

Опыт применения низкомолекулярных гепаринов при лечении тромбоза глубоких вен

И.Н. Бокарев, Л.В. Попова

Московская Медицинская академия
им. И.М. Сеченова

Гепарин был открыт Джеймем МакЛиным (J. McLean) в 1916 году совершенно случайно [1]. Будучи студентом медицинского факультета Университета Джона Хопкинса в Балтиморе он пришел к профессору кафедры физиологии В. Хауэллу, от которого и получил задание изучить тромбопластическую активность человека. Д. МакЛин стал исследовать липоиды-фосфатиды из печени (гепар-фосфатид) и сердца (куорин). Испытывая тромбопластическую активность экстрактов печени, он обнаружил, что гепар-фосфатид не только не повышает свертывание крови, а, наоборот, обладает антикоагулянтной активностью. Его наблюдение было опубликовано в Американском журнале физиологии в 1916 году (том 41, стр. 250).

В 1918 г. Виллиам Хауэлл совместно с Холтом произвели детальное исследование антикоагулянтной субстанции, обнаруженной Д. Маклиным, и назвали её гепарином. Уже в 1924 г. Мэсон из Детройта показал, что гепарин может предотвращать образование внутрисосудистых тромбов, что было показано в эксперименте на кроликах и собаках. Более того, полученный В. Хауэллом гепарин даже был введён внутривенно 33 здоровым добровольцам. В 30-х годах XX века группа учёных под руководством Ч. Беста получила из говяжьей печени кристаллическую натриевую соль гепарина, а Э. Йорпес (Стокгольм) обнаружил, что гепарин продуцируется тучными клетками, и предположил вероятную его химическую структуру.

Основной элемент молекулы гепарина – трисульфированный дисахарид. Первые успешные попытки применения качественного гепарина для лечения больного тромбозом были сделаны С. Crafoord в 1929 г. В 1935 г. почти одновременно хирурги Г. Маррэй (Торонто) и К. Крафоорд (Стокгольм) начали клинические испытания гепарина в исследованиях по предупреждению послеоперационных тромбозов лёгочной артерии. В 1937 г. в журнале Хирургия (Surgery – Murrey, Jaques, Best) и Скандинавском хирургическом журнале (Crafoord) были опубликованы результаты применения гепарина более чем у 1500 пациентов. Таким образом, началась эра гепаринотерапии.

Гепарин стали активно изучать во многих странах мира, и уже в 1941 г. французская Лаборатория Шой (Choay) разработала и ввела в лечебную практику свой коммерческий гепарин. Данный лекарственный препарат уже активно применялся во время второй мировой войны для профилактики тромботических осложнений. Однако механизм его действия и оптимальная терапевтическая тактика продолжали постоянно изучаться и совершенствоваться. В 1950 г. Ч. Бест предложил новую концепцию лечебного использования гепарина. Он полагал, что наиболее эффективным будет его действие

в тех случаях, когда будут использоваться малые дозы данного препарата.

В настоящее время известно, что гепарины представляют собой смесь полисахаридных субстанций, которые состоят из различного количества и чередующихся в различных вариантах остатков д-глюкозамина и уроновой кислоты, подверженных разной степени сульфирования. Коммерческие гепарины производятся из различного сырья и неодинаковыми технологическими способами, что определяет различие в их антикоагулянтных потенциях. Гепарины, полученные из лёгких крупного рогатого скота, имеют меньшее сродство к антитромбину, по сравнению с гепаринами, полученными из слизистой кишечника свиней.

Механизм антикоагулянтного действия гепарина заключается в снижении фибринообразования за счёт угнетения функции активированного фактора IIa (тромбина) и активированного фактора X (Xa). Антикоагулянтное действие гепарина происходит только при наличии в крови достаточного количества антитромбина III, что было описано U. Abildgaard в 1968 г. [1]. Гепарин в комплексе с антитромбином ингибирует и другие прокоагулянты – факторы – IX, XI, XII. Однако наиболее сильное влияние на гемокоагуляцию оказывает его действие на тромбин и фактор Xa.

Исследования активных участков гепарина почти одновременно в 1976 г. в трёх различных лабораториях – L.H. Lam и R. Rosenberg, M. Hook с коллегами, L.O. Andersson и T. Barrowcliffe с коллегами привели к неожиданному открытию. Эти учёные показали, что гепарин неоднороден. Было обнаружено существование множества гепаринов, отличающихся по своему молекулярному весу, который колебался от 2000 до 30 000 Дальтон, что определялось длиной мукополисахаридной цепочки. Фракционирование гепаринов показало, что ингибирование активного фактора Xa занимают лишь низкомолекулярные гепарины. Гепарины с крупным молекулярным весом способны в большей степени угнетать функцию тромбина. Кроме того, соединение гепарин-антитромбин способно снижать активность тромбоцитов.

Первый гепарин низкого молекулярного веса был создан институтом Choay и получил название Nadroparin (надропарин), который стал выпускаться фирмой «Sanofi» под наименованием «Фраксипарин» (1985 г.) [1]. Применяемые на сегодняшний день гепарины низкомолекулярного веса (НМГ) отличаются друг от друга, так как могут готовиться из различного сырья и получаются с помощью различных технологий в ходе азотнокислой, гепариназной или щелочной деполимеризации, которой иногда может сопутствовать реакция бензиллирования. В связи с этим следует полагать, что перенесение опыта работы с одним НМГ на другой будет не правильно.

Во время терапии любыми гепаринами могут возникнуть осложнения, такие как кровоточивость, гепарининдуцированная тромбоцитопения, гепарин-ассоциированный остеопороз, аллергические реакции, гепарининдуцированное поражение кожи, повышение уровня трансаминаз в крови и др.

Низкомолекулярные гепарины более удобны в применении. В большинстве клинических случаев они не требуют лабораторного контроля, несколько реже являются причиной геморрагий и практически не вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению. Кроме того, действие НМГ более продолжительно. Они могут вводиться 1–2 раза в сутки и поэтому доступны для амбулаторного применения [1].

Клиническая эффективность низкомолекулярных гепаринов доказана в многочисленных мно-

Таблица 1. Распространённость ВТЭ в мире

Часть света	Частота ТГВ в год	Частота ТЭЛА (несмертельная) в год	Смертность от ТГВ и ТЭЛА
Северная Америка	376 365	237 058	296 370 [5]
Европа	684 019	434 723	543 454 [6]

гоцентровых исследованиях, полностью соответствующих принципам «Медицины, основанной на доказательствах».

Гепарины применяют во всех случаях, когда требуется быстро снизить интенсивность гемокоагуляции. Гипокоагуляционное действие от гепаринов наступает практически сразу же после попадания его в кровь, поэтому данные препараты нашли широкое применение для лечения и профилактики венозного тромбоэмболизма (ВТЭ). Данное понятие включает в себя как венозные тромбозы, так и тромбоэмболию лёгочной артерии (ТЭЛА). От ВТЭ ежегодно страдают миллионы людей (табл. 1). Причиной гибели 1 пациента из 1000 является именно ТЭЛА [2]. Более 80 % тромбозов глубоких вен протекает бессимптомно, однако и они способны приводить к развитию посттромботического синдрома. У 300 лиц из каждых 100 тыс. живущих, перенесённые ранее венозные тромбозы служат причиной развития трофических язв нижних конечностей [2]. Более того, 8 % пациентов с тромбозами глубоких вен (ТГВ) погибают в течение месяца [3]. Имеющиеся данные позволяют утверждать, что почти у 25 % населения мира в тот или иной период жизни возникает венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) [2]. По оценкам экспертов Ассоциации флебологов России, в нашей стране ежегодно венозный тромбоз возникает у 240 тыс. человек, из которых у 100 тыс. развивается ТЭЛА [4].

Клиническая картина тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) проявляется:

- болевым синдромом, спонтанной болью в области стопы и голени, которая усиливается при ходьбе; болью в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы (симптом Хоманса), при переднезаднем сжатии голени (симптом Мозеса); болезненностью при пальпации по ходу магистральных вен;
- отёком голени и стопы, видимым или выявляемым путём обнаружения асимметрии окружности голени и бедер. Диагностически значимая разница должна быть более 1,5 см. Окружность голени измеряют на расстоянии 10 см ниже коленной чашечки, а бедра – на 15–20 см выше её.

Достоверный диагноз ТГВ устанавливают на основании результатов инструментальных методов обследования: дуплексного ультразвукового сканирования (уровень убедительности доказательства – 2С) или флебографии [7].

Определение Д-димера проводится только после оценки клинической вероятности ТЭЛА и ТГВ. Нормальный уровень Д-димера (менее 500 мкг/л) в плазме позволяет с точностью более 90 % отвергнуть предположение о наличии ВТЭ у больных с низкой или средней клинической вероятностью [7].

Лечение острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей в большинстве случаев проводят подкожными введениями низкомолекулярного гепарина, а также внутривенным или подкожным введением нефракционированного гепарина (НФГ) в терапевтических дозах (уровень убедительности доказательства – 1А) [8]. Лечение оральными антикоагулянтами начинают одновременно с назначением гепаринов. При достижении показателем МНО величины от 2,0 до 3,0 гепаринотерапию отменяют (уровень убедительности доказательства – 1А) [8]. Продолжительность лечения гепаринами в

среднем составляет 5–7 дней (уровень убедительности доказательства – 1С) [8].

Изучение эффективности применения НМГ для лечения венозных тромбозов началось с конца 80-х годов прошлого века, когда G. Bratt с коллегами провели сравнительное изучение действия дальтепарина (фрагмин), введённого внутривенно, и НФГ, также вводимого внутривенно, для лечения ТГВ [9]. D. Lockner с коллегами провели подобное исследование, но сравнивали действие дальтепарина, вводимого уже подкожно [10]. Данные исследования проводились с обязательным применением лабораторного контроля за терапией НМГ, которое включало определение уровня антиХа-фактора. В дальнейшем были проведены исследования, где применялись для лечения ВТЭ и другие низкомолекулярные гепарины, такие как надропарин, эноксипарин, тинзапарин и др. [11]. По данным мета-анализа, проведённого L.R. Dolovich с коллегами и включившего 13 исследований, в лечении тромбозов глубоких вен преимущество отдаётся НМГ, а при лечении ТЭЛА – НФГ. В то же время малые кровотечения НМГ вызывали чаще, а большие – реже, по сравнению с НФГ. Общая смертность также была ниже при использовании низкомолекулярных гепаринов [11]. По данным другого мета-анализа (14 исследований, S.K. Volteas, 1996), НМГ показали преимущества перед стандартными НФГ при лечении ТГВ. При использовании НМГ быстрее происходил лизис тромба (определяемый на серии контрольных венограммах), наблюдалось меньше кровотечений, отмечалась более низкая летальность и меньший риск рецидива ТГВ в течение 90 дней у больных с онкологическими заболеваниями [13].

Исследование надропарина/фраксипарина проводилось в ряде работ P. Prandoni с коллегами (1990, 1992, 2004 гг.) [14–16], M.M.V. Koopman с коллегами (1996 г.) [17]. Результаты этих исследований говорят о том, что надропарин/фраксипарин имеет преимущество перед НФГ в лечении венозных тромбозов и лёгочной эмболии и реже вызывает кровоточивость. Кроме того, на фоне применения данного НМГ отмечались меньшие показатели смертности. Так, по данным M.M.V. Koopman, рецидивы тромбоза глубоких вен имели место у 6,9 % пациентов на фоне применения надропарина и у 8,6 % – при использовании нефракционированного гепарина. В то же время применение НФГ привело к развитию у 2,0 % больных кровоточивости, а введение низкомолекулярного гепарина – у 0,5 % лиц. Качество жизни улучшилось в обеих социальных группах, а физическая и социальная активность были достоверно выше в группе больных, леченных НМГ (надропарином) [17].

Под руководством P. Prandoni (2004 г.) проведено большое многоцентровое рандомизированное открытое исследование [16]. В нём оценивалась эффективность надропарина и нефракционированного гепарина при лечении таких проявлений венозного тромбоэмболизма, как тромбозы глубоких вен, тромбоэмболия лёгочной артерии и рецидивирующий ТГВ. Низкомолекулярный гепарин (фраксипарин) назначался подкожно в дозе 85 анти-Ха ед/кг дважды в день. НФГ также вводился подкожно в дозах, зависящих от массы тела. Одновременно с гепаринами назначались пероральные антикоагулянты в течение 12 недель. Лечение гепаринами продолжалось в течение 5 дней до достижения МНО значения 2,0. На 90-й день наблюдения рецидивы венозного тромбоэмболизма при использовании фраксипарина/надропарина встречались у 3,9 % больных, а при применении нефракционированного гепарина – у 4,2 % пациентов. Смертность в обеих группах составила 3,3 %.

В настоящее время на рынке существует особая форма надропарина (фраксипарина) – фраксипарин форте. Она представляет собой двойную концентрацию надропарина кальция, но в том же объеме, что и фраксипарин и может вводиться один раз в сутки, что делает его более удобным в применении, в т. ч. и в амбулаторных условиях. Charbonnier с коллегами в 1998 г. были опубликованы результаты изучения эффективности данных двух форм надропарина при лечении тромбоза глубоких вен [19]. Это было многоцентровое (70 европейских центров) двойное слепое исследование, в котором надропарин вводился один раз в сутки или два раза в сутки подкожно. В работу были включены 651 пациент, страдающие проксимальными венозными тромбозами. Доза препарата определялась в соответствии с массой пациента (0,1 мл на 10 кг массы). Длительность применения НМГ составляла от 5 до 12 дней. Неэффективность лечения при использовании фраксипарина форте составила 4,1 %, при использовании обычного фраксипарина – 7,2 %, частота крупных кровотечений составила 1,3 и 1,2 % соответственно [19].

Низкомолекулярные гепарины, в т. ч. и надропарин, эффективно предотвращают и развитие венозных тромбозов в ситуациях, связанных с их высоким развитием как в хирургии, так и в терапии. Это было показано многочисленными исследованиями [8, 19].

Низкомолекулярные гепарины, в т. ч. и надропарин (фраксипарин), рекомендованы международными организациями [8] для лечения и профилактики венозного тромбоэмболизма. Они эффективно снижают риск повторных венозных тромбозов, уменьшают смертность и в большинстве случаев характеризуются несколько меньшей частотой развития больших кровотечений и других осложнений, чем при использовании НФГ. Кроме того, НМГ не требуют лабораторного контроля, удобны в при-

менении и тем самым доступны для амбулаторного назначения.

Статья подготовлена при поддержке компании GlaxoSmithKline.

Литература

1. Messmore H.L. et al. Studies comparing low molecular weight heparin with heparin for the treatment of thromboembolism: a literature review // Current Pharmaceutical Design; 2000; 10; 1001–1010.
2. Fletcher J. et al. The Australia and New Zealand working party on the management and prevention of venous thromboembolism. Prevention of venous thromboembolism. Best Practice Guidelines for Australia and New Zealand, 3rd edition.
3. Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 update. A report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee, 2008; 93.
4. Российский Консенсус «Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений». М.: 2000; 20с.
5. Heit J.A., et al., on behalf of the VTE Impact Assessment Group, Poster Estimated Annual Number of Incident and Recurrent, Nonfatal and Fatal VTE in the US ASH 2005.
6. Cohen A.T. et al. On behalf of the VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE): The Prevalence and Burden of Venous Thromboembolic Disease in Europe, Poster ISPOR 2005.
7. Бокарев И.Н и др. Венозные тромбозы и тромбоемболия лёгочной артерии (венозные тромбоэмболические осложнения). Методические рекомендации. М.: 2007; 21.
8. Hirsh J. Guidelines for antithrombotic therapy. Eighth edition // BC Decker Inc Hamilton, London. 2008; 121.
9. Bratt G. et al. A comparison between low molecular weight heparin (kabi 2165) and standard heparin in intravenous treatment of deep vein thrombosis // Thromb Haemost. 1985; 54; 813–17.
10. Lockner D. et al. Intravenous and subcutaneous administration of Fragmin in deep vein thrombosis // Haemost. 1986; 16: Suppl 2: 25–9.
11. Van der Belt AG et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparin versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism (review). In Cochrane database systematic (review). 2000.
12. Dolovich L.R. et al. A meta-analysis comparing low molecular weight heparin with unfractionated heparin for the treatment of venous thromboem-

Информация о препарате

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА
Антикоагулянт прямой.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика тромбоэмболических осложнений при общехирургических и ортопедических вмешательствах; у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии; нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда без зубца Q). Лечение тромбоемболий. Профилактика свёртывания крови во время гемодиализа.

ПРОТИПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата. Тромбоцитопения при применении надропарина в анамнезе. Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином. Органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки). Травмы или оперативные вмешательства на головном или спинном мозге или на глазах. Внутримозговое кровоизлияние. Острый септический эндокардит. Тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбоемболий, нестабильной стенокардии и инфаркты миокарда без зубца Q. Детский возраст (< 18 лет).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. Большие дозы могут провоцировать кровотечения различных лока-

ФРАКСИПАРИН® (GlaxoSmithKline) Надропарин кальция Раствор для п/к введения

лизаций и лёгкую тромбоцитопению (тип I), которая обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии. Возможно временное умеренное повышение уровня печёночных ферментов (АЛТ, АСТ).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Особое внимание следует уделять конкретным инструкциям для каждого лекарственного препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов, т. к. в них могут быть использованы различные единицы дозирования (ЕД или мг), вследствие чего недопустимо чередование Фраксипарина с другими НМГ при длительном лечении. Также необходимо обращать внимание на то, какой именно препарат используется – Фраксипарин или Фраксипарин Форте, т. к. это влияет на режим дозирования.

ФОРМА ВЫПУСКА

По 0,3 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл или 1,0 мл препарата в однодозовом стеклянном шприце с защитным корпусом, наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком. По 2 или 10 шприцев в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту врача. Регистрационное удостоверение П № 015872/01 от 28.07. 2006 г.

За дополнительной информацией обращайтесь в ЗАО «ГлассоСмит-Кляйн Трейдинг»: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3, эт. 5. бизнес-парк «Крылатские холмы». Тел. (495) 777-89-00, факс (495) 777-89-01.



GlaxoSmithKline

Дата выпуска материала — июль 2008 г.



Надежная защита от тромботических осложнений

Только Фраксипарин достоверно снижает риск ТГВ в сравнении с НФГ¹

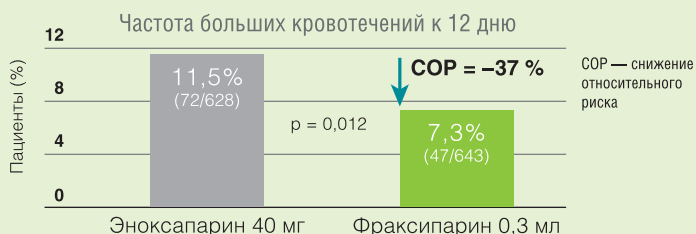


Методология: данные мета-анализа рандомизированных исследований в общей хирургии, сравнивающих НМГ и НФГ (всего более 10 000 пациентов). Показанные результаты относятся к бессимптомным ТГВ. Риск развития кровотечений не отличался в группах НМГ и НФГ.

Относительный риск меньше 1 означает, что НМГ более эффективен, чем НФГ
Увеличения частоты нежелательных явлений на фоне надропарина по сравнению с другими гепаринами не наблюдалось¹

¹Mismetti et al. Meta analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001; 88: 913–30.

На фоне Фраксипарина наблюдается достоверно меньший риск больших кровотечений по сравнению с эноксапарином²



Методология: проспективное, мультицентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование. 1288 пациентов, оперированных по поводу колоректального рака, получали Фраксипарин п/к 0,3 мл (n=653) или эноксапарин п/к 40 мг (n=635) один раз в день в течение 9±2 дней за 2–4 часа до операции. (Первичная конечная точка эффективности состояла из ТГВ, документированного с помощью била-теральной венографии, и ТГВ и ТЭЛА, клинически выраженных, в течение 12 дней после операции. Основным параметром оценки безопасности являлась частота больших кровотечений).²

Частота тромбозмболических осложнений составила 15,9% на фоне надропарина и 12,6 % на фоне эноксапарина (разница не достоверна). Частота проксимальных ТГВ была сравнима в обеих группах, частота клинически выраженных тромбозмболических осложнений была достоверно ниже в группе надропарина (0,2% vs 1,4%).

²Simonneau G, Laporte S, Derlon A. et al. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 ml) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006 (4): 1693–1700.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3, эт. 5, бизнес-парк «Крылатские Холмы» Тел. (495) 777 8900, факс (495) 777 8901

*Перед использованием препарата ознакомьтесь с Инструкцией по медицинскому применению препарата Фраксипарин. Регистрационное удостоверение П №015872/01 от 28.07.2006 г.

Фраксипарин[®]
надропарин

Высокая эффективность и низкий риск кровотечений

bolism // Arch Intre Med. 2000; 160: 181–8.

13. Volteas S.K. et al. Low molecular weight heparins in the initial treatment of deep vein thrombosis // Int Angiol. 1996; Mar; 15: 1: 67–74.

14. Prandoni P. et al. Treatment of deep vein thrombosis by fixed dose of low molecular weight heparins (CY216) // Haemost. 1900; 20: Sumpl 1: 220–3.

15. Prandoni P. et al. Comparison of low molecular weight heparin with standard intravenous heparin in profilactis deep vein thrombosis // Lancet.1992; 339: 441–445.

16. Prandoni P. Toward the Simplification of Antithrombotic Treatment of Venous Thromboembolism // ANN INTERN MED: 2004; 140: 925–926.

17. Koopman M.M.W. et al. Treatment of Venous Thrombosis with Intravenous Unfractionated Heparin Administered in the Hospital as Compared with Subcutaneous Low-Molecular-Weight Heparin Administered at Home // N engl J Med. 1997; 337: 17: 1251.

18. Charbonnier et al. for the FRAXODI group, Thromb Haemost. 1998; 79: 897–901.

19. Buller HR et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytictherapy // Chest. 2004; sep; 126/3: Suppl: 401–28.

В статье О.В. Аверкова «Острый коронарный синдром без подъёмов сегмента ST на ЭКГ: основания для использования фондапаринукса в рамках инвазивной стратегии лечения» (№ 7/08) были допущены опечатки:

- на стр. 21, 3-й абзац справа: >14 000 (было напечатано > 140 000);
- на стр. 22, в таблице 1 последняя строка должна быть следующей.

	Фондапаринукс (n = 1414)	Эноксапарин (n = 1420)	Отношение рисков (95 % ДИ)	p
Крупные кровотечения	2,3 %	4,9 %	0,48 (0,31–0,72)	< 0,0005

Бланк бесплатной подписки на журнал
«Трудный пациент»

Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты*					
* Ваш e-mail будет включён в базу интернет-рассылки электронной версии журнала					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 119002, Москва, а/я 11, журнал «Трудный пациент» или по e-mail: info@t-patient.ru , academizdat@mail.ru					

