

Сердечно-сосудистый континуум и хроническая ишемия головного мозга, есть ли повод для беспокойства?

Н. И. Фисун¹, кандидат медицинских наук
Т. В. Ткаченко, кандидат медицинских наук
Е. В. Семенова

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. У большинства пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом имеется хроническая ишемия мозга как коморбидное состояние. Рассмотрены подходы к лечению этих пациентов в дополнение к стандартной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая ишемия мозга.

Abstract. Most of patients with arterial hypertension, ischemic heart disease, diabetes mellitus have chronic cerebral ischemia as a comorbid state. Approaches to the treatment of these patients as an addition to standard therapy are viewed.

Keywords: arterial hypertension, ischemic heart disease, diabetes mellitus, chronic cerebral ischemia.

*Не быть в тягость близким,
Не давать советы,
Оставаться самим собой,
Не заставляя себя ждать,
Не говорить о своих болезнях.*

Е. М. Тареев

Во второй половине XX века значительно изменился возрастной состав населения: из-за увеличения продолжительности жизни на долю лиц пожилого и старческого — нетрудоспособного — возраста теперь приходится до 71,8% [1]. Известно, что болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе инфаркт миокарда и мозговой инсульт, занимают лидирующее место в структуре смертности. Такие факторы риска и заболевания, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и/или сахарный диабет, не могут быть мононозологией — появляется коморбид-

ность, то есть дополнительные клинические состояния, которые всегда изменяют течение основного заболевания. В пожилом возрасте чаще всего диагностируется хроническая ишемия мозга и значительно реже — легкие или умеренные сосудистые когнитивные расстройства. Дело в том, что из-за расстройств памяти и других когнитивных функций эти пациенты не обращаются к врачам несмотря на наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), атеросклеротической или ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Взаимосвязь между кардиальными и церебральными нарушениями давно известна. Кардиocereбральный синдром, подробно изученный В.М.Яковлевым, дал толчок к развитию кардионеврологии — изучению неврологических

расстройств при сердечно-сосудистых заболеваниях [3, 4]. Сердечно-сосудистый континуум — общность динамического развития сердечно-сосудистых изменений, а значит, и общность коррекции. Первый этап — это изменение стиля жизни: борьба с ожирением, увеличение физической активности, воздействие на контролируемые факторы риска (лечение АГ, СД, дислипидемии). Стандарты лечения таких пациентов хорошо известны: коррекция АГ, статины, антитромбоцитарные средства.

При таких заболеваниях, как АГ, СД, сопровождаемых нарушением микроциркуляции и дисфункцией эндотелия, происходит поражение мелких сосудов головного мозга, что ведет к возникновению сосудистых когнитивных расстройств. Неспецифическая

¹ Контактная информация:
profnechaeva@yandex.ru

терапия таких расстройств основывается на выборе препаратов, действие которых направлено на снижение выраженности гипоксии и церебральной ишемии [5]. Одним из эффективных нейрометаболических препаратов для лечения когнитивных нарушений является Актовегин®.

Впервые Актовегин® был разработан и запатентован в 1956 году. Этот препарат представляет собой высокоочищенный депротеинизированный гемодериват крови телят, в составе которого более 200 биологически активных компонентов, в том числе аминокислоты, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, инозитолфосфолипиды, продукты обмена жиров и углеводов, свободные жирные кислоты, а кроме того, витамины и большое число микро- и макроэлементов. Молекулярные массы органических соединений не превышают 5000 дальтон. Технология получения гемодиализата исключает наличие белковых и других компонентов, обладающих антигенными и пирогенными свойствами [6].

Актовегин® увеличивает потребление и использование кислорода, благодаря чему энергообмен клеток переводится в сторону аэробного гликолиза и тормозится окисление свободных жирных кислот, что способствует активизации энергетического метаболизма. Одновременно увеличивается содержание высокоэнергетичных фосфатов (АТФ и АДФ) в условиях ишемии и тем самым восполняется энергетический дефицит [6]. Обладая инсулиноподобным действием, Актовегин® стимулирует транспорт глюкозы через мембрану, не задействуя при этом рецепторы инсулина [7]. Кроме того, отмечается явно выраженный антиоксидантный эффект, являющийся составной частью нейропротективного действия препарата: снижается уровень маркеров индукции апоптоза (каспазы-3) и сдерживается образование активных форм кислорода в клетках [7–9]. Недавние работы показали, что Актовегин® ингибирует активность полимеразы полиАДФ-рибозы — ядерного фермента, при избыточной активации которого могут запускаться процессы клеточной гибели в случае таких состояний, как цереброваскулярные заболевания и диабетическая полинейропатия [10]. Установлено, что препарат

способен вызывать модуляцию активности нуклеарного фактора NF- κ B, играющего важную роль в регуляции процессов апоптоза и воспаления [11]. Помимо этого Актовегин® улучшает микроциркуляцию в тканях, позитивно воздействуя на эндотелий сосудов [12]. Хорошо известны ранозаживляющие и репаративные эффекты от приема данного препарата.

Особую роль играет магний, являющийся обязательным участником синтеза клеточных пептидов, он входит в состав 13 металлопротеинов, более 300 ферментов, в том числе в состав глутатионсинтазы, осуществляющей превращение глутамата в глутамин [13]. Актовегин®, обладая инсулиноподобным действием, стимулирует клеточный метаболизм, а также повышает потребление кислорода и выработку энергии. Эффекты описаны для различных органов и тканей, что подтверждает представление о препарате как о стимуляторе выработки энергии в различных тканях, находящихся в состоянии ишемии [13].

Актовегин® обладает плеiotропным эффектом, что обеспечивается нейропротективными и метаболическими свойствами препарата, которые реализуются за счет инсулиноподобной, антигипоксической, антиоксидантной активности, а также способности улучшать микроциркуляцию в тканях и, как следствие, позитивного воздействия на эндотелий сосудов [14]. Этот компонент плеiotропного эффекта особенно важен, поскольку микрососудистые нарушения играют определенную роль в патогенезе различных заболеваний, в частности инсульта, хронической ишемии мозга, ИБС и диабетической полинейропатии.

В последние годы взаимосвязь между ишемической болезнью сердца и нарушениями когнитивных функций уже не оспаривается. Нормализация уровня артериального давления считается одним из наиболее эффективных способов профилактики развития и прогрессирования когнитивных расстройств. Однако и в этом случае когнитивные нарушения могут сохраняться, что не только способствует сокращению продолжительности жизни пациентов и снижению ее качества, но и вызывает у них сомнения в необходимости лечения.

Таким образом, медикаментозная коррекция нарушений микроциркуля-

ции есть не что иное, как патогенетически обоснованная стратегия лечения артериальной гипертензии [15]. Наглядно показано, что нарушения в системе микроциркуляции относятся к наиболее распространенным формам поражения органов-мишеней у тех пациентов, которые не получали антигипертензивную терапию. Современные способы лечения в подавляющем большинстве случаев позволяют достичь целевых значений артериального давления, но сохраняющиеся у некоторых пациентов когнитивные нарушения требуют применения дополнительных лекарственных средств нейрометаболического типа действия. Одним из препаратов данной группы является Актовегин®, который не только способствует регрессу когнитивных нарушений, но и оказывает положительное влияние на состояние сосудов микроциркуляторного русла, улучшая параметры микрогемодинамики и вазомоторной активности микрососудистого эндотелия [14].

В работе Е.Д.Остроумовой и соавт. отмечается, что применение препарата Актовегин® для лечения когнитивных нарушений, возникших на фоне артериальной гипертензии, приводило к субъективному и объективному улучшению памяти и внимания, причем этот эффект сохранялся в течение шести месяцев после окончания приема препарата [16].

При ведении пациента с кардиальной патологией очень важно иметь возможность усилить энергетические процессы метаболизма в миокарде именно с помощью лекарственных препаратов, существенно не влияющих на гемодинамику и не обладающих отрицательным хроно- и инотропным действием. Этот подход может быть особенно эффективен у больных ИБС, когда максимальные значения доз антиишемических средств, обладающих влиянием на гемодинамику, уже достигнуты, а положительный клинический эффект еще не получен. Основными энергетическими субстратами в миокарде являются глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК), конечным продуктом их распада — ацетилкоэнзим-А, вступающий в цикл Кребса в митохондриях с образованием АТФ. При достаточном поступлении кислорода таким энергетическим субстратом должны быть СЖК, которые служат источником 60–80% АТФ. В случае умеренной ишемии аэробное

окисление СЖК и глюкозы снижается, основным источником АТФ становится анаэробный гликолиз, и тогда запасы гликогена мобилизуются на его поддержку. Следует отметить, что при полной окклюзии сосуда анаэробный гликолиз остается единственным источником образования энергии. Таким образом, при угнетении аэробной энергопродукции наиболее адаптивную роль играет анаэробный гликолиз, что обуславливает целесообразность назначения цитопротективных препаратов с антиоксидантным эффектом уже на ранних этапах развития ишемии миокарда.

Установлено, что у больных ИБС ослабляется антиоксидантная защита (АОЗ), что ведет к накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Чем тяжелее протекает ИБС, тем выше степень соотношения ПОЛ и АОЗ, коррелирующих с тяжестью заболевания. Так, при наличии стабильной стенокардии уже начинается снижение активности антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы, а при более тяжелых формах ИБС, остром инфаркте миокарда (ОИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) этот процесс усиливается. Применение антиоксидантов, в частности препарата Актовегин®, приводит к блокированию активации свободных радикалов и перекисного окисления липидов клеточных мембран, имеющих место при развитии ОИМ, острых нарушений регионального и общего кровообращения. При стабильном течении ИБС критериями включения препарата Актовегин® в схему терапии являются: отсутствие эффекта от традиционных способов лечения; возникновение нарушений ритма и проводимости, развитие сердечной недостаточности; ухудшение течения ИБС (медленно прогрессирующая стенокардия); сочетание ИБС с АГ, СД, хронической обструктивной болезнью легких, хроническими заболеваниями печени. В таких случаях Актовегин® можно назначать внутрь по 200 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение не менее 3–4 недель. В отделениях интенсивной терапии уже накоплен достаточный клинический опыт, который позволяет рекомендовать введение высоких доз препарата Актовегин® (от 800–1200 мг до 2–4 г). При urgentных состояниях этот препарат можно назначать внутривенно

в качестве дополнительного лечения следующих заболеваний: ОИМ после проведения тромболизиса, для профилактики синдрома реперфузии; ОИМ с нарушениями ритма и проводимости, развитием сердечной недостаточности; нестабильная стенокардия при невозможности назначения максимальных целевых доз антиангинальных препаратов; после остановки кровообращения и асфиксии; ХСН IIБ–III, III–IV функциональных классов; кардиальный синдром Х.

При ИБС нередко возникают микроциркуляторные нарушения. Применение препарата Актовегин® способствует улучшению микроциркуляции — по-видимому, за счет улучшения аэробного обмена сосудистого эндотелия. Этот процесс сопровождается высвобождением мощных вазодилататоров — оксида азота и простагличина, что приводит к улучшению перфузии органов и тканей, уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления, а кроме того, создаются условия для снижения сопротивления сердечного выброса и уменьшения потребности миокарда в кислороде [5]. Самые положительные эффекты были получены в результате назначения препарата Актовегин® больным ОИМ с признаками сердечной недостаточности и высокими грациями желудочковых аритмий. Современное лечение ОИМ предполагает проведение реканализации тромбированных коронарных артерий с помощью тромболитической терапии и/или чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики с установкой стента или без него. Однако в более чем 30% случаев восстановление коронарного кровотока приводит к развитию синдрома реперфузии, что обусловлено резким возрастанием поступления кислорода и неспособностью кардиомиоцитов утилизировать его. В результате повреждаются липиды мембран и функционально важные белки, в частности, входящие в состав цитохромной дыхательной цепи и миоглобина, нуклеиновых кислот и других структур кардиомиоцитов [17]. Кроме того, при реперфузии избыточное количество СЖК ингибирует пируватдегидрогеназный комплекс с образованием 95% АТФ за счет их окисления. При этом повышается концентрация СЖК в ишемизированной зоне, что приводит к реперфузионному повре-

ждению миокарда и развитию опасных нарушений ритма, вплоть до аритмогенной внезапной смерти.

Таким образом, назначение препарата Актовегин® для лечения ИБС является патогенетически обоснованным. Препарат, применявшийся в остром периоде ОИМ по 400 мг в сутки внутривенно капельно, достоверно значимо снижал риск желудочковых аритмий уже через 5 дней. Подобная терапия в случаях ОИМ с осложненным течением безопасна и эффективна. Подтверждено двунаправленное положительное действие препарата Актовегин®: уменьшение проявления электрической нестабильности миокарда и улучшение его глобальной сократительной способности. Это объясняется положительным воздействием как на сохранение энергетического потенциала кардиомиоцитов в условиях ишемии, так и на снабжение поврежденной клетки глюкозой и нормализацию метаболизма. На основании клинических результатов Актовегин® может быть рекомендован для лечения ОИМ осложненного течения в качестве дополнения к базисной терапии [18].

При изучении действия препарата Актовегин® в отношении когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и наличием сопутствующей артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и гемодинамически значимых стенозов сонных артерий [19] выяснилось, что наибольшая динамика показателей когнитивных функций отмечалась в тех случаях, когда диабет сочетался с другими клинически значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска. Причиной когнитивных нарушений у этой категории пациентов, наряду с другими факторами, является тканевая гипоксия, обусловленная макро- и микрососудистым повреждением. Вероятно, улучшая параметры микроциркуляторного кровотока, Актовегин® оказывает дополнительный положительный эффект при сосудистых когнитивных расстройствах, приводящих к поражению сосудов малого калибра. Таким образом, эффекты препарата Актовегин® объясняются плейотропным механизмом его действия, в котором особое место отводится активирующему влиянию на энергетический метаболизм клеток различных органов [20], снижению окислительного стресса и апоптоза, а также увеличению числа синапти-

ческих связей между нейронами [21]. В коррекции когнитивных нарушений не последнюю роль играет улучшение различных параметров кровотока в системе микроциркуляторного русла головного мозга. Это свидетельствует о том, что функциональное состояние микрососудистого русла кожи может отражать состояние процессов микроциркуляции в других органах и системах [22].

Интересно применение препарата Актовегин® при диабетической полинейропатии (ДПН). ДПН является одним из самых частых осложнений СД и в случае неудовлетворительного наблюдения за состоянием больного неизбежно приводит к синдрому диабетической стопы и ампутации конечности. Появление первых симптомов ДПН не связано напрямую с длительностью СД. Зачастую нарушение функции нервов возникает достаточно быстро и при отсутствии выраженных жалоб со стороны пациента своевременно не диагностируется. Контроль уровня сахара не всегда является единственной мерой, предотвращающей или замедляющей развитие ДПН. Учитывая и метаболические, и микрососудистые нарушения в основе патогенеза ДПН, необходимо применять препараты, обладающие комплексным нейрометаболическим действием и улучшающие функции микроциркуляторного русла и эндотелия.

Актовегин® облегчает нейропатические симптомы ДПН за счет сочетания нейрометаболического и сосудистого эффекта, заключающегося в эндотелиопротекции и улучшении микроциркуляции в системе vasa nervorum (улучшение трофики нерва). Кроме того, снижается болевой синдром и нормализуется психологическое состояние пациентов с ДПН — вероятно, за счет воздействия на определенные нейротрансмиттеры (серотонин) [23]. Поскольку в результате приема препарата Актовегин® у пациентов с ДПН наблюдается болезнью-модифицирующий эффект, его можно назначать при терапии ДПН, сопровождая медикаментозное лечение адекватным гликемическим контролем.

Антигипертензивная, гиполипидемическая, гипогликемическая терапия не оказывает какого-либо влияния на нарушенные функции головного мозга, которые улучшились только на фоне терапии препаратом Актовегин®. Необходимость их коррекции не вызывает сомнений —

это не только положительно сказывается на длительности жизни пациента и ее качестве, но и способствует появлению желания продолжить лечение. Учитывая системный характер действия препарата, можно с большой долей вероятности ожидать достижения благоприятного результата в случае курсового приема препарата Актовегин® при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарном диабете. ■

Литература

1. Шавловская О. А. Нейропротективная терапия при хронической ишемии мозга // *Лечащий Врач*. 2013. № 9. С. 2–7.
2. Преображенская И. С., Громова Д. О. Алгоритм выбора терапии при сосудистых когнитивных расстройствах // *Медицинский совет*. 2014. № 10. С. 3–7.
3. Яковлев В. М., Потапов А. И., Козина О. И. Ишемическая болезнь сердца с сочетанной коронарно-церебральной недостаточностью // Томск: Изд-во Томск. Ун-та, 1984. 220 с.
4. Суслина З. А., Фоякин А. В., Гераскина Л. А., Шандалин В. А. Кардионеврология: Справочное руководство с обзором клинических исследований // М.: ИМА-ПРЕСС, 2011. 264 с.
5. Евдокимова А. Г., Евдокимов В. В. Кардиocereбральная дисфункция: факторы риска и возможности цитопротективной терапии // *ЭФ. Кардиология и ангиология*. 2013. № 1. С. 16–21.
6. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // *Wien Med Wochenschr*. 2011. № 161 (3–4). P. 80–88.
7. Jacob S., Dietze G. J., Machicao F. et al. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with hemodialysate // *Arzneimittelforschung*. 1996. № 3. P. 269–272.
8. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Zhagentkhan A., Stokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2009. № 32 (8). P. 1479–1484.
9. Асташкин Е. И., Глейзер М. Г. и др. Актовегин снижает уровень радикалов кислорода в образцах цельной крови пациентов с сердечной недостаточностью и подавляет развитие некроза перивисцеральных нейронов человека линии SK-N-SH. Доклады Академии Наук. 2013. № 448 (2). P. 232–235.
10. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambeloson E., Ziegler D., Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011. № 120 (3). P. 132–138.
11. Machicao F., Muresanu D. F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *J Neurol Sci*. 2012. № 322 (1). P. 222–227.
12. Elmlinger M. W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro // *Neuromolecular Med*. 2011. № 13 (4). P. 266–274.
13. Фоякин А. В., Машин В. В., Гераскина Л. А. и др. Кардиогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии // *Consilium Medicum. Кардиология, Ревматология*. 2012. Т. 14. № 2. С. 5–9.
14. Levy B. I., Ambrosio G., Pries A. R., Struijker-Boudier H. A. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? // *Circulation*. 2001. Vol. 104. № 6. P. 735–740.
15. Федорович А. А., Соболева Г. Н. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // *Эффективная фармакотерапия*. 2015. № 23. P. 2–10.
16. Остроумова О. Д., Галеева Н. Ю., Первичко Е. И. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных гипертонической болезнью // *Больница — все для ЛПУ*. 2012. № 4. С. 22–26.
17. Шилов А. М. Антигипоксиканты и антиоксиданты в кардиологической практике // *Русский медицинский журнал*. 2004. Т. 12. № 2. С. 112–114.
18. Шогенов З., Арболишвили Г. Актовегин в лечении осложненного инфаркта миокарда // *Врач*. 2009. № 4. С. 39–43.
19. Захаров В. В., Соснина В. Б. Применение антигипоксикантов в лечении когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом // *Неврологический журнал*. 2008. № 5. С. 39–43.
20. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // *Wien Med. Wochenschr*. 2011. Vol. 161. № 3–4. P. 80–88.
21. Rossi M., Taddei S., Fabbri A. et al. Cutaneous vasodilation to acetylcholine in patients with essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1997. Vol. 29. № 3. P. 406–411.
22. Holovatz L. A., Thompson-Torgerson C. S., Kenney W. L. The human cutaneous circulation as model of generalized microvascular function // *J. Appl. Physiol*. 2008. Vol. 105. № 1. P. 370–372.
23. Каракулова Ю. В., Кайгородова Н. Б., Батуева Е. А. Активация гуморального серотонина и эндогенных нейротрофинов под влиянием терапии при диабетической периферической невропатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. № 3. P. 13–17.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта с комплексным нейропротективным и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен

- Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)
- Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия
- Диабетическая полинейропатия
- Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, черепно-мозговая травма; только для таблеток: деменция). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. Только для раствора для инъекций и инфузий: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Только для таблеток: сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. Только для раствора для инъекций и для инфузий: гиперхлоремия, гипернатриемия; дополнительно только для раствора для инфузий в р-ре декстрозы: сахарный диабет. **Способ применения и дозы. Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250-500 мл (1000-2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200-2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. Для инфузий и инъекций: скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь по 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие.** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: апрель 2016.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru