

Медикаментозне лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози: чи все так однозначно?

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) традиційно розглядається як асоційоване з віком хронічне прогресуюче захворювання. Зазвичай розгорнута симптоматика ДГПЗ з'являється у чоловіків після 60-65 років. Етіологія цієї патології поки залишається остаточно не визначеною.



С.П. Пасечніков

Охарактеризувати сучасні підходи до патогенетичного лікування пацієнтів із ДГПЗ, зокрема з ризиком прогресування захворювання, ми попросили керівника відділу запальних захворювань ДУ «Інститут урології НАМН України», завідувача кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Сергія Петровича Пасечнікова.

Сергію Петровичу, якою на сьогодні є концепція патогенезу ДГПЗ?

— Відповідно до сучасних уявлень розвиток ДГПЗ пов'язаний із віковим гормональним дисбалансом. У здоровій передміхуровій залозі процеси проліферації, життєдіяльності й апоптозу клітин перебувають у динамічній рівновазі та підтримуються необхідним рівнем андрогенів. Перші гістологічні ознаки ДГПЗ виникають у чоловіків, старших за 40 років, і проявляються появою стромальних вузлів у періуретральній ділянці перехідної зони простати. За утворенням вузлів настає залозиста гіперплазія.

У міру того як минає п'яте десятиріччя життя чоловіка, в його організмі відбуваються значні гормональні зміни: рівень сироваткового тестостерону знижується, а рівень естрогенів, а також пролактину, лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів — зростає. Слід зазначити, що сама по собі ДГПЗ не є небезпечною для життя, проте прогресуючий характер і супутні порушення сечовипускання істотно погіршують якість життя чоловіків.

Ключовими факторами патогенезу ДГПЗ вважаються підвищення активності ферментів 5α-редуктази епітелію й ароматази строми, а також гіперактивність α-адренорецепторів і М-холінорецепторів нижніх сечовивідних шляхів та простати, що призводить до появи й прогресування обструктивних і/або іритативних симптомів. Стероїдна 5α-редуктаза — це локалізований у ядрах стромальних і епітеліальних клітин простати фермент, що каталізує необоротну трансформацію тестостерону у більш активну форму — дигідротестостерон. Останній зв'язується з ядерним андрогенним рецептором у стромальних клітинах передміхурової залози й призводить до секреції факторів росту, які стимулюють проліферацію та диференціювання клітин.

Натепер виявлено дві ізоформи 5α-редуктази, що розрізняються за експресією у тканинах та біохімічною активністю. Обидва ізоензими визначаються в нормальній простатичній тканині, проте при ДГПЗ відзначається їх гіперекспресія, що зумовлює гіперплазію стромальних і епітеліальних клітин у транзиторній зоні та парауретральних залозах. У випадку ДГПЗ, на відміну від раку простати (РП), спостерігається в основному гіперекспресія 5α-редуктази 2-го типу.

Охарактеризуйте, будь ласка, основні критерії прогресування ДГПЗ...

— До таких критеріїв зазвичай відносять:

- ступінь зниження максимальної швидкості потоку сечі;
- збільшення об'єму залишкової сечі;
- збільшення об'єму передміхурової залози;
- вік пацієнта;
- рівень простатичного специфічного антигена (ПСА).

Суб'єктивна оцінка хворими погіршення їхнього стану, що визначається за шкалою IPSS (International Prostate Symptom Score), також є важливою ознакою прогресування ДГПЗ, оскільки сприяє об'єктивізації вибору варіанта лікування.

З урахуванням вищезазначеного, які патогенетично виправдані підходи до лікування ДГПЗ наявні в арсеналі лікаря-уролога?

— У лікуванні ДГПЗ патогенетично виправданим є призначання інгібіторів 5α-редуктази. Ці препарати, блокуючи 5α-редуктазу, знижують концентрацію дигідротестостерону, індукують апоптоз епітеліальних клітин простати. За тривалого застосування вони зменшують об'єм простати в середньому на 15-25% і сприяють підвищенню максимальної швидкості потоку сечі. На даний час на фармацевтичному ринку зареєстровано два інгібітори 5α-редуктази — фінастерид і дутастерид. Протягом багатьох років застосування накопичено значний матеріал стосовно ефективності й безпечності тривалої терапії цими препаратами. Проте останніми роками у літературі з'явилися повідомлення про підвищення ризику розвитку тяжкої патології на фоні прийому інгібіторів 5α-редуктази. Так, у декількох короткотривалих дослідженнях було продемонстровано, що дутастерид підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, знижуючи чутливість організму до інсуліну й викликаючи стеатоз. Разом із тим вчені виявили однаковий ризик розвитку даного захворювання у чоловіків, які приймали і дутастерид, і фінастерид.

Вкрай важливими є дані стосовно зв'язку між застосуванням інгібіторів 5α-редуктази і часом до встановлення діагнозу РП. Ученими було доведено, що у пацієнтів, які отримували інгібітори 5α-редуктази, діагностична біопсія простати виконувалась у більш віддаленому періоді від моменту виявлення підвищеного рівня ПСА, ніж в осіб, які не застосовують зазначені препарати. Крім того, у них при встановленні діагнозу раку були вищими рівень ПСА, показник Глісона і ризик канцер-специфічної смертності. Дослідники припустили, що зазвичай під час скринінгу не враховується індуковане інгібіторами 5α-редуктази пригнічення секреції ПСА. Це призводить до відтермінування діагностики РП і, як наслідок, до прогресування захворювання та погіршення клінічних результатів. Згідно з отриманими даними, некоригований показник ПСА при встановленні діагнозу РП був еквівалентним в осіб, які приймали, і в тих, які не приймали інгібітори 5α-редуктази, проте у першій категорії хворих прояви захворювання були гіршими.

На думку авторів дослідження, однією з причин того, що клініцисти не беруть до уваги зниження рівня ПСА на фоні прийому інгібіторів 5α-редуктази, є те, що сучасні гайдлайни нечітко визначають оптимальний спосіб коригування даних із урахуванням цього аспекту. У рекомендаціях Національної загальної онкологічної мережі США з ранньої діагностики РП зазначається, що інгібітори 5α-редуктази сприяють зниженню рівня ПСА приблизно на 50%, проте метод подвоєння визначеного показника ПСА, який зазвичай застосовується для отримання скоригованого значення, може призвести до недостовірної діагностики раку. Крім того, не встановлено діапазон рівнів ПСА у пацієнтів, які приймають інгібітори 5α-редуктази. Експерти Американського товариства клінічної онкології та Американської урологічної асоціації констатують, що вони не можуть вказати конкретне порогове значення рівня ПСА, за досягнення якого можна рекомендувати біопсію простати у чоловіків, які використовують інгібітори 5α-редуктази.

З огляду на нові знання стосовно впливу синтетичних інгібіторів 5α-редуктази на організм, чи існує альтернатива цим препаратам у лікуванні хворих на ДГПЗ?

— З кожним роком дедалі більшої актуальності набуває застосування альтернативних методів лікування ДГПЗ, зокрема препаратів рослинного походження. Незважаючи на популярність фітопрепаратів серед пацієнтів та клініцистів, європейські гайдлайни не дають жодних конкретних рекомендацій щодо використання фітотерапії для лікування симптомів нижніх сечових шляхів, спричинених ДГПЗ. А втім їхня ефективність вивчається багатьма вченими, і їх призначення за наявності симптомів легкого та помірного ступеня вважається доцільним.

Екстракти з різних частин рослин вживалися для полегшення симптомів утрудненого сечовипускання із прадавніх часів. Використання терапевтичного потенціалу рослин за сучасних умов не є простим виявом цікавості до альтернативної медицини — це обґрунтовано реальним багаторічним досвідом як учених, так і клініцистів. Численні дослідження сприяли кращому розумінню біохімічної природи та фармакологічних ефектів фітотерапевтичних препаратів. Сьогодні у багатьох країнах, включаючи Європу та Далекий Схід, фітотерапія разом із синтетичними фармакологічними засобами посідає важливе місце в лікуванні ДГПЗ. Зазвичай показаннями до застосування засобів рослинного походження є наявність симптомів легкого й помірного ступенів тяжкості. У ході рандомізованих клінічних випробувань було продемонстровано значну ефективність фітопрепаратів у поліпшенні симптомів порушеного сечовипускання й незначну кількість побічних ефектів, переважно легких.

Які з фітотерапевтичних сполук найбільш вивчені й успішно використовуються в урологічній практиці, зокрема у схемах терапії пацієнтів із ДГПЗ?

— Натепер існує декілька фітотерапевтичних сполук, які застосовуються у лікуванні ДГПЗ, проте найбільш вивченим є екстракт американської карликової пальми *Serenoa repens*. У США екстракти *Serenoa repens* застосовувались у клінічній практиці з початку XX ст., проте до 1980-х років не було опубліковано результатів жодного клінічного дослідження їхньої ефективності в лікуванні захворювань передміхурової залози. Перші дослідження були обмежені незначною кількістю учасників і короткою тривалістю. Протягом останнього десятиріччя опубліковано декілька всебічних оглядів результатів експериментальних і клінічних досліджень впливу екстракту *Serenoa repens* на симптоми, зумовлені ДГПЗ.

Вивчаючи механізм дії *Serenoa repens* на експериментальній моделі ДГПЗ, вчені з'ясували, що цей рослинний лікарський засіб є ефективним інгібітором обох ізоформ 5α-редуктази. При цьому фітопрепарат не впливає на секрецію ПСА навіть після андрогенної стимуляції. Результати цього експерименту узгоджуються з даними іншого клінічного дослідження, у якому при порівнянні екстракту *Serenoa repens* із фінастеридом не було виявлено значних змін рівня ПСА у групі фітопрепарату. Ґрунтуючись на цих фактах, можна припустити, що, незважаючи на пригнічення активності 5α-редуктази, *Serenoa repens* мало або зовсім не діє на інші андрогенозалежні процеси.

При вивченні селективності й специфічності впливу екстракту *Serenoa repens* на метаболізм тестостерону у культурі фібробластів і клітин епітелію гіперплазованої простати дослідники виявили, що пригнічення активності 5α-редуктази під дією фітопрепарату відбувається тільки у клітинах передміхурової залози, натомість

Продовження на стор. 16.

Медикаментозне лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози: чи все так однозначно?

Продовження. Початок на стор. 3.

як впливу на фермент у непростатичних клітинах не спостерігалось.

Вочевидь, наявність у передміхуровій залозі людини двох ізоформ 5 α -редуктази зумовлює можливість двох напрямків продукції дигідротестостерону з тестостерону. Тому для того, щоб досягти повного припинення проліферації тканини простати, необхідно заблокувати обидва шляхи метаболізму андрогенів. Оскільки у дослідженнях продемонстровано, що при монотерапії фінастеридом не відбувається повного пригнічення продукції дигідротестостерону, виникає потреба у застосуванні подвійних інгібіторів 5 α -редуктази, якими є екстракти Serenoa repens. Як доведено у дослідженнях *in vitro* та *in vivo*, на відміну від інших інгібіторів 5 α -редуктази, Serenoa repens проявляє ефект, не впливаючи на секрецію ПСА. Отже, цей фітопрепарат має велику клінічну перевагу, оскільки вимірювання рівнів ПСА може бути використане для скринінгу РП і моніторингу прогресування пухлини.

Останніми роками увагу дослідників привернула проблема ролі запалення передміхурової залози у патогенезі ДГПЗ і РП. За даними дослідження REDUCE, ознаки хронічного запального процесу виявлено у біоптатах 77,4% хворих на ДГПЗ. Тому усунення запалення може бути однією з терапевтичних цілей при веденні пацієнтів із даною патологією. У ході досліджень впливу екстракту Serenoa repens на запальний процес у простаті встановлено, що застосування даного фітопрепарату сприяло значному й статистично достовірному зменшенню вираженості запалення порівняно з контрольною групою (відсутність лікування).

Які ефекти проявляють препарати на основі екстракту Serenoa repens?

— Можна виділити наступні ефекти даних фітопрепаратів:

- антиандрогенна дія:
 - інгібування 5 α -редуктази 1-го і 2-го типів;
 - інгібування зв'язування дигідротестостерону з андрогенним рецептором;
 - інгібування ядерних естрогенних рецепторів у тканині простати;
 - модуляція пролактин-індукованого зростання простати шляхом рецепторної сигнальної трансдукції;
- протизапальні ефекти:
 - інгібування циклооксигенази та ліпоксигенази;
- індукція апоптозу й антипроліферативної дії:
 - інгібування проліферації епітеліальних клітин простати, індукованої фактором росту фібробластів.

Сергію Петровичу, розкажіть, будь ласка, про результати останніх клінічних досліджень ефективності препаратів на основі екстракту Serenoa repens...

— У двох нещодавно виконаних систематичних оглядах (Novara G. et al., 2016; Vela-Navarrete R. et al., 2018) оцінювались ефективність та безпечність застосування екстрактів Serenoa repens у лікуванні симптомів нижніх сечових шляхів, спричинених ДГПЗ. За результатами цих досліджень, прийом даного фітопрепарату сприяв підвищенню максимальної швидкості потоку сечі, зменшенню іритативних та обструктивних симптомів, а також епізодів ноктурії. Крім того, автори підтвердили, що ефективність Serenoa repens порівнянна з тамсулозином і короткочасним курсом фінастериду.

Найбільш довготривале відкрите непорівняльне спостережувальне дослідження проведено А. З. Вінаровим та співавт. Протягом 15 років вивчалась ефективність безперервного застосування екстракту Serenoa repens (препарат Простамол® Уно, виробник «Берлін-Хемі», Німеччина) дозуванням 320 мг/добу у 30 пацієнтів із ризиком прогресування та симптомами ДГПЗ. До дослідження були залучені чоловіки віком 45-60 років. Загалом протягом періоду

спостереження у жодного з пацієнтів не відзначалося погіршення суб'єктивної оцінки їхнього стану. Якість життя всіх учасників дослідження достовірно покращилась. У динаміці також достовірно підвищилися показники як максимальної, так і середньої швидкості потоку сечі, що є важливим об'єктивним критерієм ефективності досліджуваного препарату. На фоні терапії у пацієнтів вірогідно збільшився об'єм сечовипускання й зменшився об'єм залишкової сечі, що свідчить про покращення стану сечового міхура.

Одним із важливих критеріїв ефективності лікування хворих на ДГПЗ є динаміка розмірів простати. По завершенні дослідження у його учасників не спостерігалось достовірного збільшення залози. Цей факт дозволив авторам стверджувати, що застосування Serenoa repens запобігає прогресуванню ДГПЗ. Як ознаку відсутності прогресування дослідники розглядали стабільність концентрації ПСА, наголошуючи на тому, що терапія препаратом Простамол® Уно не впливає на істинний рівень ПСА. П'яти пацієнтам було виконано біопсію передміхурової залози у зв'язку з підвищенням рівня ПСА >4 нг/мл, але в жодного з них не було виявлено гістологічних ознак РП. На підставі отриманих результатів автори дійшли висновку, що застосування рослинного екстракту Serenoa repens у подовженому режимі є ефективним і безпечним методом профілактики прогресування ДГПЗ.

Отже, сьогодні існує доволі значна доказова база ефективності екстракту Serenoa repens у лікуванні ДГПЗ. Багатовекторний механізм дії цього фітопрепарату дає змогу впливати на різні ланки патогенезу ДГПЗ. Аналіз даних із літературних джерел свідчить, що експериментально та клінічно доведений ефект лікування, який визначається через 3 місяці від початку застосування екстракту Serenoa repens, стабільно зберігається впродовж безперервного багаторічного прийому препарату. На окрему увагу заслуговує сприятливий профіль безпеки — навіть тривале п'ятнадцятирічне застосування цього фітопрепарату не викликало в пацієнтів побічних ефектів.

З огляду на вищевикладене, екстракт Serenoa repens можна рекомендувати як альтернативу синтетичним інгібіторам 5 α -редуктази для лікування симптомів нижніх сечових шляхів, спричинених доброякісною гіперплазією передміхурової залози.

Підготувала **Марина Малей**



ДАЙДЖЕСТ

ОНКОЛОГІЯ

В Японії навчилися определять 13 видов рака по капле крови

Японская корпорация Toshiba разработала метод диагностики раковых заболеваний, позволяющий по анализу крови определить наличие этого заболевания с точностью до 99%. Об этом говорится в распространенном заявлении компании.

В основе нового способа диагностики — выявление типов и концентрации малых неcodирующих молекул РНК, которые выделяют в кровь раковые клетки. Для проведения анализа требуется всего одна капля крови и примерно 2 часа времени. Чтобы получить результат, компания создала портативное устройство со встроенным диагностическим чипом. Его рыночная цена составит порядка 180 долларов, что делает его доступным для широкого потребителя.

Тест позволяет определить наличие 13 видов рака, в том числе желудка, молочной железы, печени, пищевода, поджелудочной железы, кишечника, мочевого пузыря и пр. Он выявляет заболевание даже на самых ранних стадиях, отмечают в Toshiba. Компания рассчитывает, что через несколько лет после завершения цикла необходимых испытаний новый метод диагностики будет применяться повсеместно.

В Японии на фоне роста числа онкологических больных в последние годы активно изучаются новые методы борьбы с раком. В первую очередь они касаются совершенствования методов диа-

гностики, позволяющих выявить заболевание на ранней стадии. Постепенно для этого начинают все шире применяться искусственный интеллект. Метод Toshiba не является принципиально новым. Ряд японских компаний уже имели ранее опыт успешного выявления рака таким путем. Тем не менее Toshiba удалось добиться гораздо более высокой точности результатов и скорости осуществления анализа.

По статистике, жители Японии чаще всего оказываются подвержены раковым заболеваниям в возрасте 75 лет и старше. Среди лиц мужского пола наиболее распространен рак желудка, а женщины чаще страдают от рака молочной железы. Также в Японии распространены рак толстой кишки, легких и простаты. Наихудшая статистика по этим заболеваниям в префектуре Нагасаки (о. Кюсю), а вот жители южной Окинавы меньше всего подвержены им.

По материалам <https://www.rmj.ru>

Прием аспирина может сократить риск онкозаболеваний у пожилых пациентов

По данным группы исследователей, возглавляемой экспертами из Национального института онкологии в г. Роквилле (Мэриленд, США), у пожилых людей, принимающих небольшую дозу аспирина три и более раз в неделю, снижается риск смерти от любой причины, в том числе от онкозаболе-

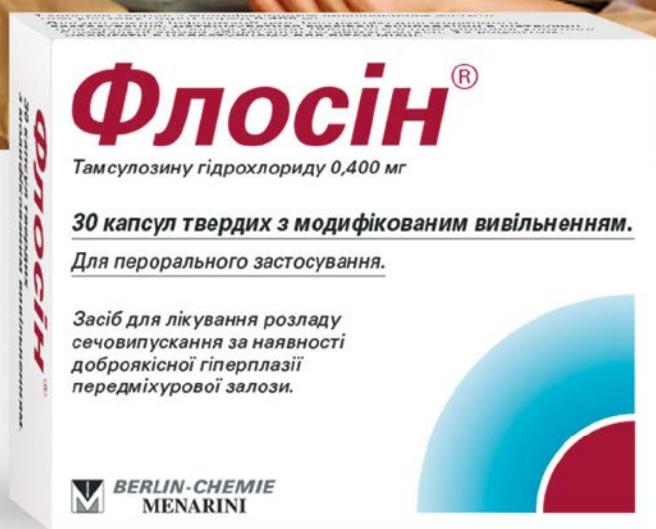
ваний. Результаты исследования опубликованы в JAMA Network Open.

Были проанализированы данные 146 152 человек 65 лет и старше из исследования по скринингу рака простаты, яичников, легких и колоректального рака. Средний период наблюдения составил 12,5 года (1 822 164 человеко-лет).

У участников исследования, принимавших аспирин 1-3 раза в месяц, снизился риск смерти от любой причины (относительный риск (ОР) 0,84) и от злокачественных новообразований (ОР=0,87). А еженедельный прием аспирина три или более раза сократил угрозу летальных исходов от любых причин (ОР=0,81), любого онкозаболевания (ОР=0,85), опухоли желудочно-кишечного тракта (ОР=0,75) и колоректального рака (ОР=0,71).

Использование аспирина три или более раз в неделю пожилыми людьми с индексом массы тела (ИМТ) 20-24,9 снижало угрозу смерти от любой причины (ОР=0,82) и от любой злокачественной опухоли (ОР=0,86). У участников с ИМТ 25-29,9 также было отмечено сокращение риска летальных исходов. Так, риск смерти от всех причин составил ОР=0,82, от любого онкозаболевания — ОР=0,86, от опухоли ЖКТ — ОР=0,72 и от колоректального рака — ОР=0,66.

По материалам <https://medvestnik.ru>



Флосін®

тамсулозину гідрохлорид 0,4 мг

Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози¹

- Швидкий початок дії²
- Уроселективний³: не викликає клінічно значущого зниження АТ¹
- Діє цілодобово¹



Простамол® УНО

густого спиртового екстракту із плодів пальми піллоподібної (Serenoa repens) 320 мг

Розлади сечовипускання при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії та хронічному простатиті по класифікації Alken⁴

- Гальмування росту тканин передміхурової залози⁴
- Зменшення розладів сечовипускання⁴
- Протизапальна дія⁴
- Не впливає на статеву функцію⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН® (FLOSIN®)¹

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули тверді з модифікованим вивільненням. **ПОКАЗАННЯ.** Лікування функціональних розладів з боку нижніх сечовивідних шляхів при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до діючої речовини, включаючи медикаментозно-індукований ангіонабряк, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; наявність в анамнезі ортостатичної гіпотензії; тяжка печінкова недостатність. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Одна капсула щодня, яку приймають після сніданку або першого вживання їжі за день. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** запаморочення, головний біль, неприємний смак, відчуття серцебиття, ортостатична гіпотензія; риніт; запор, діарея, нудота, блювання; висипання, свербіж, кропив'янка, ангіонабряк; розлади еякуляції, включаючи ретроградну еякуляцію і недостатність еякуляції, пріапізм; астенія та інші. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** За рецептом.

¹ За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН®, затвердженої наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, Р.П. № UA/8350/01/01.

Виробник ФЛОСІН® – Менаріні – Фон Хейден ГмБХ. Місцезнаходження. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097, Дрезден, Німеччина.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО (PROSTAMOL® UNO)⁴

ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Капсули м'які. **ПОКАЗАННЯ.** Розлади сечовипускання при доброякісній гіперплазії передміхурової залози I та II стадії та хронічному простатиті по класифікації Alken. **ПРОТИПОКАЗАННЯ.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших допоміжних речовин. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Застосовувати по 1 м'якій капсулі препарату Простамол® Уно щоденно в один і той же час. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ:** рідко – гастроінтестинальні розлади, включаючи відчуття дискомфорту з боку травного тракту, нудота, біль у шлунку; алергічні реакції, наприклад шкірні висипання або набряк шкіри та інше. **КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ.** Без рецепта.

⁴ За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Простамол® Уно, затвердженої наказом МОЗ України № 1664 від 12.09.2018, Р.П. № UA/10417/01/01.

Виробник ПРОСТАМОЛ® УНО – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінікер Бер 125, 12489, Берлін, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛОСІН®, затверджена наказом МОЗ України № 1635 від 07.09.2018, Р.П. № UA/8350/01/01. 2. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group//Urology. 1998. Jun; 51(6):892-900. 3. Lowe FC. Summary of Clinical Experiences With Tamsulosin for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Reviews in Urology. 2005;7(Suppl 4):S13-S21. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОСТАМОЛ® УНО, затверджена наказом МОЗ України № 1664 від 12.09.2018, Р.П. № UA/10417/01/01.

За додатковою інформацією щодо лікарських засобів звертатися до Представництва «Берлін-Хемі / А. Менаріні Україна ГмБХ». м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494 33 88. Факс: +38 (044) 494 33 89.

Інформація про лікарські засоби. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

UA_Pro_02-2019_V1_Press. Останній перегляд 07.05.2019.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**