

Дослідження InRange: перші результати та практичні висновки

Аналоги базального інсуліну II покоління мають значні переваги в застосуванні в хворих на цукровий діабет (ЦД), оскільки характеризуються тривалішим ефектом, сприятливішим фармакокінетичним профілем і забезпечують менші добові коливання рівня глікемії. Утім, і досі не було проведено прямого порівняння між безпекою та ефективністю цих препаратів в осіб із ЦД 1 типу. В дослідженні InRange вперше порівняли ефективність двох базальних аналогів II покоління за показником time in range (TIR) – час перебування значень глікемії у межах цільового діапазону. Поза сумнівом, отримані результати будуть корисними для лікарів із погляду розуміння ефектів лікарських засобів і тих перспектив, які відкриває їхнє застосування для пацієнтів. На окрему увагу заслуговує метод цілодобового моніторингу рівня глюкози, який використовувався для контролю ефективності та безпеки інсулінотерапії. Результати та висновки дослідження InRange обговорювалися на Нараді експертів, що об'єднала провідних вітчизняних діабетологів.



Кандидат медичних наук, лікар-ендокринолог Костянтин Олександрович Зуєв детально розповів про обґрунтування проведення та цілі дослідження InRange.

Доповідач звернув увагу, що значна добова глікемічна варіабельність (ГВ) є досить поширеною та важливою проблемою для осіб із ЦД, при цьому пацієнт може мати нормальне значення HbA_{1c} , що вводить клініциста в оману щодо реальної картини перебігу захворювання. Саме тому останніми роками для оцінки глікемічного контролю клініцисти використовують показник TIR, який можна визначити за допомогою методу цілодобового моніторингу глікемії.

Нерідко значні коливання рівня глюкози крові з'являються без видимої причини на тлі відсутності порушень харчового режиму та зміни фізичної активності. За даними моніторингу, в 56% осіб із ЦД 1 типу спостерігається надмірна ГВ (коефіцієнт варіабельності (КВ) перевищує 36%); ≈ 9 год/добу середньостатистичний пацієнт із ЦД 1 типу перебуває поза межами цільових показників глікемії (у стані гіпер- або гіпоглікемії) (рис. 1).

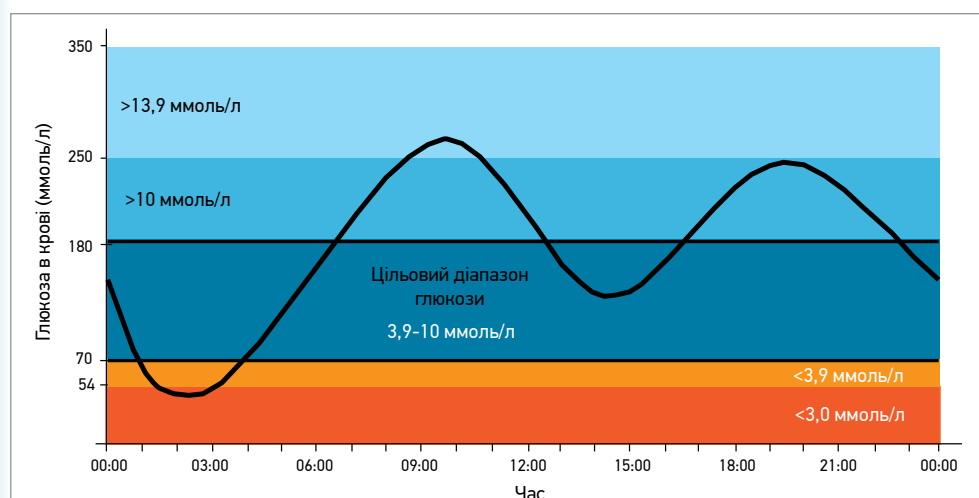


Рис. 1. Приклад амбулаторного профілю глюкози за 24-годинний період

Часто пацієнти самі досить добре відчують коливання глікемії; $\approx 57\%$ осіб із ЦД 1 типу оцінили час перебування в цільовому діапазоні (TIR) як вимірюваний результат терапії, що мав найбільший вплив на повсякденне життя.

Для більшості пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів TIR має становити $>70\%$, $<25\%$ часу має припадати на стан гіперглікемії (>10 ммоль/л), $<4\%$ часу – на стан гіпоглікемії (3,9 ммоль/л). Для хворих похилого віку нормальним показником TIR вважається значення $>50\%$.

Сьогодні відомо, що неоптимальний час у цільовому діапазоні глікемії може мати істотний негативний вплив на здоров'я пацієнтів із ЦД. Зниження TIR на кожні 10% асоціюється з підвищенням ризику ретинопатії ($+64\%$), мікроальбумінурії ($+40\%$), нейропатії ($+25\%$), а також смертності від серцево-судинних захворювань ($+5\%$) та від усіх причин ($+8\%$).

Також відомо, що неоптимальний TIR і надмірна ГВ можуть мати істотний негативний вплив на емоційний стан та загальний настрій (втома, дратівливість, розчарування). На думку більшості пацієнтів із ЦД 1 типу досягнення цільового показника TIR є найкращим стимулом позитивного мислення про своє захворювання. Отже, здатність оптимізувати показник TIR і ГВ можна вважати запорукою успішного лікування діабету.

Оскільки оптимальними препаратами інсуліну в лікуванні хворих із ЦД 1 типу вважаються аналоги базального інсуліну II покоління, значна увага дослідників сьогодні приділяється саме їм.

Відомо, що інсулін гларгін 300 ОД/мл (IGla-300) та інсулін деглудек 100 ОД/мл (IDeg-100) мають стабільніші й триваліші фармакокінетичні, а також фармакодинамічні профілі порівняно із IGla-100 I покоління та інсуліном детемер із меншим ризиком гіпоглікемії. Утім, існують обмежені дані щодо безпосереднього порівняння IGla-300 та IDeg-100 в пацієнтів із ЦД 1 типу. Щоб з'ясувати всі нюанси цього питання, було проведено дослідження InRange – перше рандомізоване контрольоване випробування в паралельних групах, метою якого стало порівняння аналогів базального інсуліну II покоління в пацієнтів із ЦД 1 типу щодо впливу на ГВ. У дослідженні порівнювали результати лікування IGla-300 та IDeg-100.

До випробування InRange залучили 40 центрів із 7 країн світу (США, Бразилія, Німеччина, Угорщина, Нідерланди, Туреччина, Сполучене Королівство). ГВ вивчали за допомогою добового моніторингу глюкози (ДМГ).

Як первинну кінцеву точку було обрано показник TIR (час, проведений у цільовому діапазоні рівня глюкози від $\geq 3,9$ до ≤ 10 ммоль/л на 12-му тижні).

Основна вторинна кінцева точка – загальний коефіцієнт ГВ на 12-му тижні.

Інші вторинні кінцеві точки: коефіцієнт ГВ упродовж усіх днів і між днями на 12-му тижні; зміна показників HbA_{1c} і ГПН із вихідного рівня до 12-го тижня; відсоток часу та середня кількість годин на добу з рівнем глюкози $<3,9$ та >10 ммоль/л.

Кінцеві точки безпеки: кількість учасників із небажаними явищами, ≥ 1 гіпоглікемічною подією протягом 12 тиж; кількість гіпоглікемічних подій на одного учасника на рік із вихідного рівня до 12-го тижня.

Метою дослідження було продемонструвати, що IGla-300 не поступається IDeg-100 щодо TIR і ГВ.

Було застосовано покрокову ієрархічну процедуру тестування:

етап 1 – продемонструвати не меншу ефективність IGla-300 проти IDeg-100 щодо первинної кінцевої точки;

етап 2 – продемонструвати не меншу ефективність IGla-300 проти IDeg-100 щодо основної вторинної кінцевої точки;

етап 3 – продемонструвати перевагу IGla-300 над IDeg-100 щодо первинної кінцевої точки.

До випробування було залучено дорослих пацієнтів (віком 18-70 років) із ЦД 1 типу з недостатньо контрольованим перебігом захворювання (HbA_{1c} від ≥ 7 до $\leq 10\%$), які не менше 1 року отримували режим базисно-болюсної терапії (будь-яким аналогом базального інсуліну 1 р/добу та аналогами швидкої дії) без застосування IGla-300 чи IDeg-100 протягом останніх 30 днів.

Загалом 343 пацієнтів було рандомізовано до двох груп: IGla-300 (1 р/добу вранці) та IDeg-100 (1 р/добу вранці). Рандомізації передував 4-тижневий вступний період, що передбачав стабілізацію дози інсуліну та подвійний сліпий ДМГ; пацієнти і лікарі не знали результатів моніторингу, а контроль лікування проводили на основі визначення рівня глікемії натще, після сніданку, обіду та вечері. Подальший 12-тижневий відкритий період лікування включав титрації базального інсуліну протягом 8 тиж і 20-денний період подвійного сліпого ДМГ (рис. 2).

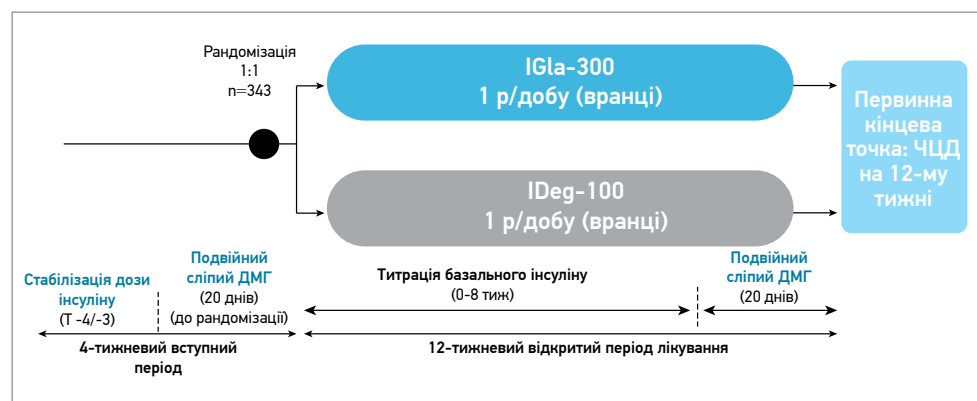


Рис. 2. Дизайн дослідження InRange

Поза сумнівом, ДМГ на сьогодні є передовим методом контролю ефективності лікування діабету; наразі в Україні він застосовується рідко, оскільки є недешевим для більшості пацієнтів, а вартість сенсорів для цього методу дослідження не компенсується державою. Незаперечна перевага ДМГ – можливість своєчасно дізнатися про небезпеку розвитку гіпоглікемії та вжити відповідних заходів для її запобігання.

Про результати дослідження InRange розповіла завідувачка відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних технологій НАН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Надія Миколаївна Жердьева.

Доповідачка нагадала, що пацієнти груп IGla-300 та IDeg-100 були зіставними за віком, статтю, масою тіла, індексом маси тіла, тривалістю ЦД 1 типу, рівнем HbA_{1c} . У більшості хворих показник HbA_{1c} на момент залучення до випробування перевищував 8%.



Етап 1. На 12-му тижні IGla-300 продемонстрував однакову ефективність з IDeg-100 щодо показника TIR у пацієнтів із ЦД 1 типу.

Етап 2. На 12-му тижні IGla-300 довів однакову з IDeg-100 ефективність щодо загального коефіцієнту ГВ у хворих із ЦД 1 типу. IGla-300 мав зіставну з IDeg-100 ефективність щодо внутрішньоденної та міжденної ГВ, при цьому КВ ефективно знизився майже до однакових значень серед пацієнтів, котрі мали цей показник вище норми та в межах норми на вихідному рівні.

Етап 3. Перевага IGla-300 над IDeg-100 за показником TIR, визначеним у відсотковому відношенні, продемонстровано не було.

IGla-300 мав однакову з IDeg-100 ефективність у зниженні показника HbA_{1c} у пацієнтів із ЦД 1 типу за переведення з аналогів I покоління. Важливо, що переведення хворих з аналогів інсулінів I покоління на аналоги II покоління дозволив досягти додаткового зниження рівня HbA_{1c} за 12 тиж майже на 1%, що є досить непоганим результатом.

Час знаходження на показниках вище та нижче за цільовий діапазон глікемії був однаковим в обох групах. Не було виявлено різниці у частоті розвитку гіпоглікемій (у т. ч. тяжкої гіпоглікемії, нічні та денні гіпоглікемії). Частота виникнення небажаних явищ під час лікування була зіставною між групами. Втім, жоден із побічних ефектів не потребував відміни лікування.

Третинна кінцева точка – добова доза базального інсуліну.

Дози базальних інсулінів в обох групах пацієнтів незначно змінилися від вихідного рівня та відрізнялися між собою несуттєво.



Керівник відділу клінічної діабетології НДДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Любов Костянтинівна Соколова надала експертну оцінку результатам дослідження InRange.

Доповідач зазначила, що спостереження за InRange є дуже важливим для звичайної клінічної практики. По-перше, сам метод ДМГ, який використовували в цьому дослідженні, на сьогодні є найінформативнішим щодо визначення як ефективності, так і безпеки лікування. В InRange метод ДМГ не використовували на етапі титрування інсуліну, однак і за таких умов переведення хворих на базальні аналоги II покоління виявилось безпечним та ефективним. Можна припустити, що застосування ДМГ у періоді титрування дозволило б досягти ще кращих результатів інсулінотерапії.

Рівень HbA_{1c} знизився з 8,34/8,29 до 7,38/7,51 після переведення пацієнтів з аналогів I покоління на аналоги II покоління та їхньої титрації, що є додатковим свідченням кращих властивостей базальних аналогів II покоління. Це пов'язано насамперед із можливістю провести безпечно титрування базальних аналогів II покоління до показників компенсації ЦД без підвищення при цьому ризику розвитку гіпоглікемії.

Дози базальних інсулінів в обох групах незначно змінилися від вихідного рівня, що ще раз свідчить про кращі властивості базальних аналогів II покоління незалежно від дози.

Практично однакові результати було отримано в групах IGla-300 та IDeg-100, отже, ці препарати інсуліну можна вважати взаємозамінними (за потреби легко можна перевести хворого з інсуліну Тресіба на Тожео СолоСтар і навпаки).

Наразі під час воєнного стану будь-які аналоги інсулінів для пацієнтів є безкоштовними, оскільки їхня вартість компенсується державою за системою реімбурсації. Крім того, чимало базальних аналогів II покоління було завезено до України у вигляді гуманітарної допомоги. Для пацієнтів це реальний шанс почати отримувати ефективну та безпечну інсулінотерапію принципово іншого рівня.

Як відомо, дослідження InRange було сплановано з метою довести, що IGla-300 не гірший за IDeg-100 з погляду контролю захворювання (% TIR). Первинну кінцеву точку було досягнуто, оскільки ефективність контролю глікемії на обох інсулінах виявилася абсолютно однаковою. Головна вторинна кінцева точка також підтвердилася – IGla-300 мав не меншу ефективність для ГВ (загальний КВ глюкози) протягом доби.

Частота гіпоглікемій виявилася також практично однаковою на тлі лікування IGla-300 та IDeg-100 і значно нижчою порівняно з аналогами I покоління. Було зафіксовано схожі випадки гіпоглікемії (за тяжкістю та протягом доби) без несподіваних результатів щодо безпеки.

Хоча в дослідженні InRange в обох групах отримано майже однакові результати, дія IGla-300 та IDeg-100 дещо відрізняється. Так, згідно з даними T.S. Bailey та співавт. (2018), IGla-300 продемонстрував стабільніший профіль дії та меншу добову ГВ ($\downarrow 20\%$) порівняно з IDeg-100 (рис. 3).

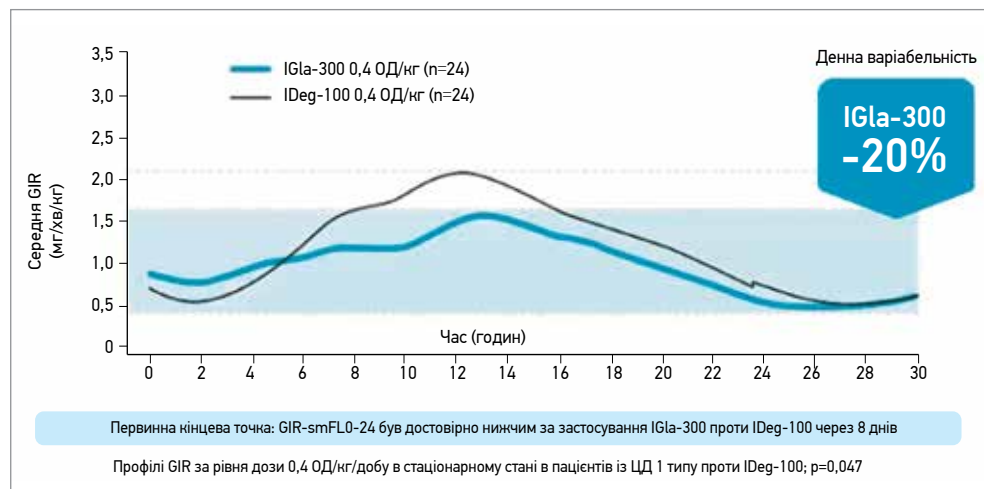


Рис. 3. Добова варіабельність глікемії

У дослідженні реальної клінічної практики OneCare IGla-300 продемонстрував вищий показник TIR і менший TAR (час вище цільового діапазону глікемії) у нічний час доби порівняно з IDeg-100 у пацієнтів із ЦД 1 типу (рис. 4).

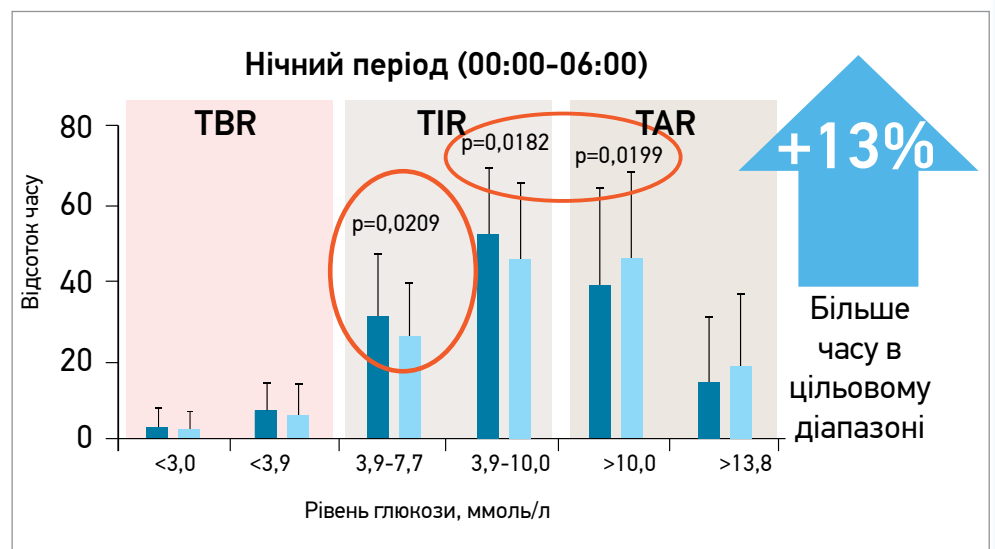


Рис. 4. Відсоток часу в цільовому діапазоні глюкози в нічні години

Примітки: ■ – IGla-300; ■ – IDeg-100.

Певні переваги IGla-300 продемонстрував у пацієнтів із ЦД 2 типу. В дослідженні BRIGHT хворі із ЦД 2 типу, які отримували IGla-300, мали менший ризик гіпоглікемії під час титрації порівняно з IDeg-100 (особливо тяжких та нічних гіпоглікемій) (рис. 5).

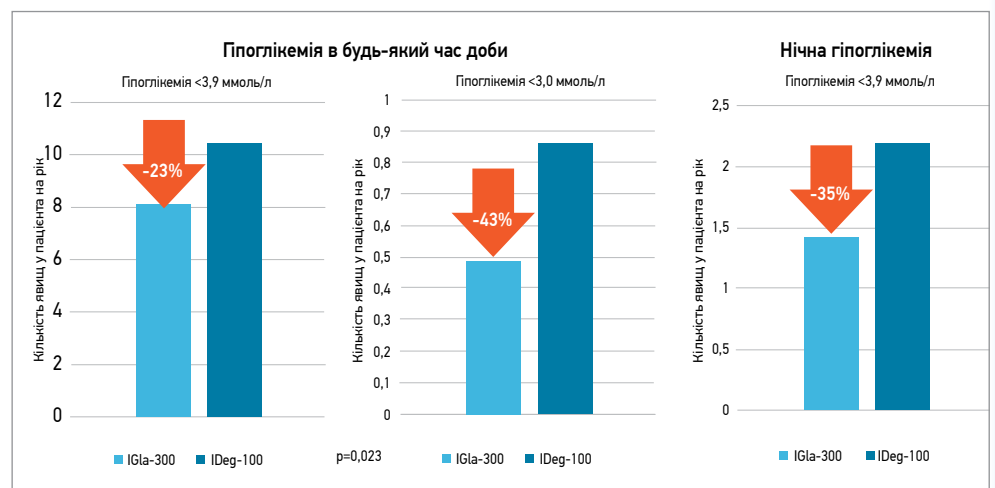


Рис. 5. Частота гіпоглікемій у пацієнтів із ЦД 2 типу в періоді титрації

На тлі терапії IGla-300 на 24% більше пацієнтів досягли рівня $HbA_{1c} < 7\%$ без випадків гіпоглікемії порівняно з IDeg-100 в періоді титрації.

У літніх хворих (віком ≥ 70 років) застосування IGla-300 дозволило досягти достовірно більшого зниження рівня HbA_{1c} від вихідного рівня через 24 тиж лікування (на 1,69 та 1,34% відповідно) за зіставної частоти гіпоглікемій ($\leq 3,9$ ммоль/л) у будь-який час доби.

Схожі результати отримано в підгрупі пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі мали хронічну хворобу нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²). У цьому випадку зниження рівня HbA_{1c} через 24 тиж лікування в групах IGla-300 та IDeg-100 склало 1,72 і 1,3% відповідно (зниження на $> 32\%$). Частота гіпоглікемій також була зіставною.

Унікальна особливість IGla-300 – спрощена схема титрації (+1 ОД/добу). Така схема є ефективною, безпечною та дозволяє збільшити автономність лікування, що особливо важливо для наших пацієнтів в умовах ведення бойових дій.



Член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський розповів про актуальність результатів дослідження InRange для вітчизняної клінічної практики.

У випробуванні InRange досліджувалися наразі найкращі гравці на світовому ринку інсулінів – Тожео СолоСтар (IGla-300) та Тресіба (IDeg-100). Саме тому ці змагання закінчилися нічиєю. Для практикуючих лікарів це чудовий результат, адже в цьому випадку спостерігається не лише розширення лінійки ефективних та безпечних інсулінів, а й підвищення їхньої доступності. У воєнний час питання безпеки інсулінотерапії посідають чільне місце, адже можливість звернутися до лікаря та отримати медичну допомогу наразі обмежена.

Метод постійного моніторингу глюкози, який використовували в дослідженні InRange, на сьогодні визнано найінформативнішим. На жаль, його широке впровадження у вітчизняну клінічну практику стримують висока вартість та зумовлені війною економічні труднощі. Втім, деякі пацієнти його успішно використовують.

Від того, з якою ефективністю запроваджуватимуться передові методи моніторингу глікемії та ефективні й безпечні інсулінові аналоги II покоління, залежатимуть якість життя та здоров'я пацієнтів.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

Sanofi — партнер лікарів у догляді за пацієнтом з цукровим діабетом



Гарна пара



Тожео СолоСтар
стабільне зниження
глікемії протягом доби^{1,3}



Епайдра®
швидке зниження
глікемії після їди^{2,4}



1. Bailey TS, et al. Diabetes Metab 2018;44:15–21. 2. G. B. Bolli, et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 13: 251–257, 2011. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тожео СолоСтар, розчин для ін'єкцій, 300 Од./мл. Р.П. № UA/14720/01/01. Наказ МОЗ України №817 від 23.04.2021. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕПАЙДРА® розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл. Р.П. № UA/10240/01/01. Наказ МОЗ України №2005 від 02.10.2019. Зміни внесено Наказ МОЗ України №90 від 20.01.2021.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar)®.

Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 Од. інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 Од. інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. **Фармакологічні властивості.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH=4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протеоліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків і дітей віком від 6 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу та час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Особливості застосування.** Якщо у результаті лікування не вдається досягти достатнього контролю рівня глюкози або спостерігається тенденція до виникнення епізодів гіпо- чи гіперглікемії, перш ніж змінювати дозування препарату, слід перевірити, чи дотримуватися хворий призначеної схеми лікування, рекомендованих місць введення препарату, належної техніки ін'єкційного введення, а також оцінити інші важливі фактори. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну перевищує потребу у ньому. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто ($\geq 1/10$): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто ($\geq 1/100 - < 1/10$): ліпідогіпертрофія, нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – часто ($\geq 1/100 - < 1/10$): реакції у місці ін'єкційного введення препарату, рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$): набряк. **Упаковка.** №1, №3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок в картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Індустріпарк Хьохст-Брюннгштрассе 50, H500, H590, H600, H 750, H785, H790, Франкфурт-на-Майні, Гессен, 65926, Німеччина.

*Інформацію подано скорочено. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тожео СолоСтар, розчин для ін'єкцій, 300 Од./мл, Р.П. № UA/14720/01/01, Наказ МОЗ України №817 від 23.04.2021.

Інформація про препарат Епайдра®.

Склад. Діюча речовина: інсулін глюлізін; 1 мл розчину містить інсуліну глюлізіну (продукту рекомбінантної ДНК-технології із застосуванням Escherichia coli) 100 одиниць, що еквівалентно 3,49 мг; 1 шприц-ручка СолоСтар® містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 300 Од. інсуліну глюлізіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги швидкої дії. Код АТХ A10A B06. **Фармакологічні властивості.** Інсулін глюлізін є рекомбінантним аналогом інсуліну людини, що за своєю силою дії подібний до інсуліну людини. Інсулін глюлізін діє швидше та має меншу тривалість дії, ніж простий інсулін людини. Основна дія інсулінів та їх аналогів, включаючи інсулін глюлізін, спрямована на регулювання метаболізму глюкози. Інсуліни знижують рівень глюкози у крові шляхом стимуляції периферійної утилізації глюкози, особливо у скелетних м'язах і жировій тканині, та пригнічення синтезу глюкози у печінці. Інсулін запобігає ліполізу в адипоцитах, протеолізу та посилює синтез білка. **Показання.** Цукровий діабет, коли необхідне застосування інсуліну дорослим, підліткам і дітям віком від 6 років. **Протипоказання.** Гіперчутливість до інсуліну глюлізіну або до будь-якого компонента препарату. Гіпоглікемія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Епайдра® застосовують у режимах інсулінотерапії, що включають інсулін середньої або довготривалої дії або аналог базального інсуліну. Цей лікарський засіб можна призначати одночасно з пероральними протидіабетичними засобами. Дозу препарату Епайдра® підбирають та регулюють індивідуально. **Побічні реакції.** Найпоширенішою побічною дією інсулінотерапії є гіпоглікемія, що виникає як наслідок застосування більшої дози інсуліну, ніж це потрібно. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто ($\geq 1/10$): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин – часто ($\geq 1/100 - < 1/10$): реакції у місці ін'єкцій, місцеві реакції гіперчутливості, рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$): ліпідистрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$): системні реакції гіперчутливості. **Упаковка.** №5: по 1 картриджу по 3 мл, вмонтованому в одноразовий пристрій – шприц-ручку СолоСтар® (без голок для ін'єкцій), по 5 шприц-ручок у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЕПАЙДРА® розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл, Р.П. № UA/10240/01/01. Наказ МОЗ України №2005 від 02.10.2019. Зміни внесено Наказ МОЗ України №90 від 20.01.2021.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. 3 повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Тожео СолоСтар.

ТОВ "Санofi-Авентіс Україна". 01033, м. Київ, вул. Жиланська, 48-50А. Тел.: +38 044 354 20 00, факс: +38 044 354 20 01 MAT-UA-2101194