

МЕДЛЕННОДЕЙСТВУЮЩИЕ АНТИАРТРОЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА

В статье рассматриваются эпидемиологические и патогенетические аспекты остеоартрита, а также современные подходы к лечению заболевания, и прежде всего применение медленнодействующих антиартрозных препаратов, хондроитина сульфата, глюкозамина и их комбинации. Представлены результаты исследований последних лет, в которых изучалось влияние вышеуказанных препаратов на симптомы, прогрессирование остеоартрита, а также некоторые плейотропные эффекты комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина.

Ключевые слова: остеоартрит, хондроитин сульфат, глюкозамин, Терафлекс.

M.S. SVETLOVA, MD, Prof., Petrozavodsk State University (PetrGU), Petrozavodsk
SLOW-ACTING ANTI-ARTHRITIS MEDICATIONS FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

The article tells about the epidemiological and pathogenetic aspects of osteoarthritis, current treatment approaches, primarily highlighting the slow-acting anti-arthritis medications, chondroitin sulphate, glucosamine and their combinations. There are results of recent trials which studied the effect of the above mentioned medications on the symptoms and progression of osteoarthritis, as well as several pleiotropic effects of the combination of chondroitin sulfate and glucosamine.

Keywords: osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine, Theraflex.

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространенных заболеваний суставов. Согласно статистическим данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, число больных ОА в России с 2000 по 2010 г. возросло с 1 587 400 до 3 700 000 человек [1]. По данным анкетирования 1 912 специалистов (терапевты, ревматологи, неврологи и хирурги) районных поликлиник 25 городов РФ, в среднем они консультируют от 2 до 5 пациентов с ОА в день. 73% врачей указали, что самой частой локализацией ОА являются коленные суставы (КС). Поражение КС вызывает боль, ограничение подвижности в пораженных суставах, снижая качество жизни больного, что, в свою очередь, ведет к повышению социальной и экономической нагрузки. Полагают, что в связи с увеличением средней продолжительности жизни к 2020 г. ОА станет четвертой по частоте причиной инвалидности [2].

Патогенетически при ОА отмечается уменьшение размера молекул протеогликанов (ПГ), что позволяет им свободно выходить из матрикса хряща. Измененные ПГ способны абсорбировать воду, но не удерживать. Избыточная вода абсорбируется коллагеном [3, 4]. Это приводит к разволокнению и расщеплению матрикса, изменению в нем процессов диффузии метаболитов, дегидратации, дезорганизации и разрыву коллагеновых волокон. При повреждении хондроцитов вырабатывается несвойственный нормальной хрящевой ткани короткий коллаген, не образующий фибрилл и низкомолекулярные мелкие ПГ, неспособные формировать агрегаты с гиалуроновой кислотой. Эти механизмы снижают амортизационные свойства хряща [3].

Синовит при ОА (имеет место на всех, даже самых ранних стадиях ОА) усиливает процесс деструкции хряща

за счет активации медиаторов воспаления: ИЛ-1, фактора некроза опухоли, колониестимулирующих факторов, субстанции Р, простагландинов, активаторов плазминогена и плазмина, металлопротеиназ, супероксидных радикалов и др. Однако главная роль отводится активации литических ферментов, которые усиливают катаболические процессы в суставе [5].

В связи с вышеизложенным задачи лечения ОА сводятся к уменьшению выраженности болевого синдрома, улучшению функциональной способности пораженных суставов, замедлению структурных изменений в хряще и субхондральной кости, улучшению качества жизни больного [6].

Задачи лечения ОА сводятся к уменьшению выраженности болевого синдрома, улучшению функциональной способности пораженных суставов, замедлению структурных изменений в хряще и субхондральной кости, улучшению качества жизни больного

В настоящее время препараты для лечения ОА можно разделить на две группы:

- 1) симптом-модифицирующие (действуют быстро, уменьшают боль, воспаление), к ним принято относить нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетомол, опиоидные анальгетики, глюкокортикоиды для внутрисуставного введения;
- 2) структурно-модифицирующие (действуют медленно, эффект сохраняется длительное время), прежде всего это хондроитина сульфат (ХС), глюкозамин (ГА), неомыляемые соединения авокадо и сои и диацереин.

В проведенных исследованиях последних лет было показано, что препараты данной группы не только уменьшают выраженность симптомов ОА, но и сдерживают его прогрессирование. Препараты второй группы более безопасны в плане развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, особенно это важно для больных, страдающих ОА и имеющих коморбидный фон, а таких большинство среди пациентов с данной патологией.

В проведенных исследованиях последних лет было показано, что структурно-модифицирующие препараты не только уменьшают выраженность симптомов остеоартроза, но и сдерживают его прогрессирование

Наиболее изучены при ОА эффекты ХС, ГА и их комбинации. В последние годы были проведены исследования, посвященные изучению влияния вышеуказанных препаратов как на симптомы ОА, так и на патогенетические механизмы развития заболевания.

Так, В. Zegels и соавт. оценили эффективность ХС в лечении ОА коленных суставов, а также сравнили влияние на выраженность боли в суставах различных режимов назначения ХС (результаты представлены в 2012 г.). В исследование вошли 353 пациента с гонартрозом. Все больные были разделены на 3 группы: пациенты 1-й группы принимали ХС в течение 6 мес. по 1 200 мг/сут однократно, 2-й – по 400 мг ХС 3 р/сут, контрольная группа получала плацебо. В динамике оценивали выраженность симптомов ОА по альго-функциональному индексу Лекена. Через 6 мес. наблюдения авторы сделали вывод о более высокой эффективности ХС по сравнению с плацебо (индекс Лекена снизился в 1-й и 2-й группах с 11,9 и 11,2 до 7,8 и 7,5 балла соответственно, а в контрольной группе – с 11,2 до 9,7 балла, $p = 0,0001$). Оба режима назначения ХС были одинаково эффективны [7].

Интересные данные были представлены в 2013 г. J. Martel-Pelletier и соавт. В проведенное ими исследование вошли 600 больных ОА коленных суставов. Пациенты были разделены на две группы. 300 больных 1-й группы получали либо только НПВП, либо НПВП в сочетании с ГА/ХС или комбинацией ХС и ГА. 2-я группа лечилась ХС/ГА или комбинацией ХС и ГА, часть больных 2-й группы не получала никакого лечения по поводу ОА. Исследователи оценили динамику симптомов ОА на протяжении двух лет наблюдения, а также рентгенологическое прогрессирование заболевания и объем суставного хряща с помощью МРТ. В данном исследовании ХС, ГА, их комбинация не только не уступали НПВП по влиянию на боль, скованность, нарушение функции в суставах, но и продемонстрировали структурно-модифицирующий эффект. Как через год, так и через два года наблюдения авторы констатировали более медленные темпы снижения рентген-суставной щели ($p = 0,02$ и $p = 0,06$ через год и два года соответственно) в группах, принимавших ХС или ГА либо комбинацию ХС и ГА по

сравнению с группой НПВП и группой без лечения. Через два года наблюдения объем суставного хряща по данным МРТ был достоверно больше в группах ХС, ГА и комбинации ХС и ГА ($p = 0,06$) [8].

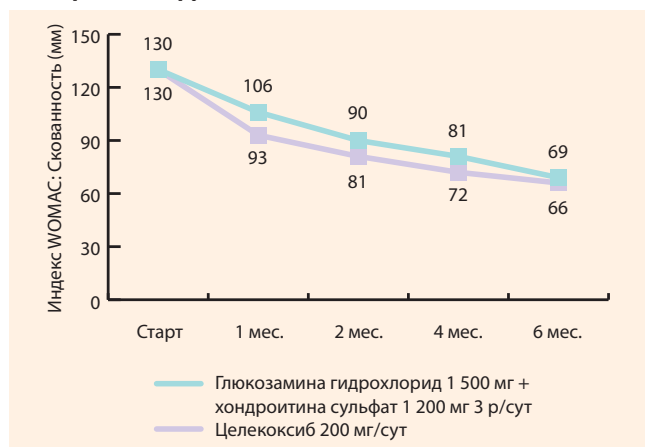
Исследования последних лет продемонстрировали сопоставимую с НПВП и даже более выраженную противовоспалительную активность ГА и ХС. Изучены многочисленные патогенетические эффекты этих веществ при ОА. Показано, что ХС, а также комбинация ХС и ГА более активно снижают уровень сосудистого эндотелиального фактора роста, продукцию синовиоцитами тромбоспондина-1, секрецию фосфолипазы-2, повышают продукцию гиалуроновой кислоты, ингибируют синтез синовиоцитами, клетками субхондральной кости провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ, которые играют важную роль в развитии и прогрессировании ОА [9, 10].

Эффективность комбинации ХС и ГА в сравнении с НПВП оценили М. Hochberg и соавт. Данные многоцентрового рандомизированного исследования были представлены на конгрессе Международного Общества по Изучению Остеоартроза (OARSI) в апреле 2014 г. в Париже. В исследовании приняли участие 42 европейских центра в Испании, Франции, Польше, Германии, рандомизированы 606 пациентов с симптомным ОА, с сильной болью в коленных суставах. 1-я группа больных получала комбинацию ХС и ГА гидрохлорида (ГАГ) (1 200 мг ХС и 1 500 мг ГАГ три раза в сутки), 2-я – 200 мг целекоксиба в сутки. За пациентами обеих групп наблюдали на протяжении 6 месяцев, оценивали выраженность боли в коленных суставах с помощью индекса WOMAC. Через 4 мес. был несколько более эффективным целекоксиб, однако через 6 мес. лечения различия в значениях индекса WOMAC отсутствовали в группах больных, получавших комбинацию ГАГ/ХС или целекоксиб (рис. 1, 2). Авторы сделали вывод о равноценной эффективности при ОА коленных суставов вышеуказанных лекарственных препаратов [11].

Показано, что хондроитина сульфат, а также комбинация ХС и глюкозамина, более активно снижают уровень сосудистого эндотелиального фактора роста, продукцию синовиоцитами тромбоспондина-1, секрецию фосфолипазы-2, повышают продукцию гиалуроновой кислоты, ингибируют синтез синовиоцитами клетками субхондральной кости провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ, которые играют важную роль в развитии и прогрессировании ОА

М. Fransen и соавт. в 2014 г. представили данные двухлетнего двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором больные ОА коленного сустава были разделены на четыре группы, получавшие соответственно либо только ХС, либо только ГА, либо комбинацию ХС и ГА. Группа сравнения получала

Рисунок 1. Уменьшение скованности на фоне терапии в группе больных, получавших комбинацию ХС и ГА, и в контрольной группе



плацебо. Авторы оценили не только влияние лечения на симптомы ОА, но и болезнь-модифицирующий эффект различных видов терапии (оценивали темпы сужения рентгенсуставной щели). В результате было показано, что комбинация ХС и ГА обладала наиболее выраженными обезболивающими свойствами, и только она достоверно замедлила темпы сужения рентген-суставной щели через 2 года наблюдения [12].

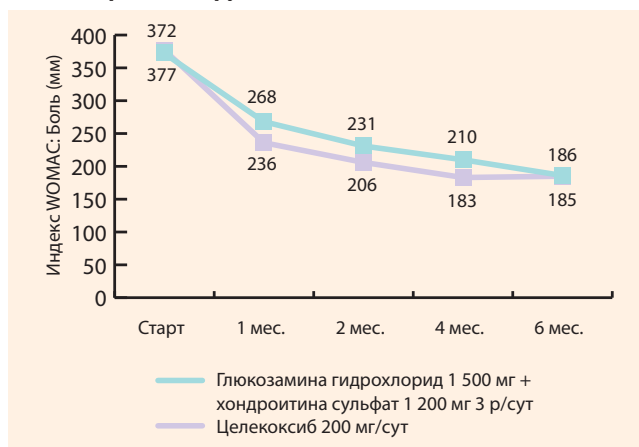
Интересные данные в последние годы были получены не только о влиянии комбинации ХС и ГА на симптомы и течение ОА при отсутствии с их стороны неблагоприятного влияния на органы, в связи с чем эти препараты в настоящее время рекомендуются в качестве стартовой терапии ОА у больных с коморбидностью [13], но и о их дополнительных благоприятных воздействиях на патологические процессы в суставе при ОА и в организме человека в целом.

При длительном применении ХС и ГА достоверно снижается смертность от колоректального рака, рака легких, отмечается снижение смертности в целом

При ОА провоспалительные цитокины способствуют образованию новых капилляров – ангиогенезу. При ангиогенезе в очагах хронического воспаления эндотелиоциты активно делятся. Пролиферирующий эндотелий намного более проницаем для плазмы, чем зрелый. Это может вызвать более активный выход плазмы в ткани в условиях воспаления. Исследования последних лет показали, что ХС препятствует ангиогенезу – важнейшему фактору развития ОА. ХС предотвращает регулируемую ИЛ-1, отрицательную регуляцию ингибитора развития сосудов и тромбоспондина-1, белка, ингибирующего ангиогенез [14].

Не так давно появились данные о влиянии комбинации ГА и ХС на процессы воспаления и оксидативный

Рисунок 2. Динамика выраженности боли на фоне терапии в группе больных, получавших комбинацию ХС и ГА, и в контрольной группе



стресс в организме человека в целом. Авторами исследований было показано, что при длительном применении ХС и ГА достоверно снижается смертность от колоректального рака [15], рака легких [15], отмечается снижение смертности в целом [16]. ХС в комбинации с ГА за счет подавления активности провоспалительных цитокинов, простагландина Е2 и циклооксигеназы-2 снижают активность системного воспаления, оксидативного стресса (блокада мутаций на генном уровне, выработки С-реактивного протеина, интерлейкина-6, простагландина Е-М и других маркеров оксидативного стресса), уменьшают риск развития неопроцессов в организме человека [17].

Итак, ХС, ГА и их комбинация:

- снижают синтез в тканях сустава провоспалительных медиаторов,
- снижают концентрацию в тканях сустава ИЛ-1β,
- снижают концентрацию в тканях сустава ИЛ-6,
- снижают экспрессию гена и синтез в тканях сустава синтетазы нитрита азота,
- подавляют синтез простагландина Е2,
- подавляют экспрессию металлопротеаз (МПП 3),
- снижают активизацию фактора Nkr β,
- оказывают антиоксидантный эффект.

Среди препаратов, представляющих собой комбинацию ХС и ГА, а именно комбинация, как доказано, является более активной при ОА, наиболее изучен препарат Терафлекс (Т). Препарат имеет достаточную доказательную базу эффективности при ОА. Нами накоплен большой опыт применения Т в лечении ОА различных локализаций. В проведенном нами исследовании по изучению применения Т при ОА коленных суставов 104 пациента принимали Т на протяжении 3 лет (наиболее длительное наблюдение), больные контрольной группы лечились только НПВП при обострениях заболевания.

Были сделаны выводы, что назначенная на ранних стадиях ОА коленных суставов терапия Т (повторные курсы на протяжении 3 лет) оказывает положительное

ТЕРАФЛЕКС®



Терафлекс Адванс – уверенный старт курсового лечения остеоартроза¹.
Терафлекс в 2 раза уменьшает потребность в НПВС, сохраняя структуру хряща².

ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС:

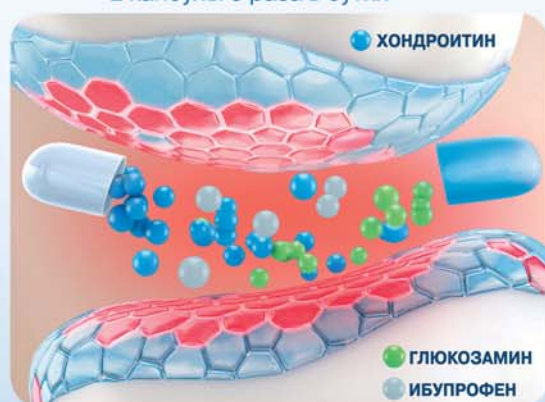
- Хондропротективное действие и уменьшение боли с первых дней терапии^{3,4}
- Увеличение приверженности пациентов терапии³



Терафлекс® Адванс 2 капсулы содержат:

- глюкозамина сульфат – 500 мг
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг
- ибупрофен – 200 мг

20 дней
2 капсулы 3 раза в сутки*



ТЕРАФЛЕКС®:

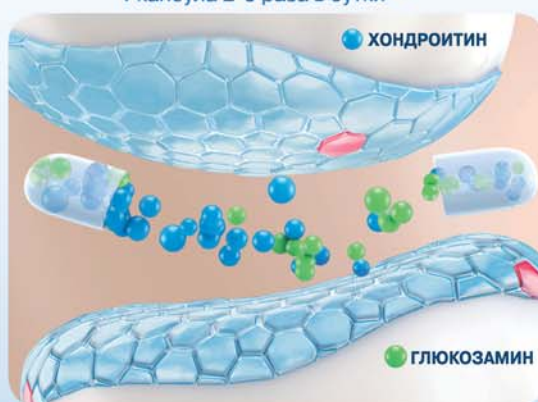
- Комбинация доказано эффективных суточных доз глюкозамина и хондроитина⁵
- Замедление прогрессирования остеоартроза⁵
- Сокращение приема НПВС⁶



Терафлекс® 1 капсула содержит:

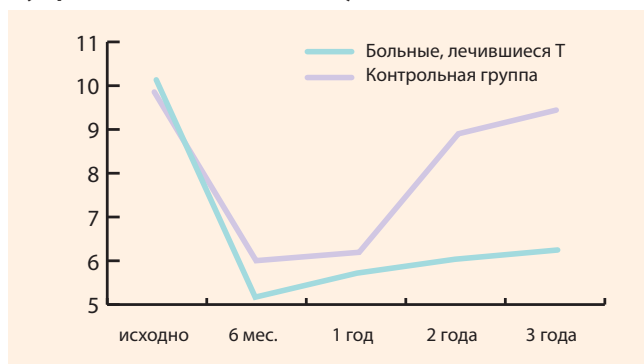
- глюкозамина гидрохлорид – 500 мг
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг

90 дней
1 капсула 2-3 раза в сутки**



* Согласно действующей ИМП препарата Терафлекс Адванс по состоянию на август 2016 года. ** Согласно действующей ИМП препарата Терафлекс по состоянию на август 2016 года. Краткая инструкция по применению препарата Терафлекс® Адванс. Состав: 1 капсула содержит действующие вещества: глюкозамина сульфат 250 мг, хондроитина сульфат натрия 200 мг, ибупрофен 100 мг. Показания к применению: остеоартроз крупных суставов, остеохондроз позвоночника, сопровождающийся умеренным болевым синдромом. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата, к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе. Эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, болезнь Крона, язвенный колит). Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух. Подтвержденная гиперкалиемия. Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы. Желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. Тяжелая почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек. Тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени. Тяжелая сердечная недостаточность, период после проведения аортокоронарного шунтирования. Беременность, период лактации. Детский возраст до 18 лет. Побочное действие: При применении препарата Терафлекс® Адванс возможны: тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции; эти реакции исчезают после отмены препарата. Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с присутствующим в препарате ибупрофеном. Способ применения и дозы: Взрослым применять по 2 капсулы 3 раза в сутки после еды. Длительность приема без консультации врача не должна превышать 3 недели. Дальнейшее применение препарата следует согласовывать с врачом. Подробная информация в полной инструкции по применению. Краткая инструкция по применению препарата Терафлекс®. Состав: 1 капсула содержит действующие вещества: глюкозамина гидрохлорид 500 мг, хондроитина сульфат натрия 400 мг. Показания к применению: дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I-III стадии, остеохондроз. Противопоказания: гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. Способ применения и дозы: Взрослым и детям старше 15 лет первые три недели назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки; в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, заливая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет от 3 до 6 месяцев. Побочное действие: Терафлекс® хорошо переносится. Возможны нарушения функции со стороны ЖКТ (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции. Терафлекс Адванс способствует выраженному снижению болевого синдрома у больных, страдающих остеоартрозом коленных суставов. Эффективность препарата Терафлекс Адванс: результаты нового мультицентрового исследования. - Поворозник В.В., Григорьева Н.В., Гриценко Г.Н., Орлик Т.В., Дзюрович Н.И. и др., Газета «Новости медицины и фармации» 20 (346) 2010. 2. Адаптировано из Консенсуса экспертов Российской Федерации «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике, М., 2015-31с. 3. Зюнова Е.В., Глюкозамин и хондроитина сульфат в терапии остеоартроза, Эффективная фармакотерапия, Ревматология, травматология и ортопедия № 2 (52) | 2013. 4. Инструкция по применению препарата Терафлекс. 5. Лыгина Е.В., Мирошник С.В., Якушин С.С., Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника, РМЖ, Неврология и психиатрия, №10, 2014. 6. Инструкция по применению препарата Терафлекс. 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс 8 (495) 231-12-02.

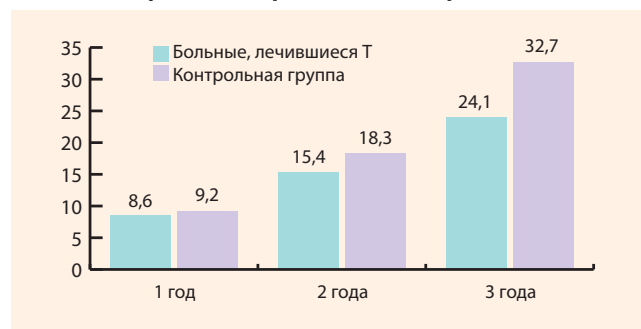
Рисунок 3. Динамика Функционального Индекса Лекена в группе больных, лечившихся Т, и в контроле, $p < 0,05$ (через 2 и 3 года наблюдения)



влияние на выраженность симптомов заболевания, что позволяет пациентам восстановить привычную подвижность суставов, вернуться к обычному образу жизни (рис. 3). Эффект терапии сохраняется во все сроки наблюдения за больными (процент положительных результатов – 96,8; 95,7; 93,5; 89,7% – через 6 мес., 1, 2 и 3 года лечения соответственно). Повторные курсы Т оказывают сдерживающее влияние на процессы деградации суставного хряща, сужение суставной щели, прогрессирование остеофитоза; снижается частота выявления синовита

($p < 0,05$) (по данным артрозонографии). Терапия Т сдерживает темпы рентгенологического прогрессирования ОА коленных суставов (через 3 года лечения прогрессирование на ≥ 1 стадию констатировано у 24,1% пациентов, лечившихся Т, и у 32,7% пациентов контрольной группы ($p < 0,05$) (рис. 4). Длительная терапия Т улучшает качество жизни больных ОА [18].

Рисунок 4. Рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов на фоне лечения Т, $p < 0,05$



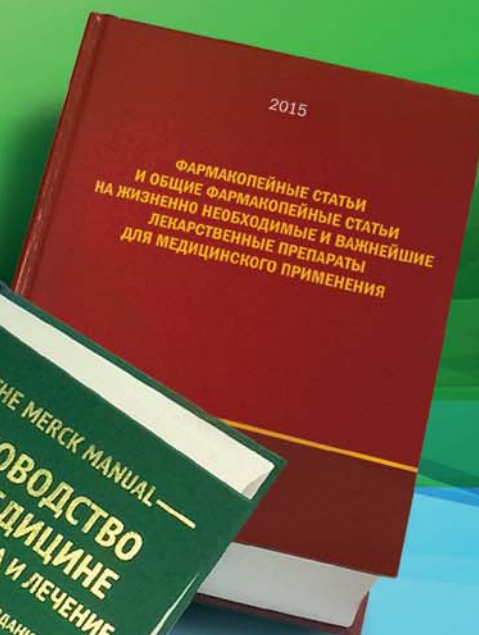
Таким образом, медленнодействующие антиартрозные препараты (Терафлекс) целесообразно использовать в комплексной терапии больного ОА. Они эффективны, безопасны, что немаловажно в лечении хронического заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

- Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. Научно-практическая ревматология, 2012 3: 10-12.
- Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., Алексеева Л.И. Остеоартроз в амбулаторной практике. Современная ревматология, 2012, 4: 66-70.
- Цурко В.В., Хитров Н.А. Остеоартроз: патогенез, клиника, лечение. Лечащий врач, 2000, 9: 23-28.
- Насонов Е.Л. Современные направления терапии остеоартроза. Consilium Medicum, 2001, 9: 408-415.
- Митрофанов В.А., Жаденов И.И., Пучиньян Д.М. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная терапия. Саратовский научно-медицинский журнал, 2008, 2: 23-31.
- Чичасова Н.В. Лечение боли у больных остеоартрозом различной локализации. Лечащий врач, 2014, 7: 44-50.
- Zegels B., Crozes P., Reginster J.Y. Equivalence of single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double-blind placebo controlled study. *Osteoarthritis and cartilage*, 2012, 21: 22-27.
- Martel-Pelletier J, Roubille C, Raynaud J-P. The long-term effects of SYSADOA treatment on knee osteoarthritis symptoms and progression of structural changes: participants from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Osteoarthritis and cartilage*, 2013, 21: 63-72.
- Martel-Pelletier J, Mineau F, Montell E et al. Effect of chondroitin sulfate on the factors involved in synovial inflammation. *Osteoarthritis and cartilage*, 2012, 21: 254-266.
- Wu W, Pasierb M. Physiological concentrations of glucosamine sulfate and glucosamine HCL can downregulate IL-1, kinins and MMPs in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis and cartilage*, 2012, 21: 254-266.
- Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J et al. Randomized, double-blind, multicenter, non inferiority clinical trial with combined glucosamine and chondroitin sulfate vs celecoxib for painful knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 2014, 20: 7-56.
- Fransen M. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*, 2013, 20: 3954. Published Online First 6 January 2014.
- Наумов А.В., Алексеева Л.И., Верткин А.Л. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. Москва, 2015.
- Lambert C. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Research & Therapy*, 2012, 14: R58.
- Salta JA. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2009, 18: 1419-1428.
- Bell GA. *Eur Epidemiol*, 2012, 27: 593-603.
- Navarro SL. *PLoS One*, 2015, 26: 45-49.
- Светлова М.С. Остеоартроз коленного сустава: диагностика и структурно-модифицирующая терапия Терафлексом. РМЖ, 2011, 19(19): 1959-1964.

УНИКАЛЬНЫЕ ПЕРЕВОДНЫЕ ИЗДАНИЯ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ



Единственный
в России официальный
перевод Европейской
Фармакопеи

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФАРМАКОПЕЯ

издание 8
в ЧЕТЫРЕХ ТОМАХ

Полный перевод на русский язык
Европейской Фармакопеи 8.0,
включая Приложения 8.1-8.3.

Перевод и издание
осуществлены ООО «ГРУППА
РЕМЕДИУМ» в соответствии
с двусторонним соглашением
с Европейским директором
по контролю лекарственных
средств и медицинской помощи
Совета Европы.

The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

ДЕВЯТНАДЦАТОЕ ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное
мировое руководство по
клинической медицине. Переводное
издание-справочник содержит
информацию по всем разделам
медицины, включая необходимые
для практикующего врача знания
о диагностике и подходах к лечению
заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ПО МАТЕРИАЛАМ ФАРМАКОПЕИ США –
НАЦИОНАЛЬНОГО ФОРМУЛЯРА
[USP38-NF33]

Впервые!

В соответствии с Перечнем
жизненно необходимых
и важнейших лекарственных
препаратов для медицинского
применения, вступившим в силу
1 марта 2015 г.



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

www.remidium.ru

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remidium@remidium.ru