

ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

В публикации рассматриваются вопросы современной фармакотерапии обострений хронической обструктивной болезни легких. Представлены критерии обострения, объем рекомендуемых исследований, показания к госпитализации, подходы к лечению, подробно рассмотрены режимы антимикробной терапии с учетом вероятных возбудителей обострения в зависимости от тяжести течения ХОБЛ.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, фармакотерапия, антимикробные препараты.

A.A. ZAITSEV, MD, Burdenko General Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of the RF
THERAPY FOR EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The article focuses on the current pharmacotherapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The author describes the exacerbation criteria, the amount of recommended examinations, indications for hospitalization, treatment approaches; antimicrobial therapy regimens determined by the type of the potential pathogen and depending on the severity of COPD are highlighted.

Keywords: exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, pharmacotherapy, antimicrobials.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время является одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Высокий интерес к данному заболеванию обусловлен высокой распространенностью, достигающей среди взрослого населения развитых стран 20% и более [1–3]. Кроме того, по данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ является третьей причиной смертности в мире (среди населения стран со средним и высоким уровнем дохода), и ежегодно от данного заболевания умирает более 3 млн человек [4]. В данном контексте наиболее показательным является исследование, продемонстрировавшее, что в США ежедневно умирает 377 пациентов с ХОБЛ, причем летальность превышает таковую от инфаркта миокарда [5]. Согласно прогнозам, к 2020 г. общемировая распространенность ХОБЛ переместится с 12-го места на 5-е, а смертность от этого заболевания к 2030 г. удвоится [5]. По официальной статистике Министерства здравоохранения, в России около 3 млн больных ХОБЛ, однако данные отдельных эпидемиологических исследований свидетельствуют о широкой распространенности данного заболевания, и рядом авторов утверждается, что реальное число больных достигает 16 млн человек [3, 7].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ХОБЛ – заболевание, характеризующееся персистирующим нарушением вентиляционной функции по обструктивному типу, частично обратимому, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом на действие патогенных частиц или газов [1, 3]. Диагноз ХОБЛ следует заподозрить у всех пациентов в возрасте, как правило, старше 40 лет с одышкой, хроническим кашлем и/или избыточ-

ной продукцией мокроты, и/или имеющих в анамнезе факторы риска развития этого заболевания, а также стойкие нарушения бронхиальной проходимости (пост-бронходилатационный ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70%), регистрируемые при исследовании функции внешнего дыхания [1].

Под *обострением ХОБЛ* понимают ухудшение в состоянии пациента, возникающее остро, сопровождающееся усилением кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и/или изменением ее цвета, появлением/нарастанием одышки, которое выходит за рамки ежедневных колебаний и является основанием для модификации терапии [1, 3]. Частота обострений заболевания является важным параметром, который определяет темпы прогрессирования бронхиальной обструкции, качество жизни больных и является независимым фактором риска смертности больных ХОБЛ. Так, в исследовании *Soler-Cataluña J. et al. 2005* [8] было показано, что важнейшим прогностическим фактором, коррелирующим со смертностью, у пациентов с ХОБЛ является частота обострений. Авторы продемонстрировали, что наибольший риск летального исхода наблюдался у пациентов, переносящих 3 и более обострений в течение года. В другом исследовании было показано, что увеличение частоты обострений тесно связано с более быстрым темпом снижения ОФВ₁ [9].

ЭТИОЛОГИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

В патогенезе обострений ХОБЛ выделяют инфекционные и неинфекционные факторы. В числе неинфекционных факторов, приводящих к обострению ХОБЛ, на первое место, очевидно, можно поставить пренебрежение врачебными предписаниями (низкая комплаентность пациентов). В ряде случаев обострение вызывает нахождение в районах с загрязнением воздуха (промышленные объекты, задымление и пр.), декомпенсации сопутствующих заболеваний внутренних органов, ятрогении

(неадекватное использование седативных препаратов, β -блокаторов), травмы грудной клетки. Достаточно частой причиной обострения является тромбоэмболия ветвей легочной артерии.

Однако подавляющее число обострений ХОБЛ (75–80%) имеют инфекционную природу, из них порядка 50% вызывают бактериальные патогены и 30% вирусы. Среди них доминирующее значение имеют бактериальные возбудители – *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* [10]. Реже при обострении ХОБЛ встречаются следующие микроорганизмы – *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Частота обнаружения *Mycoplasma* и *Chlamidophila pneumoniae* у больных, переносящих обострение ХОБЛ, составляет порядка 5% [11]. В 30% случаев обострение ХОБЛ ассоциировано с вирусной инфекцией (вирусы гриппа, коронарновирусы, риновирусы и пр.) [12].

Результаты исследований свидетельствуют, что степень тяжести ХОБЛ коррелирует с типом возбудителя [13]. Так, у пациентов с легкой ХОБЛ обострение чаще всего обусловлено *S. pneumoniae*, по мере прогрессирования болезни (снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду – ОФВ₁, частые обострения) выявляют *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* (рис. 1).

Факторами риска синегнойной инфекции являются: выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ₁ < 30%); бронхоэктатическая болезнь; хроническое гнойное отделяемое; предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты; недавняя госпитализация (продолжительность ≥ 2 дней в течение прошлых 90 дней); частое применение антибиотиков (≥ 4 курсов в течение года).

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОБОСТРЕНИЯ ХОБЛ

Классическими признаками, характеризующими обострение ХБ/ХОБЛ, являются следующие критерии [14]:

появление или усиление одышки; увеличение объема отделяемой мокроты и усиление гнойности мокроты. Наличие всех трех вышеуказанных критериев описывается как I тип, двух из них – как II тип, одного – как III тип обострения заболевания. Такая рубрификация больных наиболее важна для определения необходимости антибактериальной терапии, которая показана в случае I типа и II типа обострения ХОБЛ, если одним из критериев обострения является наличие гнойной мокроты.

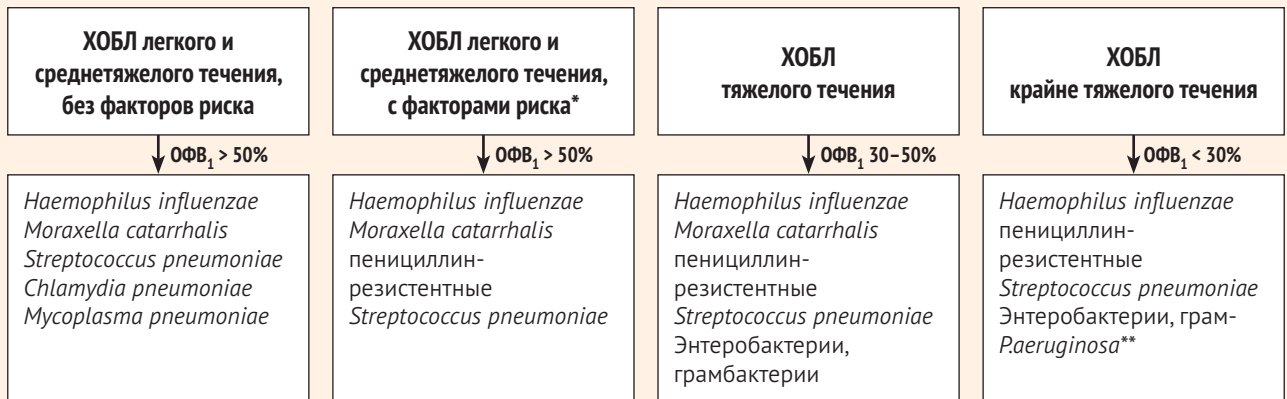
Другими клиническими симптомами при обострении ХОБЛ могут являться повышение температуры тела, общая слабость, физические симптомы обострения («свистящие» хрипы над легочными полями).

Оценка тяжести обострения базируется на анализе клинических симптомов обострения, анамнезе больного. Признаками тяжелого обострения ХОБЛ являются: использование вспомогательных дыхательных мышц; парадоксальные движения грудной клетки; усугубление или появление центрального цианоза; развитие периферических отеков; гемодинамическая нестабильность; изменение ментального статуса.

Для оценки тяжести обострений и определения лечебной тактики должны применяться [15]:

- пульсоксиметрия;
- спирометрия;
- рентгенография грудной клетки применяется для исключения пневмонии, альтернативного диагноза;
- ЭКГ;
- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы;
- общий и бактериологический анализы мокроты (в стационаре);
- измерение газов артериальной крови при тяжелом обострении ХОБЛ (в ОРИТ);
- биохимический анализ крови с исследованием электролитов (в стационаре);
- коагулограмма с определением D-димера (в стационаре).

Рисунок 1. Наиболее вероятные возбудители обострения с учетом тяжести течения ХОБЛ и факторов риска



* Факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год)

** Предикторы инфекции *Paeruginosa*: частые курсы антибиотиков (>4 за последний год), ОФВ₁ < 30%, выделение *Paeruginosa* в предыдущие обострения, частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 недели), бронхоэктазы

Определение биологических маркеров воспалительного ответа – С-реактивный белок (СРБ) – позволяет активировать необходимость антибактериальной терапии (повышение уровня СРБ ≥ 20 мг/л при обострении ХОБЛ является чувствительным признаком бактериальной инфекции).

Кроме того, уровень СРБ может являться дополнительным критерием для исключения диагноза пневмонии и может определять дальнейшую тактику ведения больного (необходимость выполнения рентгенологического исследования). Так в одном из исследований было показано, что чувствительным пороговым значением СРБ, разделившим больных ВП и пациентов с обострением ХОБЛ, является 33 мг/л (чувствительность 83%, специфичность 44%) [16]. В другой публикации отмечено, что у больных с обострением ХОБЛ, бронхиальной астмой значение СРБ > 48 мг/л обладало чувствительностью 91% (95% ДИ, 80–97%) и специфичностью – 93% (95% ДИ, 86–98%) для выявления больных с пневмонией [17]. В отечественном исследовании показано, что при диагностике ВП у больных ХОБЛ пороговое значение СРБ составляет $\geq 51,5$ мг/л [18].

Одна из наиболее известных классификаций тяжести обострений ХОБЛ, в основе которой лежит уровень оказания медицинской помощи, представлена в *таблице 1*.

Таблица 1. Классификация тяжести обострения ХОБЛ [3]

Тяжесть	Уровень оказания медицинской помощи
Легкая	Пациенту необходимо увеличение объема проводимой терапии, которое может быть осуществлено собственными силами больного
Средняя	Пациенту необходимо увеличение объема проводимой терапии, которое требует консультации больного врачом
Тяжелая	Пациент/врач отмечают явное и/или быстрое ухудшение состояния больного, требуется госпитализация больного

ВЫБОР МЕСТА ЛЕЧЕНИЯ

Целью лечения обострений ХОБЛ является минимизация воздействия текущего обострения и предотвращение развития обострений в будущем [1]. В зависимости от тяжести обострения и/или тяжести заболевания лечение обострения может проводиться амбулаторно или в стационаре.

Показаниями для госпитализации больных с обострением ХОБЛ являются: значительное увеличение интенсивности симптомов, таких как внезапное развитие одышки в покое; плохой ответ на амбулаторную терапию; тяжелое течение ХОБЛ; возникновение новых клинических проявлений (например, цианоза, периферических отеков); нарастающая гипоксемия; изменения ментального статуса; серьезные сопутствующие заболевания (например, сердечная недостаточность или недавно развившиеся аритмии); частые обострения ХОБЛ;

пожилой возраст; недостаточная помощь и уход в домашних условиях [3].

Показания для направления в ОИТ: тяжелая одышка с неадекватным ответом на начальную экстренную терапию; изменения ментального статуса (спутанное сознание, заторможенность, кома); персистирующая или усугубляющаяся гипоксемия ($PaO_2 < 5,3$ кПа, или 40 мм рт. ст.) и/или тяжелый/ухудшающийся респираторный ацидоз ($pH < 7,25$), несмотря на кислородотерапию и неинвазивную вентиляцию легких; необходимость в искусственной вентиляции легких; гемодинамическая нестабильность – потребность в вазопрессорах.

ТЕРАПИЯ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ

Основой бронхолитической терапии обострений ХОБЛ является применение короткодействующих ингаляционных β_2 -агонистов (сальбутамол, фенотерол) в комбинации с короткодействующими антихолинергическими препаратами (ипратропиум) [1, 3]. Оптимальной ингаляционной техникой доставки препарата при обострении ХОБЛ являются небулайзеры, так как их использование не зависит от возможностей ингаляционного усилия больного. Применение системных ГКС при обострении ХОБЛ позволяет сократить время наступления ремиссии, сопровождается улучшением вентиляционной функции легких и уменьшением гипоксемии [1, 19]. Кроме того, ГКС уменьшают риск раннего рецидива и неудачи лечения, позволяют снизить длительность пребывания в стационаре. Системные стероиды следует принимать курсами 10–14 дней, предпочтительны средние дозы препаратов (эквивалент 30 мг/сут преднизолона внутрь). Более удобной и безопасной для пациента альтернативой системным ГКС при обострении ХОБЛ является применение небулизированных форм ингаляционных ГКС (будесонид).

Пациентам с обострением ХОБЛ, сопровождающейся продуктивным кашлем, показано применение муколитических препаратов [15]. В условиях стационара возможно использование современных аппаратных методов улучшения дренажа дыхательных путей – высокочастотной перкуссионной вентиляции легких. При стационарном ведении больного обязательным методом является кислородотерапия. Всем госпитализированным пациентам с обострением ХОБЛ, особенно с наличием в анамнезе эпизодов венозного тромбоза, при наличии показаний, проводится профилактическая терапия низкими дозами нефракционированного гепарина или, что наиболее предпочтительно, низкомолекулярными гепаринами.

Алгоритм лечебной тактики при ведении больных с обострением ХОБЛ представлен в *таблице 2*.

Отдельного внимания заслуживают подходы к антимикробной терапии обострений ХОБЛ. Во-первых, стоит помнить, что назначение антибиотиков оправданно у пациентов с I типом обострения ХОБЛ, так как в данном случае наиболее вероятно инфекционная природа обострения [14]. Кроме того, показаниями к назначению

Таблица 2. Алгоритм лечебной тактики у больных с обострением ХОБЛ [15]

Уровень I: лечение обострения в амбулаторных условиях	Уровень II: лечение в условиях стационара	Уровень III: лечение в ОРИТ
<p>1. Обучение пациента</p> <ul style="list-style-type: none"> Проверьте технику ингаляции Назначьте применение препаратов с использованием спейсера или небулайзерную терапию <p>2. Бронхолитики</p> <ul style="list-style-type: none"> Короткодействующие бронхолитики (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид, беродуал) в форме ДАИ со спейсером или через небулайзер Возможно добавление к терапии длительнодействующих бронхолитиков, если пациент не принимал их ранее <p>3. Применение ингаляционных ГКС через небулайзер (будесонид)</p> <ul style="list-style-type: none"> системные ГКС (в случае выраженной одышки; $ОФВ_1 < 50\%$) - преднизолон внутрь по 30 мг в сутки в течение 10 дней <p>4. Антибиотики при наличии показаний</p> <p>5. Муколитики при наличии показаний</p>	<p>1. Бронхолитики</p> <ul style="list-style-type: none"> Короткодействующие бронхолитики (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид, беродуал) через небулайзер внутривенное введение аминофиллина <p>2. Кислородотерапия</p> <p>3. Применение ИГКС с помощью небулайзера (будесонид)</p> <ul style="list-style-type: none"> Преднизолон внутрь по 30 мг/сут в течение 10–14 дней или эквивалентные дозы в/в <p>4. Антибиотики при наличии показаний</p> <p>5. Муколитики при наличии показаний (аскорил, N-ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин, амброксол)</p>	<p>1. Кислородотерапия</p> <p>2. Вентиляционная поддержка</p> <p>3. Бронхолитики</p> <ul style="list-style-type: none"> Короткодействующие бронхолитики (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид, беродуал) через небулайзер каждые 2–4 ч внутривенное введение аминофиллина <p>4. Глюкокортикостероиды</p> <ul style="list-style-type: none"> Преднизолон внутрь по 30 мг/сут в течение 10–14 дней или эквивалентные дозы в/в Применение ИГКС с помощью небулайзера (будесонид). <p>5. Антибиотики</p> <p>6. Муколитики (N-ацетилцистеин) парентерально или через небулайзер</p>

антимикробной терапии является II тип обострения ХОБЛ (при наличии гнойной мокроты), а также тяжелое обострение. При выборе антибактериального препарата следует ориентироваться на наличие факторов риска выявления микроорганизмов, обладающих механизмами резистентности¹, тяжесть течения заболевания (выраженность вентиляционных нарушений) и наличие свидетельств в пользу синегнойной инфекции.

В настоящее время предлагается следующий подход [3] к ведению пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ (табл. 3).

Антибиотиками выбора у пациентов с простым/неосложненным обострением ХОБЛ (< 2 обострений заболевания в течение года, возраст до 65 лет, отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, умеренные нарушения бронхиальной проходимости – $ОФВ_1 \geq 50\%$ от должных значений) являются амоксициллин, современные макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил и цефиксим.

Назначение антибиотиков пациентам с факторами риска (возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ≥ 2 в год), помимо купирования симптомов обострения, преследует и другую важную цель – увеличение длительности периода между обострениями.

С этой точки зрения наибольшие перспективы связаны с применением «защищенных» аминопенициллинов и «респираторных» фторхинолонов [20]. Наличие у данных антибиотиков высокой бактерицидной активности по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, включая лекарственно-устойчивые штаммы микроорганизмов, обеспечивает максимальную степень эрадикации возбудителей обострения ХОБЛ и тем самым способствует удлинению интервала между обострениями. Согласно результатам метаанализа [21],

¹ Факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год).

проанализировавшего эффективность и безопасность использования макролидов, «респираторных» фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата в терапии обострения ХОБЛ, известно, что все перечисленные антибиотики продемонстрировали сравнимую клиническую эффективность, но применение амоксициллина/клавуланата и «респираторных» фторхинолонов характеризовалось более высокой микробиологической эффективностью и меньшей частотой рецидивов заболевания по сравнению с макролидами.

Таким образом, у больных с обострением ХБ/ХОБЛ при наличии факторов риска (возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения ≥ 2 в год), а также у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ ($ОФВ_1$ менее 50% от должного) рекомендуется применение «ингибиторозащищенных» ами-

Таблица 3. Направления антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ

Тяжесть течения ХОБЛ	$ОФВ_1$	Выбор антибактериальных препаратов
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	$> 50\%$	Амоксициллин, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефуроксим аксетил, цефиксим
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	$> 50\%$	Амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин)
ХОБЛ тяжелого течения	30–50%	
ХОБЛ крайне тяжелого течения**	$< 30\%$	Левоефлоксацин, ципрофлоксацин и другие препараты с антисинегнойной активностью

* Факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год).

** Предикторы инфекции *Paeruginosa*: частые курсы антибиотиков (> 4 за последний год), $ОФВ_1 < 30\%$, выделение *Paeruginosa* в предыдущие обострения, частые курсы системных ГКС (≥ 10 мг преднизолона в последние 2 недели), бронхоэктазы.

нопенициллинов (амоксциллин/клавуланат) или «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин).

У пациентов с обострением при наличии факторов риска синегнойной инфекции (ОФВ₁ < 30% от должных

значений, хроническое отделение гнойной мокроты, наличие бронхоэктазов, предшествующее выделение *P. aeruginosa* из мокроты) целесообразно использование левофлоксацина в дозе 750 мг/сут или цiproфлоксацина.



ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
2. Roche N, Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat*, 2004, 54(13): 1408-13.
3. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., с соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Москва 2014. Доступно на: http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php?clear_cache=Y
4. The top 10 causes of death. Портал World Health Organization <http://www.who.int/> [Электронный ресурс], 25.05.2016. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
5. Manifio AM et al. Deaths: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep*, 2011, 59: 1-126.
6. Lopez A, Murray C. The global burden of disease 1990-2020. *Nat Med*, 1998, 4: 1241-1243.
7. Chuchalin A, Khaltaev N, Antonov N et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J COPD*, 2014, 9: 963-974.
8. Soler-Cataluña J, Martínez-García M, Román Sánchez P et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2005, 64: 925-31.
9. Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik A, Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2002, 57: 847-852.
10. Sethi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2355.
11. Diederens B, van der Valk P, Kluytmans J et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2007, 30: 240-4.
12. Kherad O, Rutschmann O. Viral Infections as a Cause of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbation. *Praxis*, 2010, 99(4): 235-240.
13. Lode H, Allewelt M, Balk S et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection*, 2007, 35: 143-9.
14. Anthonisen N, Manfreda J, Warren C et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987, 106:196-204.
15. Зайцев А.А. Обострение ХОБЛ. Практические рекомендации. *Фарматека*, 2014, 15(288): 51-57.
16. Almirall J, Bolibar I, Toran P et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*, 2004, 125: 1335-1342.
17. Bafadhel M, Clark T, Reid C et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest*, 2011, 139(6): 1410-1418.
18. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Уральский мед журнал*, 2008, 13: 19-24.
19. De Jong Y, Uil S, Grotjohan H et al. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*, 2007, 132(6): 1741-7.
20. Синопольников А.И., Зайцев А.А. Антибактериальная терапия при обострении ХОБЛ: в фокусе длительность «безрецидивного» периода. *Consilium medicum*, 2012, 3(14): 74-78.
21. Siempos I, Dimopoulos G, Korbila I, Manta K, Falagas M. Macrolides, quinolones, and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J*, 2007. Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/print.php?sid=1538>.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

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

www.remedium.ru