

**В.П. Михин \***

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней № 2, г. Курск

# БОЛЬНОЙ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ПРИЁМЕ У ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА. ОСОБЕННОСТИ ЦИТОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

**Резюме**

Цитопротективная терапия является важным компонентом лечебной программы хронической ЦВБ, в особенности при её сочетании с АГ и ИБС. Применение цитопротекторов позволяет оптимизировать энергетический внутриклеточный обмен, уменьшить потребность ишемизированной ткани в кислороде, уменьшить проявления окислительного стресса, улучшить функции сосудистого эндотелия, что позволяет как улучшить функцию сердечной мышцы, эндотелия сосудов, так и ускорить восстановление двигательных, чувствительных, координаторных и мнестических функций, снизить неврологический дефицит, улучшить социальную адаптацию и качество жизни. Для реализации указанных механизмов у больных с коморбидной патологией (сочетание ЦВБ с ИБС, АГ) эффективно используется Актонегил, способный увеличивать синаптическую проводимость, ускорить рост нейронов в мозговой ткани, увеличить поступление глюкозы как кислородсберегающего субстрата окисления в митохондриях клеток.

**Ключевые слова:** цитопротекция, нейроцитопротекция, цереброваскулярная болезнь, антиоксиданты, артериальная гипертензия.

**Abstract**

Citoprotective treatment is one of main components in treatment program of chronic cerebrovascular disease, especially in case of such comorbidities like arterial hypertension and ischemic heart disease. Citoprotective treatment could optimize energetic intracellular balance of energy, decrease oxygen stress, decrease requirement of oxygen, improve function of endothelium, improve function of heart. All these process lead to acceleration recovery of movement ability, sensitive, coordinator, intellectual functions, decrease neurological deficiency, improve social adaptation and increase level of life. For realization of all these mechanisms in patients with co-morbidities it is very useful to prescribe Actovegin. This medication can increase synaptic conductivity, increase growth of neurons, increase entrance of glucose – main oxygen saver in mitochondria.

**Key words:** citiprotection, neurocito protection, cerebro-vascular disease, arterial hypertension

ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертензия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЖК — жирные кислоты, СД — сахарный диабет.

Сердечно-сосудистая патология по-прежнему остаётся мировым лидером среди причин смерти либо стойкой утраты трудоспособности взрослого населения развитых стран мира. Лечение и вторичная профилактика такой патологии является основополагающей стратегической задачей практического здравоохранения на пути снижения смертности и улучшения качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особую сложность представляет лечение и реабилитация больных с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, в частности, при сочетании ЦВБ с АГ либо ИБС, что наблюдается у больных АГ и ИБС соответственно в 39 и 34% случаев. Как правило, больные с хронической ЦВБ или последствиями

ОНМК в сочетании с АГ и/или ИБС попадают в поле зрения врача-терапевта после завершения стационарной реабилитации по поводу ОНМК либо хроническом течении ЦВБ, имея консультативное заключение врача-невролога поликлиники. Такие пациенты имеют предписания дальнейшей длительной медикаментозной терапии ЦВБ, но реализация указанных рекомендаций, лечение и вторичная профилактика частой коморбидной патологии — АГ либо ИБС полностью ложится на плечи участкового врача, который должен определить содержание сбалансированной цереброваскулярной, гипотензивной или антиангинальной терапии в сочетании с гиполипидемическими, дезагрегантными средствами.

\*Контакты. E-mail: mikhinvp@yandex.ru. Телефон: (4712) 52-98-66

Важную роль в структуре медикаментозного лечения таких больных занимает цитопротективная терапия [10]. Применение нейрокardiоцитопротективных средств у больных ИБС, ЦВБ направлено на поддержание должного энергетического метаболизма в условиях недостаточной оксигенации тканей путём снижения потребности нейронов или кардиомиоцитов в кислороде. В основе действия современных цитопротекторов лежит их свойство увеличивать способность клеток (кардиомиоцитов, нейронов) сохранять жизнеспособность тканей в условиях ишемии, быстро восстанавливая её функциональную активность [4]. Энергетическим субстратом для синтеза АТФ в митохондриях служит глюкоза и ЖК. Окисление глюкозы в метаболической цепи синтеза требует на одну молекулу АТФ на 35–40% кислорода меньше, чем при окислении ЖК [10]. Поэтому торможение митохондриального окисления ЖК достигается угнетением их  $\beta$ -окисления, приводит к ощутимой экономии кислорода: триметазидин блокирует  $\beta$ -окисление ЖК за счёт ингибирования 3-кетацил-КоА-тиолазы, что стимулирует окисления глюкозы [34]. Милдронат инактивирует образование карнитина (из  $\gamma$ -бутиробетаина за счёт конкурентного ингибирования  $\gamma$ -бутиробетаингидроксилазы), обеспечивающего транспорт в митохондрии клетки ЖК, окисление которых требуется много кислорода. Препарат не увеличивает уровень недоокисленных ЖК, предшествующих их  $\beta$ -окислению, служащих источником токсических пероксидов [5]. Мексикор стимулирует сукцинатзависимый фрагмент цикла Кребса в митохондриях, гликолиз, элементы цитохромной цепи, обеспечивая максимальную утилизацию глюкозы без непосредственного угнетения окисления ЖК [9].

Использование Мексикора и Милдроната при ИБС позволяет повысить физическую толерантность больных, сократить потребность в сублингвальных нитратах, уменьшить частоту ишемических атак [9], а при АГ повысить эффективность гипотензивной терапии, улучшить суточный профиль артериального давления [12], снизить дисфункцию сосудистого эндотелия [8], уменьшать число лиц с опасными (из-за развития инсульта) ночными профилями артериального давления (найт-пикер, овер-диппер) [27].

Другой стороной коррекции клеточного метаболизма при ИБС, ЦВБ, АГ является снижение уровня крайне атерогенных активных свободных радикалов, рост концентрации которых обусловлен постишемической реперфузией в зонах хронической рецидивирующей ишемии миокарда или головного мозга на фоне дефицита антиоксидантных ферментов организма [6], а избыток атерогенных липидов в крови служит лёгким субстратом для образования крайне атерогенных перекисно-

модифицированных липопротеидов [4]. Универсальность механизмов реализации указанных цитопротекторов позволяет с успехом использовать их при ОНМК и хронических церебральных дисциркуляциях, улучшая нейродинамические и регуляторные функции мозга [14]. Применение Мексикора, Милдроната в комплексе лечения острого ишемического инсульта ускоряет восстановление двигательных, чувствительных и координаторных функций, способствует нормализации мнестических функций, фразовой речи, письма, снижает выраженность очагового неврологического дефицита, бытовой и социальной дезадаптации, улучшает исходы болезни [10].

Важнейшей стороной нейропротекции является обеспечение клетки субстратом окисления, требующего для синтеза АТФ небольшое количество кислорода, т.е. глюкозой. Таким препаратом может служить Актювегин. В основе его действия лежит активация транспорта глюкозы в ткань (подобно инсулину за счёт инсулиноподобного действия компонента препарата — инозитолфосфоолигосахарида) без участия инсулиновых рецепторов, стимуляция захвата клетками кислорода даже в условиях гипоксии; препарат ускоряет распад лактата и гидроксibuтирата, что способствует нормализации рН в условиях гипоксии, а также стимулирует захват тканями кислорода [15].

Актювегин представляет собой высокоочищенный гемодиализат крови телят, полученный методом ультрафильтрации, исключаящим наличие в препарате антигенных и пирогенных белковых структур. Актювегин содержит аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, антиоксидантные ферменты, электролиты, микроэлементы, в том числе и магний, что обеспечивает активацию металлсодержащих антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза) и определяет высокие антиоксидантные свойства препарата [19, 40]. Антиоксидантные и энергометаболические эффекты препарата, наступающие через 5–7 минут после его попадания в кровоток, определяют его способности повышать устойчивость клеток к гипоксемии, противостоять окислительному стрессу, восстанавливать функциональную активность нейронов [25].

Универсальные цитопротективные свойства Актювегина позволяют использовать препарат для коррекции реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда на фоне тромбоза и баллонной ангиопластики, при лечении различных видов шока [28]. Установлено, что Актювегин ингибирует активность факторов апоптоза — нейропептида  $AV_{25-35}$  и полимеразы поли-АДФ-рибозы — ядерного фермента, избыточная активация которого может запускать процессы



клеточной гибели, и активирует нуклеарный фактор κВ, играющий важную роль в регуляции процессов апоптоза и воспаления [38].

Особое значение в составе коморбидной патологии имеют когнитивные нарушения, развивающиеся у больных АГ и ЦВБ, СД: у 73% пациентов среднего и пожилого возраста без инсульта в анамнезе при АГ длительностью более 5 лет имеются умеренные (26,5%) и лёгкие (46,5%) когнитивные нарушения, что проявляется ухудшением показателей нейропсихологических тестов — время реакции, пространственная, слуховая и зрительная память, непосредственное и отсроченное воспроизведение запоминаемых слов, скорость реакции выбора, анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивация, построение программы, умозаключение, произвольное внимание [20]. Анализ 19 рандомизированных (18515 пациентов) и 11 оригинальных исследований (831674 пациента) показал, что важнейшей стороной коррекции когнитивных нарушений при АГ является цитопротекция, направленная на нейроны, сосудистый эндотелий и церебральную микроциркуляцию [17, 21].

Лечением лёгких когнитивных расстройств церебрально-сосудистого генеза у пожилых больных при АГ ежедневно занимаются как неврологи, так и врачи общей практики (более 30% пожилых горожан имеют указанные нарушения) [30]. Актовегин является ведущим комплексным цитонейропротективным средством, имеющим убедительную доказательную базу: у пациентов с возрастным снижением памяти 2-недельный парентеральный курс препарата ощутимо улучшал параметры памяти,

внимания, мышления [37], а у пациентов с болезнью Альцгеймера и мультиинфарктной деменцией наблюдалось значимое улучшение когнитивных процессов по сбору и обработке информации, выраженности симптомов деменции, снижение потребности в уходе и сопровождалось улучшением электроэнцефалограммы (даже после разового введения препарата) [35].

Эффект Актовегина дозозависим [24]. Высокая эффективность препарата у больных с лёгкой и умеренной деменцией на фоне АГ подтверждена в ряде многоцентровых исследованиях, доказавших прирост скорости психических процессов после его приёма [32, 36]. Пероральный прием Актовегина (1,2–1,8 г/сут в течение 12 недель) у пожилых больных с ЦВБ сопровождался улучшением показателей мышления и внимания [32]. При мягких когнитивных снижениях церебрально-сосудистого генеза Актовегин положительно воздействует как на общее клиническое состояние, так и на составляющие когнитивных дисфункций (ассоциативное мышление, различные компоненты мнестической функции), зрительную и слухоречевую память, номинативную функцию речи, произвольное запоминание в слухоречевой сфере, динамический праксис и произвольную регуляцию праксиса, зрительно-пространственную деятельность [2].

Цитопротективные свойства Актовегина позволяют использовать его как инструмент для предупреждения инсульта при продромальных ишемических атаках в качестве средства «прекондиционирования» мозговой ткани и защиты нейронов от реперфузионных повреждений. Эн-

дотелей протективные свойства Актовегина позволяют оптимизировать баланс простаглицина и увеличить экспрессию эндотелиального оксида азота, что обеспечивает улучшение сосудистого компонента кровоснабжения ткани [18].

Применение Актовегина у больных с диабетической микроангиопатией сопровождается улучшением основных характеристик капиллярного кровотока, отражающих реологические свойства крови и состояние проницаемости стенки капилляра [13]. В ряде оригинальных исследований было показано, что приём Актовегина (400 мг/сут внутривенно) у больных СД 2 типа с когнитивными нарушениями приводит к улучшению показателей по шкале оценки психического статуса, в первую очередь памяти [3, 22]. Эффективность Актовегина доказана у больных СД с диабетической дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатией [31], что выражалось в увеличении расстояния ходьбы без боли, сухожильных рефлексов, поверхностной и глубокой чувствительности [29], амплитуды сенсорного ответа [13].

Доказано, что Актовегин способен увеличивать синоптическую проводимость и приводить к росту числа нейронов в мозговой ткани, что во многом определяет нейротрофические эффекты препарата [34, 39]. Не вызывает сомнения, что обладающий антигипоксическим и антиоксидантным действием Актовегин может применяться при широком круге патологий центральной и периферической нервной системы, в патогенезе которых лежит гипоксия, ишемия и оксидативный стресс. Препарат используется при ЦВБ, когнитивных нарушениях, обусловленных сосудистыми или сосудисто-дегенеративными факторами, а также заболеваниях периферической нервной системы — ишемической невропатии, обусловленной сосудистым фактором. Таким образом, Актовегин<sup>1</sup> оказывает плейотропные нейрометаболические эффекты и представляет большой интерес для клинической неврологической практики в терапии цереброваскулярных заболеваний, в том числе профилактики развития и лечения сосудистых когнитивных расстройств у пациентов с АГ [33].

Решение проблем комбинированной нейропротекции представляет собой одно из самых сложных, но перспективных направлений терапии цереброваскулярной патологии. Результаты исследований свидетельствуют о перспективности применения кардио- и нейроцитопротекторов в составе комплексной терапии сердечно-сосудистой патологии.

<sup>1</sup> Для профилактики деменции у больных с нарушением когнитивных функций обычно применяют Актовегин форте 200 мг 3 раза в день в течение 1,5–2 месяцев. У пациентов с наличием сосудистой деменции обычно начинают с внутривенного введения Актовегина 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно в течение 10–14 дней, а затем переходят на пероральный приём Актовегина форте по 200 мг 3 раза в день.

У больных с коморбидной цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологией Актовегин хорошо сочетается с цитопротекторами, обеспечивая снижение потребности нейронов в кислороде за счёт активации окисления глюкозы, поскольку он обеспечивает её транспорт в клетку и нейромедиаторный компонент.

Результаты клинической эффективности цитопротекторов и фактическое отсутствие у них ощутимых нежелательных побочных эффектов делают их препаратами выбора в составе комплексной терапии цереброваскулярной патологии на фоне АГ и ИБС, что позволит повысить эффективность вторичной профилактики болезней и улучшить качество жизни больных с коморбидной патологией.

Ⓟ

### Список литературы

1. Бояринов Г.А., Яковлев А.Ю., Тулева С.А. и др. Влияние цитохрома С на миокард во время реперфузии // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1999. № 4. С. 25–29.
2. Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Михайлова Н.М., Рощина И.Ф., Селезнёва Н.Д. Исследование эффективности и безопасности применения препарата Актовегин у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза // Психиатрия. 2009. № 1. С. 37–50.
3. Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом // Неврол. журн. 2008. № 5. С. 39–43.
4. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. М.: Наука, 2001.
5. Калвиньш И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии / И. Я. Калвиньш // Terra medica nova. 2002. № 3. С. 3–15.
6. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. Москва: РКНПК МЗ РФ, 2001.
7. Левин О.С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Методическое пособие. Москва, 2010. 8 с.
8. Михин В.П. Сравнительная эффективность влияния кардиопротекторов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения / В.П. Михин, Т.Ю. Колонутова, В.Г. Шарова // Нижегородский медицинский журнал. 2006. № 5. С. 137–143.
9. Михин В.П. Кардиопротектор Мексикор — новое направление в лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Под ред. д.м.н. проф. В.П. Михина. Москва, 2008, 52 с.
10. Михин В.П., Болдина Н.В., Чернятина М.А., Ласков В.Б., Сидорова С.А. Эффективность кардиоцитопротектора Мексикор в составе комплексной терапии больных с острой церебральной дисциркуляцией на фоне артериальной гипертонии // Ангиология и сосудистая хирургия. № 4. С. 43–48.
11. Михин В.П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии // Архив внутренней медицины. 2011. № 1. С. 21–28.



12. *Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е.* Сравнительная оценка эффективности Мексикора и Триметазида у больных гипертонической болезнью на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010. № 1. С. 100–105.
13. *Моргоева Ф.Э., Аметов А., Строков И.А.* Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина // Рус. мед. журн. 2005. № 6. С. 302–304.
14. Нейропротекция при ишемическом инсульте: эффективность Милдроната / З.А. Суслина, М.Ю. Максимова, Б.А. Кистенев, Т.Н. Фёдорова // Фарматека. 2005. № 13. С. 99–104.
15. *Нордвиг Б.* Механизмы действия и клиническое применение препарата Актовегин. Актовегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002. С. 18–24.
16. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции / Ю.Н. Беленков. Москва, 2009.
17. *Остроумова О.Д., Боброва Т.А.* Когнитивные нарушения и деменция: возможности терапии препаратом Актовегин / О.Д. Остроумова, Т.А. Боброва // Сердце. 2003. Т. 2, № 4 (10). С. 210–214.
18. *Румянцева С.А.* Фармакологические характеристики и механизм действия Актовегина // В сб. «Актовегин. Новые аспекты клинического применения». Москва, 2002. С. 3–9.
19. *Румянцева С.А., Беневоленская Н.Г., Евсеев В.Н.* Антигипоксанта в реаниматологии и неврологии // Рус. мед. журн. 2004. № 22. С. 302–304.
20. *Старчина Ю.А.* Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии // Consilium medicum. 2013. № 9. С. 18–24.
21. *Строков И.А., Моргоева Ф.А.* Артериальная гипертония и дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм лечения // РМЖ. 2004. Т. 12, № 7. С. 501–505.
22. *Строков И.А., Моргоева Ф.Э., Строков К.И.* и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином // Рус. мед. журн. 2006. № 9. С. 698–703.
23. *Сыркин А.Л., Долецкий А.А.* Триметазидин в лечении ишемической болезни сердца // Клиническая фармакология и терапия. 2001. № 10 (1). С. 1–4.
24. *Танашян М.М., Бархатов Д.Ю., Родионова Ю.В., Коновалов Р.Н.* Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Атмосфера. Нервные болезни. 2010. № 2. С. 30–36.
25. *Федин А.И., Румянцева С.А.* Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения. Актовегин в неврологии / Под ред. С.А. Румянцевой. Сборник научно-практических статей. Москва, 2002. С. 74–84.
26. *Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П., Мезенцева Л.Н., Забелина И.В.* Влияние сочетанной терапии Мексикором и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль артериального давления и эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии у больных артериальной гипертензией // Медицинский вестник МВД. 2005. № 2 (15). С. 5–6.
27. *Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П.* Влияние Милдроната на функцию эндотелия, суточный профиль артериального давления и внутрисердечную гемодинамику у больных артериальной гипертензией // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2009. № 2. С. 125–129.
28. *Шилов А.М.* Антигипоксанта и антиоксиданты в кардиологической практике // Русский медицинский журнал. № 2. С. 112–114.
29. *Яворская В.А., Егоркина О.В., Машкин О.Н.* и др. Клинический опыт применения Актовегина при диабетической полинейропатии // В сб. «Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии». Москва, 2005. С. 27–30.
30. *Яхно Н.Н., Захаров В.В., Степкина Д.А.* и др. Эпидемиология когнитивных нарушений. Анализ работы лаборатории памяти // В сб.: Когнитивные и другие нервно-психические нарушения. Сборник тезисов Российско-французской науч.-практ. конф. Москва 22–23 июня 2011 г. Из-во ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Москва, 2011. С. 138–139.
31. *Янсен В., Бек Е.* Лечение диабетической полинейропатии. Контролируемое двойное слепое исследование // В сб. «Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии». М., 2005. С. 11–20.
32. *Янсен В., Брукнер Г.В.* Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) // Рус. мед. журн. 2002. № 12–13. С. 543–546.
33. *Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.* et al. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades // Wien Med. Wochenschr. 2011. Vol. 161, № 3–4. P. 80–88.
34. *Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D.* Neuroprotection and antioxidative effects of the gemodialisate Actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular Med. Dec. 2011. Vol. 13, № 4. P. 266–274.
35. *Herrmann W.M., Bohn-Olszewsky W.J., Kuntz G.* Infusions therapie mit Actovegin bei Patienten mit ptimar degenerativer Demenzvom Alzheimer Typ und Multiinfarkt-Demenz // Z. Geriatrie. 1992. Vol. 5. P. 46–55.
36. *Oswald W.D., Steger W., Oswald B.* et al. Die Verbesserung fluider kognitiver Leistungen als Indikator fur die klinische Wirksamkeit einer nootropen Substanz. Eine placebokontrollierte Doppelblind Studie mit Actovegin // Z. Gerontopsychol. Psychiatrie. 1991. Vol. 4. P. 209–220.
37. *Saletu B., Grunberger J., Linzmayer L.* et al. EEG Brain Mapping and Psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusion with the impairment after acute and 2-week infusion with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials // Neuropsychobiology. 1990–91. Vol. 24. P. 135–148.
38. *Skoog I., Korczyn A., Guekht A.* Neuroprotection in vascular dementia: A future path // Journal of Neurological Sciences. 2012. Vol. 322. P. 232–236.
39. *Shamalov N.A., Stakhovskaia I.V., Shetova I.M., Efremova N.A., Anisimov K.V.* Efficacy and safety of combined therapy with citicholine and actovegin in the acute period of ischemic stroke // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im S.S. Korsakova. 2010. Vol. 110 (9, Pt 2). P. 13–17.
40. *Tazaki Y., Sakai F., Otomo E.* et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter doubleblind placebo-controlled study // Stroke. 1988. Vol. 19. P. 211–216.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.*

*Авторы и редакция выражают благодарность компании «Takeda».*