

REPRINT

ŚWIAT I FARMACJI MEDYCYNY

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek

I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego

Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum w Krakowie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Danuta Czarnecka

Połączenie bisoprololu i peryndoprylu w terapii nadciśnienia tętniczego i przyspieszonego rytmu serca



Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek
I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Danuta Czarna

Połączenie bisoprololu i peryndoprylu w terapii nadciśnienia tętniczego i przyspieszonego rytmu serca

Combination of perindopril with bisoprolol in the management of hypertension and elevated heart rate

Summary

Elevated heart rate is a common feature in patients with hypertension and is associated with an increased risk of mortality. PTNT 2019 recommendations point out that a global strategy for treating hypertensive patients should include, in addition to achieving blood pressure targets, correction of all other modifiable cardiovascular risk factors, including heart rate. According to the current guidelines of ESC-ESH on the management of arterial hypertension, it is recommended to combine β -blockers with any of the other major classes of drugs in the presence of unambiguous clinical indications, which include the need to control heart rate (IA). Data from clinical trials indicate that the beneficial effect of perindopril treatment on patient survival is supplemented by well-documented cardioprotective effects of β -blockers. Bisoprolol in combination with perindopril in the form of a single pill preparation enables, as recommended by current guidelines, to simplify the therapeutic regimen to achieve long-term patient compliance with pharmacotherapy.

Keywords: ACE-inhibitor, β -blocker, heart rate, hypertension, single pill combination

Słowa kluczowe: β -adrenolityk, częstość akcji serca, inhibitor ACE, lek złożony, nadciśnienie tętnicze

Podwyższona częstość akcji serca jest częstą cechą u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności z wszystkich przyczyn. Zalecenia PTNT z 2019 roku zwracają uwagę, że globalna strategia leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna obejmować, oprócz uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego, skorygowanie wszystkich pozo-

stałych, modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym częstości rytmu serca. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC-ESH postępowania w nadciśnieniu tętniczym zaleca się łączenie β -adrenolityków z którąkolwiek z pozostałych głównych klas leków w sytuacji występowania jednoznacznych wskazań klinicznych, do których należy konieczność kontroli częstości akcji serca (IA).

Dane z badań klinicznych wskazują, że korzystny wpływ leczenia peryndoprylem na przeżycie pacjentów uzupełnia dobrze udokumentowane działanie kardioprotekcyjne β -adrenolityków. Bisoprolol w połączeniu z peryndoprylem w postaci preparatu złożonego dwuskładnikowego umożliwia zalecane przez aktualne wytyczne uproszczenie schematu terapeutycznego dla osiągnięcia długoterminowego stosowania się pacjenta do zaleceń farmakoterapii.

Podwyższona częstość akcji serca jest częstą cechą u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co więcej, podwyższona częstość akcji serca jest związana z rozwojem nadciśnienia i często wyprzedza jego wystąpienie. W dużym licznie badaniu HARVEST u 15% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono tętno spoczynkowe powyżej 85 uderzeń na minutę, a u 27% badanych częstość tętna wynosiła powyżej 80 uderzeń na minutę^[1]. W badaniu przeprowadzonym we Francji, w kohorcie pochodzącej z populacji ogólnej, wykazano zależność częstości akcji serca i wartości ciśnienia tętniczego, stwierdzając wyższą częstość akcji serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do badanych z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, przy czym najwyższa częstość akcji serca charakteryzowała pacjentów z nadciśnieniem umiarkowanym i ciężkim^[2]. Ponadto w obserwacji długoterminowej wykazano, że u osób ze stanem przednadciśnieniowym częstość tętna ≥ 80 uderzeń na minutę powoduje 50% wzrost śmiertelności całkowitej^[3]. Podwyższona częstość akcji serca wiąże się więc z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, zwiększonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego oraz zwiększonym ryzykiem śmiertelności z wszystkich przyczyn.

Przypadek I

Mężczyzna w wieku 42 lat, księgowy, zgłasza się z powodu nawracającego uczucia kołatania serca z towarzyszącym niepokojem oraz zmierzonego przygodnie ciśnienia tętniczego wynoszącego 160/100 mmHg. Powyższe dolegliwości występują od ok. 1,5 roku, nasiliły się w ciągu ostatnich 4 miesięcy. Pacjent dotychczas nie leczył się przewlekłe, nie zgłasza poważnych przebytych chorób. Neguje palenie papierosów. W badaniu fizykalnym wydolny oddechowio i krążeniowo. Częstość tętna 86/min. Ciśnienie tętnicze (CTK) 166/102 mmHg, 160/98 mmHg. BMI 24,8 kg/m². EKG: rytm zatokowy o częstości ok. 85/min, zakłócony pojedynczymi pobudzeniami dodatkowymi pochodzenia nadkomorowego. Oś pośrednia. PQ 160 msek. QRS 80 msek. Bez zmian ST-T. Włączono bisoprolol 5 mg 1 \times dziennie oraz peryndopryl 5 mg 1 \times dziennie. Wyznaczono termin wizyty kontrolnej za 8 tygodni, z wynikiem całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM). Po 8 tygodniach leczenia stwierdzono znaczącą poprawę subiektywną pacjenta, kołatania serca ustąpiły. W ABPM średnia wartości CTK z całej doby 123/78 mmHg, zachowany profil dobowy CTK, częstość tętna z całej doby 67/min. Zmieniono stosowane leczenie na preparat złożony dwuskładnikowy: bisoprolol 5 mg oraz peryndopryl 5 mg, 1 \times dziennie.

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESC-ESH) z 2018 roku wyraźnie podkreślają, że w czasie pomiaru ciśnienia tętniczego należy także skontrolować częstość akcji serca/częstość tętna badanego pacjenta, mimo że częstość akcji serca nie jest uwzględniona w żadnym ze schematów oceny ryzyka sercowo-naczyniowego^[4]. Podobne zalecenie formułują opubliko-

wane w 2019 roku zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego^[5].

Zarówno wytyczne europejskie, jak i polskie wskazują, że do rozpoczęcia leczenia u większości pacjentów jest zalecana terapia skojarzona. Monoterapia może być rozważana, jeżeli u pacjenta stwierdza się jedynie nieznaczne podwyższenie ciśnienia tętniczego, a ciśnienie skurczowe nie przekracza 150 mmHg. U omawianego pacjenta w pomiarze przygodnym oraz w pomiarach w gabinecie lekarskim stwierdzono wartości ciśnienia tętniczego wskazujące na konieczność włączenia terapii skojarzonej, dwuskładnikowej.

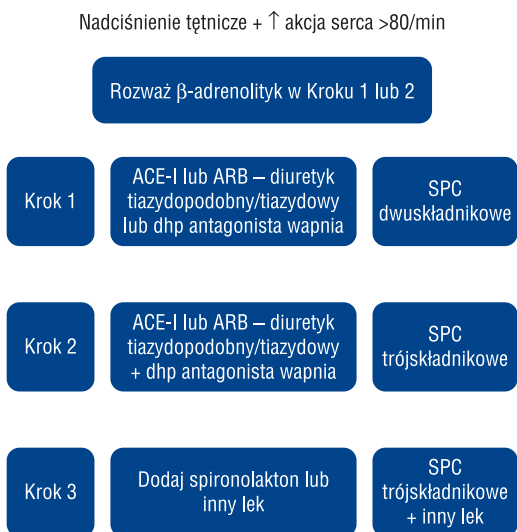
Według aktualnych wytycznych preferowane połączenia powinny się składać z inhibitora układu renina-angiotensyna (RAS), może to być inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistą receptora angiotensynowego (ARB), oraz z antagonisty wapnia lub diuretyku. Mogą być jednak stosowane inne połączenia pięciu podstawowych klas leków. W szczególnych sytuacjach klinicznych zaleca się łączenie β -adrenolityków z wszystkimi pozostałymi podstawowymi klasami leków. Do takich szczególnych sytuacji zaliczamy np. dławicę piersiową, stan po zawale serca, niewydolność serca czy potrzebę kontroli częstości akcji serca (Rycina 1). U omawianego pacjenta decyzja o potrzebie zastosowania β -adrenolityku wynikała ze zgłaszanych przez pacjenta objawów przyspieszonej częstości akcji serca, co zobjektywizowano w badaniu fizykalnym oraz na podstawie EKG. Za wyborem bisoprololu w terapii aktywnego zawodowo pacjenta przemawia jego długi okres półtrwania i wysoka wartość wskaźnika trough/peak przekładająca się na całodobową skuteczność hipotensyjną i możliwość stosowania leku raz na dobę.

Wyboru ACE inhibitora dokonano w oparciu o dostępne dane wskazujące na przewagę nad ARB w redukcji śmiertelności z wszystkich przyczyn, jak

również fakt, że korzystny wpływ stosowania ACE inhibitorów uzyskany w metaanalizie badań klinicznych wynikał głównie z korzyści obserwowanych w trzech dużych badaniach z zastosowaniem peryndoprylu: ADVANCE, ASCOT i HYVET^[6]. Również bisoprolol posiada dobrze udokumentowany wpływ na przeżywalność – dane pochodzą z badania CIBIS II u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca: w odniesieniu do śmiertelności z wszystkich przyczyn zaobserwowano redukcję częstości zgonów z 17% w grupie placebo do 12% w grupie otrzymującej bisoprolol^[7].

W innej retrospektywnej zbiorczej analizie trzech dużych badań peryndoprylu włączanego u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stwierdzono, że dodanie schematu opartego na peryndoprylu do stosowanego już leczenia β -adrenolitykiem zmniejszało ryzyko śmiertelności

Ryc. 1. Schemat leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjenta z podwyższoną częstością akcji serca – na podstawie zaleceń PTNT 2019^[5]



ACE-I – antagonistą konwertazy angiotensyny; ARB – antagonistą receptora angiotensynowego; dhp – dihidropirydynowy; SPC – lek złożony

z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu w porównaniu z placebo^[9]. Dane te sugerują, że korzystny wpływ leczenia peryndoprylem na przeżycie pacjentów uzupełnia dobrze udokumentowane działanie kardioprotekcyjne β -adrenolityków, a obserwowane efekty kardioprotekcyjne i obniżające ciśnienie tętnicze prawdopodobnie wynikają z uzupełniających się mechanizmów działania. Zastosowanie β -adrenolityku zmniejsza bowiem uwalnianie reniny, co dodatkowo może zwiększać hamowanie układu RAS osiągnięte za pomocą inhibitora ACE.

B-adrenolityk zastosowano w połączeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny, docelowo w postaci preparatu złożonego dwuskładnikowego, mając również na uwadze, zgodnie z wytycznymi, potrzebę uproszczenia schematu terapeutycznego dla osiągnięcia długoterminowego stosowania się pacjenta do zaleceń farmakoterapii.

W codziennej praktyce klinicznej oczekiwane efekty zastosowanych leków w zakresie obniżenia ciśnienia tętniczego, jak również skuteczności kardioprotekcyjnej, są niezwykle zależne od regularnego stosowania się pacjenta do zaleceń lekarza, czyli przyjmowania leków zgodnie z zaleconym schematem. Szacuje się, że w Europie aż 9% zdarzeń sercowo-naczyniowych może być przypisanych niewystarczającemu przestrzeganiu zaleceń stosowania przepisanych przez lekarza leków na choroby układu krążenia, natomiast prawidłowe przestrzeganie farmakoterapii zmniejsza ryzyko śmiertelności^[9,10]. Dane te podkreślają potrzebę opracowania strategii, w których pacjenci mogą skorzystać z pełnego efektu leczenia. Wśród możliwych strategii, oprócz edukacji pacjentów przez lekarzy i farmaceutów, zaleca się stosowanie leków złożonych: kombinacji dwu- i trójskładnikowych w postaci pojedynczych tabletek, zgodnie z wytycznymi europejskimi i polskimi^[5,6], a tym zalece-

niom odpowiada skojarzenie bisoprololu z peryndoprylem w postaci pojedynczej tabletki leku dwuskładnikowego.

Przypadek II

Kobieta, 58 lat, pracownica myjni samochodowej. Nadciśnienie tętnicze stwierdzono po raz pierwszy ponad 10 lat temu, od tego czasu leczona nieregularnie, nie pamięta nazw wcześniej stosowanych leków, aktualnie bez leczenia. Najwyższe wartości CTK 200/120 mmHg. Zgłasza się na wizytę, ponieważ od ok. 3 miesięcy występuje pogorszenie tolerancji wysiłku z uczuciem szybkiego bicia serca w trakcie wysiłku i po jego zakończeniu, np. po wejściu po schodach na 3. piętro. Pacjentka nie leczy się z powodu innych chorób przewlekłych. Pali 10-15 szt. papierosów dziennie. Spożywanie alkoholu neguje. Menopauza w 52 roku życia. Badanie fizykalne: wydolna oddechowo i krążeniowo. Częstość tętna 96/min. CTK 176/104 mmHg, 168/102 mmHg. BMI 32,9 kg/m². EKG: rytm zatokowy, miarowy, 100/min. Oś pośrednia. PQ 180 msek. QRS 80 msek. Bez zmian ST-T. W dostarczonych badaniach laboratoryjnych cholesterol LDL 3,8 mmol/l, poza tym bez odchyień od normy. Włączono leczenie: bisoprolol 5 mg I \times dziennie, peryndopryl 10 mg I \times dziennie oraz rosuvastatyna 5 mg I \times dziennie. Zalecono redukcję masy ciała oraz zaprzestanie palenia papierosów. Ustalono termin wizyty kontrolnej za 8 tygodni z wynikiem ABPM. Na wizycie kontrolnej pacjentka podaje znaczną poprawę w zakresie tolerancji wysiłku, nie zgłasza kołatań serca. W ABPM CTK z całej doby 128/77 mmHg, zachowany profil dobowy CTK, częstość tętna z całej doby 72/min.

Zmieniono stosowane leczenie na preparat złożony dwuskładnikowy: bisoprolol 5 mg oraz pe-

ryndopryl 10 mg 1 × dziennie. Utrzymano leczenie rosuwasatyną 10 mg 1 × dziennie.

Również u tej pacjentki zdecydowano, że β -adrenolityk powinien być składową farmakoterapii dwulekowej z uwagi na podwyższone tętno spoczynkowe oraz zgłaszane przez pacjentkę objawy nietolerancji wysiłku mogące wynikać z dalszego podwyższenia częstości akcji serca. Takie postępowanie jest więc zgodne z aktualnymi wytycznymi ESC-ESH postępowania w nadciśnieniu tętniczym, według których zaleca się łączenie β -adrenolityków z którąkolwiek z pozostałych głównych klas leków w sytuacji występowania jednoznacznych wskazań klinicznych, takich jak dławica piersiowa, przebyty zawał serca, niewydolność serca czy konieczność kontroli częstości akcji serca^[4]. Postępowanie takie ma najwyższą klasę zaleceń (I) oraz najwyższy poziom dowodów (A). Eksperti PTNT jako wskazania do stosowania β -adrenolityków w nadciśnieniu tętniczym szczegółowo wymieniają chorych z tachykardią lub przyspieszoną częstością rytmu serca powyżej 80 uderzeń na minutę, zaburzeniami rytmu serca, objawami krążenia hiperkinetycznego, szczególnie u młodszych pacjentów, chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zwłaszcza po przebytych zawałach mięśnia sercowego, także w przypadku towarzyszącej im przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

Zalecenia PTNT z 2019 roku zwracają uwagę, że globalna strategia leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinna obejmować, oprócz uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego, skorygowanie wszystkich pozostałych, modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a w szczególności masy ciała, osoczowego stężenia cholesterolu, stężenia kwasu moczowego oraz częstości rytmu serca^[5].

U omawianej pacjentki za pomocą leku złożonego dwuskładnikowego zawierającego bisoprolol i peryndopryl uzyskano obniżenie ciśnienia tętniczego oraz redukcję częstości akcji serca, co potwierdzono w ABPM.

Podwyższona częstość akcji serca u omawianej pacjentki z nadciśnieniem tętniczym była powodem wyboru β -blokeru wysoce kardioselektywnego, a nie wazodylatacyjnego. Zgodnie z zaleceniami PTNT w sytuacjach, kiedy wiodąca jest konieczność osiągnięcia pożądanej redukcji częstości akcji serca, klasyczne β -adrenolityki o wysokiej kardioselektywności, czyli bisoprolol, betaksolol, metoprolol o przedłużonym uwalnianiu, mogą wykazywać większą przydatność niż β -adrenolityki wazodylatacyjne^[5]. Próbę oceny skuteczności β -blokerów różnych generacji podjęto w badaniu, w którym oceniano spoczynkową częstość akcji serca po 3 godzinach od doustnego spożycia wzrastających pojedynczych dawek karwedylolu (25, 50, 100 mg), metoprololu (50, 100, 200 mg) i bisoprololu (2,5, 5, 10 mg). Zwiększenie dawki metoprololu i bisoprololu prowadziło do dalszego zmniejszania częstości akcji serca (zgodnie z oczekiwaniami w przypadku β -blokerów), podczas gdy zwiększenie dawek karwedylolu spowodowało zwiększenie częstości akcji serca. W efekcie 200 mg metoprololu i 10 mg bisoprololu wykazało się znacznie większą skutecznością w zakresie obniżenia częstości akcji serca niż 100 mg karwedylolu^[11].

Eksperti PTNT zwracają uwagę, że ze względu na wprowadzenie podwyższonej częstości rytmu serca (>80/min) jako czynnika ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz dostępność bisoprololu w przydatnych preparatach złożonych zmodyfikowane zostało stanowisko z poprzednich zaleceń PTNT i preferowane są obecnie dwie podgrupy β -adrenolityków – wazodylatacyjne i klasyczne wysoce kardioselektywne^[5].

W programie Pol-Fokus, którym objęto ponad 12 tysięcy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym prowadzonych przez lekarzy rodzinnych i specjalistów kardiologów lub hipertensjologów, zaobserwowano, że w Polsce wśród osób leczonych skojarzeniem dwóch leków przeciwnadciśnieniowych najczęściej stosowanym połączeniem jest β -adrenolityk i lek hamujący układ renina-angiotensyna, w ten sposób leczonych jest 35% badanych otrzymujących dwa leki przeciwnadciśnieniowe. Wśród chorych stosujących trzy leki obniżające CTK β -adrenolityk i lek hamujący układ renina-angiotensyna przyjmowało 63% pacjentów. Należy zwrócić uwagę, że u większości tych pacjentów (73% pacjentów otrzymujących 2 leki i 68% pacjentów otrzymujących 3 leki przeciwnadciśnieniowe) β -adrenolityk był łączony z inhibitorem ACE^[12,13].

Podobne dane pochodzą również z badań międzynarodowych. Skojarzenie β -adrenolityku i inhibitora ACE jest najczęściej przepisywaną kombinacją dwóch leków przeciwnadciśnieniowych w codziennej praktyce klinicznej, takie postępowanie dotyczy 15-22% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym^[4]. β -adrenolityki i inhibitory ACE są przepisywane u 86 i 65% pacjentów z chorobą wieńcową oraz u 93 i 71% pacjentów z niewydolnością serca^[15,16].

Podsumowując, skojarzenie bisoprololu z peryndoprylem w jednej tabletkie może być stosowane u wielu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, również u chorych z podwyższoną częstością akcji serca. Obie składowe leku są znane i szeroko stosowane w praktyce klinicznej, a możliwość oparcia terapii na jednej dwuskładnikowej tabletkie przyjmowanej przez pacjenta raz dziennie pozwala na poprawę współpracy pacjenta, co docelowo przełoży się na korzyści z leczenia w postaci wydłużenia życia i zmniejszenie powikłań ze strony układu krążenia.

Piśmiennictwo:

1. Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. *Hypertension*. 2011; 58(5):745-50.
2. Morcet JF, Safar M, Thomas F, Guize L, Benetos A. Associations between heart rate and other risk factors in a large French population. *J Hypertens*. 1999; 17(12 Pt 1):1671-6.
3. King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens*. 2006; 19(8):796-800.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
5. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019*.
6. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2088-2097.
7. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9-13.
8. Brugs J, Bertrand M, Remme W, et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. *Cardiovasc Drugs Ther* (2017) 31:391-400.

9. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940-8.
10. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333(7557):15.
11. Stoschitzky K. *E-Journal of Cardiology Practice* Vol. 6, N° 19 - 15 Jan 2008.
12. Prejbisz A, Klocek M, Gasowski J et al. Trends for beta-blockers use in a large cohort of Polish hypertensive patients: Pol-Fokus study. *Arterial Hypertens*, 2015; 19: 120-128.
13. Prejbisz A, Klocek M, Gasowski J et al. Factors associated with resistant hypertension in a large cohort of hypertensive patients: the Pol-Fokus study. *Pol Arch Med Wewn*, 2015; 125: 249-259.
14. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens*. 2010; 24(5):336-44.
15. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636-48.
16. Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1173-84.

Artykuł ukazał się w miesięczniku

ŚWIAT MEDYCYNY
I FARMACJI

nr 11 (222) 2019

Wydawca miesięcznika
„Świat Medycyny i Farmacji”
Agencja Reklamowa LION-ART
ul. Staromiejska 2/13
40-013 Katowice
tel./fax: 32 253-02-88
e-mail: redakcja@smif.com.pl
www.smif.com.pl



Wydanie finansowane przez firmę Servier Polska sp. z o.o.

Materiał promocyjny kierowany do osób uprawnionych do wystawiania recept
lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi.