксированная комбинация азилсартана и хлорталидона обладает достаточной доказательной базой для применения у пациентов с АГ, нуждающихся в комбинированной терапии. Полученные данные предоставляют ответы на самые взыскательные вопросы практического врача.

- Комбинация продемонстрировала обнадеживающее соотношение эффективности и безопасности при использовании стратегии титрации доз препарата для достижения целевых цифр АД.

- Очевидно, что комбинация азилсартана и хлорталидона имеет определенные преимущества, и изучение ее в различных группах больных с АГ представляет большой интерес для клинической практики.

- Хлорталидон потенцирует эффекты азилсартана и дает возможность использовать малые дозы для достижения выраженного эффекта при минимальном риске побочных явлений.



Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко посвятила доклад проблеме лечения АГ

у больных с хронической болезнью почек (ХБП).

Факты:

- У пациентов с ХБП риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти особенно высок и коррелирует со степенью снижения СКФ (A.C. Go et al., 2004). Больные с ХБП имеют в 6-12 раз больший риск умереть от сердечно-сосудистых осложнений, чем дожить до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН).

- Результаты украинских исследований по оценке лечения АГ в реальной практике СИСТЕМА и СИСТЕМА-2 показали, что ХБП III стадии имеют порядка 17-18% лиц старше 55 лет. Эти данные согласуются с результатами зарубежных исследований, которые показывают, что каждый пятый пациент с АГ имеет сахарный диабет и/или ХБП III стадии.

- ХБП является одной из наиболее частых причин рефрактерной АГ (P. Rossignol et al., 2015).

- Трудности в снижении АД при наличии ХБП диктуют необходимость назначения высоких доз антигипертензивных средств. Однако в инструкциях многих препаратов рекомендовано снижать дозы на 25-50% в случае нарушения почечной функции. В этих случаях врачи сталкиваются с проблемой неэффективности низких доз в контроле АД у пациентов с ХБП.

- Контроль уровня креатинина и калия сыворотки крови должен проводиться до назначения препарата, блокирующего ренин-ангиотензиновую систему (РАС), или увеличения его дозы и затем повторно через 3-5 дней. Увеличение уровня креатинина в первые дни приема ИАПФ/БРА менее чем на 30% от исходного считается благоприятным признаком, поскольку отражает устранение клубочковой гипертензии и гиперфильтрации.

- Согласно инструкциям по использованию ИАПФ лечение препаратами этой группы следует проводить под контролем СКФ и уровня калия крови. Лизиноприл и каптоприл не рекомендованы для лечения пациентов с сопутствующей ХБП, эналаприл следует применять осторожно и в небольших дозах; периндоприл и рамиприл требуют коррекции дозы в зависимости от значений СКФ.

- Принимая во внимание вышеизложенные проблемы, у пациентов с АГ и ХБП предпочтение следует отдавать препаратам преимущественно с печеночным путем выведения, которые не требуют коррекции доз.

- Учитывая ограничения в применении ИАПФ у лиц с ХБП, преимущества имеют БРА, для большинства из которых доказано наличие нефропротекторных свойств. В связи с тем что АГ при ХБП носит рефрактерный характер, предпочтение следует отдавать препаратам с наиболее выраженным и длительным антигипертензивным эффектом. Представитель последнего поколения сартанов азилсартан отвечает всем необходимым требованиям к препарату, который можно назначить пациентам с АГ и сопутствующей ХПН: он обладает выраженным, длительным антигипертензивным эффектом и не оказывает неблагоприятного влияния на почечную функцию.

- Рандомизированные исследования продемонстрировали, что азилсартан более значимо влияет на АД, чем другие сартаны (валсартан, оламесартан и кандесартан), при одинаковой их переносимости. Более того, преимущества азилсартана сохраняются даже у пациентов с конечной стадией ХБП (E. Angeloni et al., 2016). Очень важно то, что доза азилсартана не требует коррекции в зависимости от уровня СКФ, а степень почечной недостаточности не влияет на метаболизм и скорость выведения азилсартана.

- Азилсартан продемонстрировал преимущество перед другим современным БРА — оламесартаном — в лечении пациентов, которые находились на гемодиализе. Перевод этих больных с терапии оламесартаном на азилсартан способствовал лучшему контролю АД. Также показано, что азилсартан не увеличивает выраженность гиперкалиемии и может снижать риск смерти у больных, получающих гемодиализ (A. Ukimura et al., 2015).

- Хлорталидон также имеет ряд преимуществ в лечении пациентов с АГ и ХБП:

- его антигипертензивный эффект не зависит от функции почек;

- частота побочных эффектов у больных с нормальной функцией почек и с ХБП одинакова;

- по влиянию на уровень калия в сыворотке крови хлорталидон в дозе 12,5 и 25 мг не отличался от плацебо (B.J. Materson et al., 1978; M. Cirillo et al., 2014). Поскольку одной из наиболее частых причин смерти больных с ХБП является гиперкалиемия, то способность хлорталидона снижать уровень калия обуславливает увеличение продолжительности жизни таких больных.

Выводы:

- В реальной практике количество пациентов с АГ и сопутствующими заболеваниями, затрудняющими контроль АД (сахарный диабет, ХБП), постоянно увеличивается, и это еще больше усугубляет ситуацию в области лечения АГ.

- Одновременно увеличиваются требования врачей и пациентов к антигипертензивным препаратам, которые должны эффективно контролировать АД на протяжении суток, обладать благоприятным профилем безопасности, хорошей переносимостью и не ухудшать течение сопутствующих заболеваний, а в идеале — оказывать благоприятное влияние.

- Комбинация азилсартана и хлорталидона имеет ряд преимуществ

в лечении пациентов с АГ и ХБП: оба препарата не требуют коррекции доз; обладают доказательной базой эффективности и безопасности при нарушении функции почек у пациентов с АГ.

- Прием двух препаратов в одной таблетке означает упрощение режима терапии, повышение приверженности пациентов к лечению, а значит, и повышение его эффективности.

Обсуждение проблем и новых перспектив в лечении АГ в ходе телеконференции продемонстрировало, что сегодня эффективный контроль АД у пациентов с серьезными факторами риска становится реальностью. Чтобы не жалеть о прошлом и не бояться будущего, необходимо использовать те возможности, которые предоставлены нам сегодня. События в настоящем определяют будущее, и от нас зависит, состоятся ли эти события и как будет соткана «нить судьбы» пациентов.

Справка «3У»

Что говорят рекомендации о ведении пациентов с АГ и ХБП?

- В международных рекомендациях по лечению АГ указывается на необходимость обследования пациентов на наличие ХБП: с этой целью рекомендовано определение уровня сывороточного креатинина, использование тест-полосок и оценка экскреции креатинина и микроальбуминурии.

- Международные и национальные рекомендации по медикаментозному лечению АГ учитывают функциональное состояние почек. Рекомендуется обязательное назначение блокаторов РАС — ИАПФ или БРА, которые оказывают благоприятное влияние на функцию почек. Для достижения целевого уровня АД и улучшения прогноза необходимо применять наиболее эффективные препараты и их комбинации; при выборе препаратов следует учитывать возможное негативное влияние на функцию почек. Лечение следует проводить на фоне мониторинга уровней креатинина и калия в сыворотке крови.

- В руководстве по лечению АГ Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE, 2013) подчеркивается, что в тех случаях, когда в схему лечения АГ необходимо включить мочегонный препарат, предпочтение следует отдавать тиазидоподобным диуретикам (хлорталидон или индапамид), которые имеют преимущества перед тиазидными диуретиками (ГХТЗ или бендрофлуметиазид).

- Согласно рекомендациям американских нефрологов при назначении любых блокаторов РАС следует оценить уровни креатинина и калия в сыворотке крови до назначения и через 3-5 дней. Увеличение уровня креатинина <30% от исходного на фоне приема препаратов считается благоприятным признаком. При повышении уровня креатинина на 30-50% рекомендуется повторное определение с интервалом в 1 нед. Если повышение данного показателя через 2 нед наблюдения составляет >30% от исходного, препарат должен быть отменен. Если повышение уровня креатинина составляет ≥50% от исходного, препарат должен быть немедленно отменен.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Статья печатается при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/AZI/0118/0001





УЖЕ В УКРАИНЕ

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ

для снижения и контроля АД в течение суток¹

АЗИЛСАРТАН

превосходит другие сартаны в антигипертензивном эффекте²

ХЛОРТАЛИДОН

доказанно улучшает прогноз у пациентов с АГ^{3,4}



ЭдарбиКлор®

азилсартан медоксомил + хлорталидон



МОЩНЫЙ СОЮЗ СОВРЕМЕННОГО САРТАНА И ДИУРЕТИКА ХЛОРТАЛИДОНА

ЭдарбиКлор®. Действующее вещество: azilsartan medoxomil, chlorthalidone. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа. Антагонисты ангиотензина II и диуретики. **Фармакологические свойства.** Азилсартан медоксомил преобразуется в активную молекулу азилсартана, которая выступает селективным агонистом эффектов ангиотензина II, за счет блокады рецепторов AT1. Хлорталидон действует прежде всего на дистальную часть канальцев почек, подавляя реабсорбцию ионов NaCl и способствуя реабсорбции Ca⁺⁺. **Показания.** Лечение артериальной гипертензии с целью снижения кровяного давления: у пациентов, у которых артериальное давление будет адекватно контролироваться монотерапией и в качестве начальной терапии для пациентов, нуждающихся в комбинированной антигипертензивной терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата; анурия; резистентная к терапии гипокалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия; тяжелые нарушения функции печени и почек (клиренс креатинина <30 мл / мин); холестаза, обструкция желчевыводящих путей; беременность и кормление грудью; не применять вместе с алискиреном пациентам с сахарным диабетом; детский возраст; противопоказано женщинам, планирующим беременность. **Побочные реакции:** головокружение, диарея, сыпь, головная боль, желудочно-кишечное расстройство, повышение уровня мочевой кислоты, холестерина и креатинфосфокиназы в сыворотке крови. **Категория отпуска:** по рецепту. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/15204/01/01, №UA/15205/01/01 от 21.06.2016. **Производитель:** Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед, Осака Планта, Япония. Такеда Ирландия Лтд, Ирландия.

1. Pierini D., Anderson K. V. Ann Pharmacother 2013;47:694-703. 2. White WB, et al. Journal of Hypertension 2016, 34:788-797. 3. ALALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288:2981-2997. 4. Roush G.C. et al. Curr Hypertens Rep (2013) 15:514-521.

Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО "Такеда Украина": 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



UA/EDA/0817/0004