

• **Новости**



Новая система доставки, основанная на применении живых микроорганизмов, в лечении заболеваний кишечника

Препараты факторов роста являются потенциальными терапевтическими агентами при различных воспалительных заболеваниях кишечника. Однако формы для перорального приема нестабильны, а при системном применении требуются высокие дозы препарата, повышающие риск побочных реакций. Новые системы доставки, основанные на применении живых микроорганизмов, могут помочь в устранении указанных проблем, хотя еще предстоит решить задачу контроля выработки гетерологичных белков микроорганизмами. Ученными из Великобритании и США предложено использовать бактерию *Bacteroides ovatus* – комменсала кишечника человека – в качестве такой системы доставки.

Генетически модифицированные бактерии смогут доставлять фактор роста кератиноцитов 2 (ФРК-2) непосредственно к поврежденным клеткам кишечника, но процесс этот запускается только под действием ксилана – сахара, который редко встречается в обычной пище.

Новый метод лечения путем применения генно-модифицированных микроорганизмов оказался эффективен в экспериментальных условиях. ФРК-2, доставляемый в кишечник при помощи *Bacteroides ovatus*, способствовал снижению потери массы тела, улучшению консистенции кала, уменьшению ректального кровотечения, ускорению заживления поврежденного эпителия, снижению воспаления, нейтрофильной инфильтрации и экспрессии провоспалительных цитокинов у мышей с колитом. Также данный метод позволял предупреждать развитие воспаления и повреждение эпителиального барьера кишечника.

Новая система доставки, основанная на использовании живых микроорганизмов, позволяет регулировать поступление действующего вещества путем приема определенных питательных веществ. Применение препаратов с такой системой доставки может быть целесообразным при различных заболеваниях кишечника.

Z.Z.R. Hamady et al., Gut. Published Online First: 7 September 2009



Сальмонеллез и кампилобактериоз повышают риск хронических воспалительных заболеваний кишечника

Различные бактерии-комменсалы и патогенные микроорганизмы могут вовлекаться в патогенез воспалительных заболеваний кишечника. У лиц, переболевших гастроэнтеритом, вызванным *Salmonella* spp. или *Campylobacter* spp., выше риск хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК), сообщают датские ученые.

Авторы исследования сравнили риск ХВЗК у 13 148 человек, перенесших сальмонеллезный/кампилобактериозный гастроэнтерит с 1991 по 2003 г., и 26 216 неболевших человек того же пола и возраста, которые вошли в контрольную группу. Средний период наблюдения составил 7,5 года (до 15 лет). За это время ХВЗК были вновь диагностированы у 107 человек из группы гастроэнтерита (1,2%) и 73 из контрольной группы (0,5%). Наиболее высокий риск заболеть ХВЗК отмечался в первый год после перенесенных инфекций. Риск сохранялся в течение 15 лет после перенесенной инфекции.

С учетом пола, возраста и сопутствующих заболеваний относительный риск (ОР) ХВЗК для лиц, перенесших гастроэнтерит, составил 2,9 на весь период наблюдения и 1,9 при исключении первого года после инфекций.

Для лиц, госпитализированных в течение 30 суток до или после инфекционного гастроэнтерита, ОР ХВЗК в течение всего периода наблюдения составил 5,6, тогда как у тех, кто не лечился в стационаре в указанные сроки, ОР был лишь 2,1. Если исключить первый год после инфекции, ОР для госпитализированных и негоспитализированных участников составлял 2,4 и 1,8 соответственно.

Таким образом, риск ХВЗК оставался повышенным в течение всех 15 лет периода наблюдения и практически не зависел от того, перенес больной сальмонеллез или кампилобактериоз и диагноз какого ХВЗК (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит) ему был установлен.

K.O. Gradel et al. Gastroenterology August 2009. Vol. 137. Issue 2. Pages 415-418



Эрадикация *H. pylori* предотвращает прогрессирование кишечной метаплазии при рефлюкс-эзофагите

Долговременное использование ингибиторов протонной помпы характерно для пациентов с рефлюкс-эзофагитом. Тайваньские ученые исследовали, остановит ли развитие предраковых изменений, таких как кишечная метаплазия и атрофия слизистой оболочки желудка, эрадикация *H. pylori* у пациентов с рефлюкс-эзофагитом, длительно применяющих эзомепразол.

В исследование были включены 325 пациентов, которых рандомизировали в три группы: инфицированных ($n=105$), которым запланирована эрадикация *H. pylori* при применении тройной терапии; инфицированных ($n=105$), которым не планировалась эрадикация; неинфицированных ($n=115$), составивших группу контроля. Все пациенты получали терапию эзомепразолом и при возможности переводились на терапию «по потребности».

В группе контроля не отмечалось предраковых изменений в период наблюдения. В группе инфицированных *H. pylori* пациентов, подвергшихся эрадикации, проявления атрофии слизистой оболочки желудка и кишечной метаплазии значительно уменьшились, а в группе инфицированных *H. pylori* без эрадикации – увеличились.

Кроме того, в группе инфицированных *H. pylori* пациентов, подвергшихся эрадикации, на втором году наблюдения чаще имел место регресс и реже развитие атрофии желудка и кишечной метаплазии, чем в группе инфицированных *H. pylori* без эрадикации.

Частота желудочной атрофии и кишечной метаплазии не отличалась в зависимости от того, получили ли пациенты непрерывную или по требованию терапию эзомепразолом.

Скрининг на *H. pylori* и его эрадикация у пациентов, долговременно принимающих эзомепразол в связи с рефлюкс-эзофагитом, необходимы, чтобы предотвратить возникновение, ограничить прогрессирование и способствовать регрессу таких предраковых изменений, как желудочная атрофия и кишечная метаплазия, заключают авторы.

Эрадикация *H. pylori* предотвращает прогрессирование кишечной метаплазии у пациентов с рефлюкс-эзофагитом, использующих ингибиторы протонной помпы.

H.-B. Yang et al. Am J Gastroenterol 2009; 104:1642-1649

Подготовил **Олег Мазуренко**

N. Vakil, Department of Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health

Эрадикация *H. pylori*: предпочитаете молодое вино или старое?

Лечение заболеваний, обусловленных инфекцией *Helicobacter pylori*, представляет проблему для многих клиницистов. За последние годы распространенность этих заболеваний в экономически развитых странах снизилась, но в то же время возникают трудности с эрадикацией возбудителя, вызванные увеличением числа резистентных штаммов *H. pylori*.

В недавних исследованиях (N. Vakil et al., 2007; F. Megraud, 2007) данный факт нашел подтверждение. Так, резистентность к кларитромицину чаще всего встречается в Северной Америке и в Южной Европе. Она отмечена приблизительно у 13% пациентов в США, а в отдельных регионах, например на Аляске, достигает 30% (W.M. Duck et al., 2004; M.G. Bruce et al., 2006). *Helicobacter Pylori* Antimicrobial Resistance Monitoring Program – проспективная многоцентровая программа, которая отслеживает распространенность антибиотикорезистентных штаммов *H. pylori* в США. Из 347 клинических изолятов *H. pylori*, полученных с декабря 1998 по декабрь 2002, 101 (29,1%) был резистентен к одному антимикробному средству, 17 (5%) – к двум или больше. Также 87 (25,1%) изолятов были резистентны к метронидазолу, 45 (12,9%) – к кларитромицину, 3 (0,9%) – к амоксициллину и ни один – к тетрациклину (W.M. Duck et al., 2004). В то же время в странах Скандинавии распространенность штаммов, резистентных к кларитромицину, низкая и составляет 1-3% (T.T. Koivisto et al., 2004; M.J. Janssen et al., 2006; A.M. Petersen et al., 2006). Наблюдаемые отличия, по-видимому, связаны с частотой, с которой кларитромицин или азитромицин применяют в данной популяции для лечения инфекций верхних дыхательных путей. В целом, частота резистентности к противомикробным средствам повышается при их необоснованном применении.

Доставка противомикробных средств к месту локализации *H. pylori*

Антибактериальные препараты, используемые для лечения заболеваний, вызываемых *H. pylori*, первоначально были созданы для терапии других инфекций. При их разработке не стояла задача достижения высоких концентраций препарата в слизи желудка. Поэтому в практике приходится прибегать к различным методам, позволяющим достичь успешной эрадикации. Среди них – применение комбинаций антимикробных средств с ингибиторами протонной помпы (ИПП) и использование нескольких антибактериальных средств одновременно.

Поддержание достаточных концентраций антибактериальных препаратов в желудочной слизи: приверженность, форма препарата и режимы дозирования

Основная проблема противомикробной терапии инфекций *H. pylori* – приверженность лечебному режиму. Побочные реакции и длительный курс лечения могут приводить к преждевременному прекращению терапии и возникновению резистентности *H. pylori* к противомикробным средствам. На приверженность может также повлиять сложность схемы лечения. Квадротерапия, которая требует приема антибактериальных препаратов четыре раза в день, может обусловить нарушение режима, поскольку ИПП необходимо применять только дважды в день (J. Cockburn et al., 1987).

Также могут возникнуть проблемы с последовательным назначением антибактериальных препаратов, речь о которых пойдет далее. Многие из проблем, обусловленных сложностью дозирования, могут быть решены путем создания специальных упаковок, которые содержат в одном блистере различные лекарственные средства, входящие в схему лечения на один день.

Желудочный pH, опорожнение желудка и другие физиологические переменные

Слой слизи в желудке – барьер, который ограничивает попадание антибактериальных препаратов к *H. pylori*. Мероприятия, направленные на уменьшение плотности и вязкости слоя слизи, были оценены в экспериментальных исследованиях. Использование средств,

подобных проназе, у животных привело к истончению слоя слизи, достаточному для улучшения доставки антибактериальных препаратов, однако не нашло клинического применения в настоящее время (P. Sherwood et al., 2002). Применение противомикробных средств совместно с ИПП – важнейшее положение основных схем эрадикационной терапии при инфекции *H. pylori*. Эти препараты (ИПП) уменьшают объем желудочного сока, что обуславливает повышение концентрации антибактериальных препаратов в нем. ИПП также уменьшают вязкость слоя желудочной слизи, улучшая его проницаемость для препаратов. Антибиотики могут быть нестойкими при низком pH, характерном для желудочного содержимого. Кларитромицин очень чувствителен к разрушающему действию желудочной кислоты и имеет период полураспада менее чем 1 ч при pH=2 (A. Goddard, 1998; P. Erah et al., 1997). Метронидазол стабилен в желудочном соке независимо от pH, его период полураспада – свыше 800 ч. Амоксициллин менее стабилен при низком pH, но его период полураспада все же составляет 15 ч при pH=2.

Концепция ключевого противомикробного средства

В схемах эрадикации *H. pylori* применяют три ключевых лекарственных средства: амоксициллин, кларитромицин и метронидазол (или тинидазол). Самые эффективные схемы лечения содержат один или более из этих препаратов. Комбинации, которые не содержат ни одно из этих средств, имеют ограниченную пользу и не должны применяться, за исключением тщательно продуманных клинических испытаний, нацеленных на проверку научных гипотез. Из указанных ключевых противомикробных средств, основным является амоксициллин, который наиболее широко используется в различных схемах, поскольку резистентность к этому препарату в клинической практике развивается очень редко. Гораздо более важно установить наличие резистентности к метронидазолу и кларитромицину, которая является частой причиной неудач в терапии.

Последовательная терапия и квадротерапия без применения препаратов висмута – специальные схемы, которые заслуживают дальнейшего изучения. Обе схемы далее подробно описаны в этой статье, в их состав входят три ключевых антимикробных средства, которые доступны в настоящее время. В одном из исследований последовательная терапия показала высокую эффективность в эрадикации кларитромицинрезистентных штаммов *H. pylori*, однако число больных с антибиотикорезистентными штаммами было незначительным (D. Vaira et al., 2007). В настоящее время необходимо больше данных об эффективности последовательной терапии в лечении больных с антибиотикорезистентными штаммами *H. pylori*.

Современные рекомендации по лечению инфекций, обусловленных *H. pylori*

Как Европейская группа по изучению *H. pylori*, так и Американская коллегия гастроэнтерологов рекомендуют тройную терапию с применением ИПП, амоксициллина и кларитромицина как схему первой линии в лечении инфекций, обусловленных *H. pylori* (Mastricht III Consensus Report, 2007; American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection, 2007). Квадротерапия (ИПП+ препарат висмута+ метронидазол+ тетрациклин) является альтернативной схемой первой линии.

Схемы первой линии

Традиционные режимы

Тройная терапия с применением ИПП. Комбинация ИПП с амоксициллином

и кларитромицином наиболее широко применяется в экономически развитых странах Запа- да (D.Y. Graham, Y. Yamaoka, 2007; J. Huang et al., 2003; H.Y. Chang et al., 2003; V.K. Sharma et al., 1999). В США отмечается постепенное снижение частоты эрадикации при применении этих схем. Исследования, проведенные в США несколько лет назад, продемонстрировали очень низкую частоту эрадикации *H. pylori*. Вероятно, что она будет снижаться и в дальнейшем. В одном из исследований (W.J. Bochenek et al., 2003) по результатам анализа в соответствии с намерением об участии в исследовании частота эрадикации составила 65% (ДИ=57-73%). В другом исследовании (N. Vakil et al., 2004) частота эрадикации по результатам анализа в соответствии с намерением об участии в исследовании составила 78% (ДИ=72-84%). Значительному числу пациентов, изначально получающих указанную схему, в дальнейшем требуется второй курс лечения по другой схеме из-за неудачи терапии. Поэтому важно провести обследование для установления факта эрадикации *H. pylori*, чтобы определить группу пациентов, которым требуется надлежащее лечение.

Квадротерапия. Квадротерапия (ИПП+препарат висмута+метронидазол+тетрациклин в течение 7-10 дней) очень эффективна в регионах с низкой резистентностью к метронидазолу и высокой к кларитромицину. Благодаря ее низкой стоимости это также схема выбора, когда стоимость лечения имеет преобладающее значение. По иронии, данный аспект преобладает в регионах с высокой резистентностью к метронидазолу. В крупном рандомизированном контролируемом исследовании QUADRATE сравнивали эффективность 7-дневной квадротерапии (ИПП+препарат висмута+метронидазол+тетрациклин) с таковой тройной терапии аналогичной по продолжительности. Частота эрадикации была сравнима – 78% при тройной и 82% при квадротерапии (P.H. Katelaris et al., 2002). В другом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в Испании, также продемонстрирована сходная частота эрадикации *H. pylori* по результатам 7-дневной тройной (с применением ИПП) и квадротерапии (X. Calvet et al., 2002).

Разработка препарата, содержащего в одной капсуле висмута бискальцитрат с метронидазолом и тетрациклином, делает квадротерапию более удобной для пациентов. Благодаря этому значительно снижается количество таблеток, которые нужно принять, и упрощается режим лечения. Потенциальное неудобство заключается в необходимости приема трех таблеток четыре раза в день и, кроме того, ИПП дважды в день. Результаты были многообещающими: по результатам анализа в соответствии с намерением об участии в исследовании, частота эрадикации по завершении 10-дневного курса составила 93% в Европе и 87,7% в США (L. Laine et al., 2003; C. O'Morain et al., 2003).

В проведенном в США исследовании были получены сравнимые результаты эффективности 10-дневной тройной терапии с применением ИПП, однако испытание было проведено в 1998 г. и данные успели устареть. В результате метаанализа, проведенного недавно, было идентифицировано только четыре исследования достаточного качества, позволяющих сравнить тройную и квадротерапию. Не было установлено статистически достоверной разницы между тройной (с применением ИПП) и квадротерапией (E. Gene et al., 2003).

Новые режимы первой линии

Последовательная терапия – новая концепция эрадикационной терапии. В этой схеме антибиотики назначаются не совместно, а последовательно. Курс лечения при назначении последовательной терапии делится на две фазы. В первые 5 дней пациент получает ИПП в стандартной дозе и амоксициллин (1 г) 2 раза в сутки, а следующие 5 дней – тройную терапию в составе ИПП, кларитромицина (500 мг) и тинидазола (500 мг) 2 раза в сутки. В недавно проведенном рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали последовательную и стандартную тройную терапию (D. Vaira et al., 2007). В исследовании приняли участие 300 больных с инфекцией *H. pylori*, которым назначали последовательную или тройную терапию. Последовательная терапия была статистически достоверно эффективнее у пациентов, у которых выделены кларитромицинрезистентные штаммы *H. pylori* (89% vs 29%; p=0,0034).

Результаты недавно проведенного метаанализа (N. Jafri et al., 2008), в котором изучали данные десяти рандомизированных

контролируемых исследований, показали, что частота успешной эрадикации в случае последовательной терапии составила 93,4% (95% ДИ=91,3-95,5), а при тройной терапии (с применением ИПП) – 76,9% (95% ДИ=71-82,8). Для данного метаанализа отмечена ангажированность, большинство рандомизированных контролируемых исследований, вошедших в него, были проведены в одной стране (Италии). Предварительные данные открытого исследования, проведенного в Испании, также свидетельствуют, что частота эрадикации в повседневной клинической практике может быть сравнима с таковой в итальянском исследовании (n=139; частота эрадикации 84,2%, 95% ДИ=77-90%) (J. Delgado et al., 2008). В недавно проведенном в Тайване исследовании по предварительным данным 129 пациентов частота эрадикации составила 89% (D. Wu et al., 2008).

Установлено, что последовательная терапия обладает высокой эффективностью при кларитромицинрезистентности *H. pylori*. В крупном рандомизированном исследовании частота эрадикации у больных с инфекцией, обусловленной кларитромицинрезистентными штаммами *H. pylori*, составила 89% при последовательной терапии по сравнению с 29% при тройной терапии, однако количество больных с резистентными штаммами было слишком маленьким, чтобы говорить об этом уверенно (D. Vaira et al., 2007). Механизмы, благодаря которым достигается превосходная частота эрадикации при последовательной терапии, неизвестны. Предполагают, что амоксициллин во время фазы начального лечения может «ослабить» клеточную стенку, способствуя повышению эффективности последующей терапии метронидазолом и кларитромицином (D. Vaira et al., 2007). Другой потенциальный механизм заключается в том, что микроорганизм подвергается влиянию всех ключевых антибиотиков, доступных в настоящее время. Применение всех ключевых антибиотиков вместе также является основой квадротерапии без применения препаратов висмута.

Квадротерапия без применения препаратов висмута (одновременная или совместная терапия). Эта схема квадротерапии первоначально создавалась с целью уменьшить продолжительность лечения при инфекции, обусловленной *H. pylori* (R.J. Saad et al., 2006). В исследованиях, проведенных в конце 1990-х в Европе и Японии, были получены результаты, свидетельствующие, что при коротком курсе (3-5 дней) лечения тремя антибиотиками и ИПП можно достичь приемлемой частоты эрадикации. В одном таком исследовании (G. Treiber et al., 2002), выполненном в 1997-1999 г., пациенты получали 5-дневную терапию тремя антибиотиками (амоксициллин, 1 г; кларитромицин, 250 мг; метронидазол, 400 мг) и ИПП два раза в день, частота эрадикации составила 89% (ДИ=82-96%). Сегодня отсутствуют результаты двойных слепых рандомизированных исследований, а большинство данных – десятилетней давности, когда распространенность кларитромицин- и метронидазолрезистентных штаммов значительно отличалась от теперешней. Например, по нашим данным, первичная кларитромицинрезистентность *H. pylori* в 1993 г. составляла только 4% и утроилась до 12,9% в 2002-м (W.M. Duck et al., 2004; N. Vakil et al., 1998). Недавно произошел ренессанс схем квадротерапии без применения препаратов висмута, получившей название одновременной или совместной терапии. Предварительные данные открытого сравнительного исследования, проводившегося на Тайване, свидетельствуют, что эффективность этой схемы аналогична таковой последовательной терапии (D. Wu et al., 2008). Поскольку отсутствуют современные данные об антибиотикорезистентности в популяциях западных стран, существует потребность в оценке ее в контролируемых исследованиях.

Терапия «спасения» после неудач применения схем первой линии

Левифлоксацин и рифабутин – альтернативные препараты для лечения пациентов после неудач применения стандартных схем. В недавних метаанализах изучали сравнительную эффективность квадротерапии с применением препаратов висмута (ИПП+препарат висмута+ метронидазол+тетрациклин) с тройной терапией, включающей левифлоксацин (левифлоксацин 500 мг/сут+амоксициллин 1 г дважды в день+ИПП дважды в день), у пациентов, у которых не удалось достичь эрадикации при применении стандартной тройной терапии (R.J. Saad et al., 2006; J.P. Gisbert et al., 2006).

Тройная терапия с применением левифлоксацина лучше переносилась, чем квадротерапия, и обладала сходной частотой эрадикации во всех исследованиях, несмотря на гетерогенность результатов (J.P. Gisbert et al., 2006). Однако резистентность к левифлоксацину уже достигла высокого уровня в некоторых регионах, поэтому эта схема терапии уже не может быть приемлемым режимом «спасения» в них. Тройная терапия с применением левифлоксацина является еще одной схемой, которая находится в опасности из-за развития антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Рифабутин – препарат, применяемый для лечения микобактериальных инфекций. В небольших исследованиях было показано, что он эффективен в эрадикации *H. pylori* после неудач применения традиционных схем терапии. В рандомизированном сравнительном исследовании эффективность тройной терапии с применением левифлоксацина у таких пациентов была выше, чем схемы с рифабутином (85% vs 45%). Для обоих режимов терапии характерна высокая частота побочных реакций: лейкопения (25%) при применении рифабутина и миалгия (30%) у получавших левифлоксацин (J.P. Gisbert et al., 2006).

Две предлагаемых стратегии для лечения инфекции, обусловленной *H. pylori*

Для клинициста принятие практического решения при выборе схемы терапии является нелегкой задачей в связи с изменениями характеристик *H. pylori*. На сегодня существует две основных стратегии терапии: 1-я – традиционные схемы и 2-я – новые схемы.

Традиционные схемы лечения

Традиционные схемы лечения основаны на доказательствах, и хотя частота эрадикации при применении отдельных схем неудовлетворительна, проведение обследования на инфицированность *H. pylori* и применение схем «спасения» после окончания курса терапии обычно позволяет добиться излечения. Во всем мире наиболее широко используется тройная терапия с применением ИПП. Практические схемы медикаментозного лечения пациентов, нашедшие отражение в современных руководствах, все еще эффективны, хотя

определенному количеству пациентов может потребоваться второй курс лечения. В исследовании, проведенном в Ирландии, 3280 пациентов получили тройную терапию с применением ИПП, которая была эффективна у 2530 (77%) больных. Квадротерапия с применением препаратов висмута или другая схема тройной терапии привела к эрадикации в 56% из 270 неудач после терапии первой линии. Последующие попытки эрадикации при применении схем с рифабутином (n=34) и фуразолидоном (n=10) были успешны у 38 и 60% пациентов соответственно. Результаты этого исследования свидетельствуют, что успешного излечения большинства пациентов можно достичь при применении традиционных схем лечения. Таким образом, традиционные схемы лечения пациентов все еще эффективны при условии проведения после окончания курса терапии обследования на наличие инфицированности *H. pylori* и при необходимости повторных курсов.

Потенциальные альтернативные стратегии

Высокая частота эрадикации, наблюдаемая в исследованиях с последовательной терапией, позволяет говорить о возможности применения последовательной терапии как терапии первой линии (N. Vakil, D. Vaira, 2008). Однако в наших знаниях об этих схемах есть ряд пробелов. Например, у нас нет данных о ее эффективности у большого числа пациентов с кларитромицинрезистентными штаммами *H. pylori*. Мы не знаем, будет ли практической проблемой приверженность терапии из-за различных режимов лечения (две 5-дневных фазы). Наконец, у нас нет данных об эффективности этих схем в различных регионах мира. Кроме того, мы не уверены, что делать с пациентами, у которых последовательная терапия потерпела неудачу.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что клиницистам необходимо тщательно подходить к выбору доступных в настоящее время схем лечения при инфекциях, обусловленных *H. pylori*.

Статья напечатана в сокращении.

Am J Gastroenterol 2009; 104:26-30.

Перевод с англ. **Олега Мазуренко**

37

ПИЛОБАКТ НЕО

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ

АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВОЙ ЛИНИИ



Омепразол 20 мг 2 раза в день
Кларитромицин 500 мг 2 раза в день
Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день
Курс лечения 7-14 дней*

*Маастрихтский консенсус 3-2005

RANBAXY

Представительство: 02140, г. Киев, ул. Гришка, 3-А; тел.: (044) 492-82-18; факс: 492-82-19.
www.ranbaxy.com.ua; www.ranbaxyfordoctors.com

P. c. UA01300101 11.12.2003