WWW.T-PACIENT.RU

СПЕЦВЫПУСК

ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ

Изучение сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности нового отечественного препарата ацетилсалициловой кислоты Ацекардола

В.Г. Белолипецкая, С.В. Благодатских, И.Е. Колтунов, С.Ю. Марцевич

Изучение сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности нового отечественного препарата ацетилсалициловой кислоты Ацекардола

В.Г. Белолипецкая, С.В. Благодатских, И.Е. Колтунов, С.Ю. Марцевич

ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава», Москва

Резюме

Изучена фармакокинетика и биоэквивалентность таблеток Ацекардол (ОАО «Синтез», Россия) в сравнении с зарегистрированным в России аналогом – таблетками Аспирин кардио® («Байер АГ», Германия) у 18 добровольцев – здоровых мужчин и женщин. Исследование проводили открытым рандомизированным методом по перекрестной схеме. Концентрацию ацетилсалициловой кислоты в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием. В результате проведенного исследования установлена биоэквивалентность тестируемого препарата Ацекардол референс-препарату (Аспирин кардио).

Введение

Ацетилсалициловая кислота (АСК) применяется в клинической практике уже более 100 лет – с февраля 1899 г., оставаясь долгое время эталонным нестероидным противовоспалительным препаратом. В 1960-е гг. было выявлено еще одно чрезвычайно важное действие АСК – способность тормозить агрегацию тромбоцитов. Причем если первоначально способность угнетать функцию тромбоцитов была установлена для больших доз АСК (1–1,5 г/сут), то позже было показано, что в отличие от обезболивающего и жаропонижающего действия, требующего применения сравнительно больших доз, угнетающее действие на функцию тромбоцитов проявляется уже при приеме 30–50 мг/сут [1]. Начиная с 1980-х гг. АСК активно вошла в клиническую практику при лечении острого коронарного синдрома (ОКС). По данным международного комитета по анализу исследований, посвященных антитромбоцитарным препаратам [2, 3], назначение АСК с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых эпизодов снижает риск развития ишемического инсульта, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти на 25 %. При анализе эффективности антитромбоцитарных препаратов в отношении отдельных конечных точек оказалось, что снижение риска развития нефатального инсульта при назначении антиагрегантов составляет 31 %, нефатального ИМ – 35 %, а сосудистой смерти – 18 %.

Антиагрегационое действие АСК тесно связано с влиянием на биосинтез, высвобождение и метаболизм простагландинов. Она способствует высвобождению эндотелием сосудов простагландинов, в т. ч. простациклина. Последний активирует аденилатциклазу, снижает содержание в тромбоцитах ионизированного кальция, ингибирует спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов. Кроме того, АСК необратимо блокирует активность циклооксигеназы, в связи с чем уменьшается образование тромбоксана А2, являющегося весьма активным проагрегационным фактором, а поскольку тромбоциты не содержат ядра (нет способности к синтезу новых белков), такая блокада сохраняется на протяжении всей их жизни – от 8 до 10 дней. Однако в больших дозах АСК тормозит также биосинтез простациклина и других антитромботических простагландинов [4].

При использовании АСК не возникает синдрома отмены или развития толерантности. Однако необходимо отметить, что при ее применении нередко развиваются побочные явления, вынуждающие больных отказываться от приема препарата. Это связано, главным образом, с ульцерогенным действием АСК. Понятен поэтому интерес клиницистов к лекарственным формам АСК, при применении которых побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта сведены к минимуму. Применительно к повреждающему действию АСК на слизистую желудочно-кишечного тракта можно говорить о местном и системном действии. Системный эффект не зависит от пути введения АСК и неотъемлем от основного фармакологического действия – ингибирования циклооксигеназы с последующим ингибированием синтеза простагландинов Е2 и F2a, обеспечивающих защиту слизистой желудка. Местный эффект заключается в прямом повреждающем действии АСК на слизистую желудка, особенно при осаждении на ней нерастворившихся крупиц АСК. Местного повреждающего действия на слизистую желудка лишены кишечнорастворимые формы АСК, представителями которых являются Аспирин кардио и Ацекардол.

Таким образом, АСК в кишечно-растворимой форме является препаратом выбора при длительном назначении с целью получения антиагрегантного эффекта. Существенным достоинством этих препаратов является также сравнительно невысокая стоимость, т. е. доступность для абсолютного большинства нуждающихся в антиагрегантной терапии пациентов.

Целью настоящего исследования было изучение фармакокинетики и биоэквивалентности таблеток, покрытых кишечно-растворимой оболочкой, Ацекардол (ОАО «Синтез», Россия) в сравнении с зарегистрированным в России аналогом – таблетками, покрытыми кишечно-растворимой оболочкой, Аспирин кардио («Байер АГ», Германия) у здоровых добровольцев.

Материал и методы исследования

Препараты

Тестируемый препарат – Ацекардол, таблетки, покрытые кишечно-растворимой оболочкой, по 300 мг производства ОАО «Синтез», Россия. Препарат сравнения – Аспирин кардио, таблетки, покрытые кишечно-растворимой оболочкой, по 300 мг производства компании «Байер АГ», Германия.

Добровольцы

В исследование было включено 18 здоровых добровольцев, 5 мужчин и 13 женщин, средний возраст которых составил 31,1 ± 8,5 лет, средний рост – 165,3 ± 8,2 см, средняя масса тела – 64,2 ± 8,6 кг. За 7–14 дней до первой госпитализации добровольцы были подвергнуты стандартному клиническому и лабораторному обследованию с целью дальнейшего допуска к участию в исследовании, на участие в котором они подписали информированное согласие. Критерии включения и исключения из него соответствовали требованиям [5]. Добровольцы были проинформированы о том, что во время всего исследования должны соблюдать стандартный режим: не подвергаться физической и психической нагрузке, не употреблять спиртные напитки, кофе, чай и цитрусовые соки, а также не принимать никакие другие лекарственные препараты. В обязанности добровольцев также входило сообщать врачу-исследователю о любых изменениях режима и самочувствия во время и после проведения исследования.

Дизайн исследования

Исследование проводили открытым рандомизированным методом по перекрестной схеме. В день исследования добровольцы прибывали к 8 часам утра в Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (последний прием пищи – не позднее 21 часа накануне). Врач, руководящий исследованием, проводил клиническое обследование, измерял параметры гемодинамики (САД, ДАД и ЧСС) и делал запись в индивидуальной карточке добровольца. Приблизительно в 9 часов утра доброволец принимал одну таблетку (300 мг) одного из сравниваемых препаратов в соответствии со схемой рандомизации. Таблетки принимали внутрь, не разжевывая, запивая 200 мл кипяченой воды.

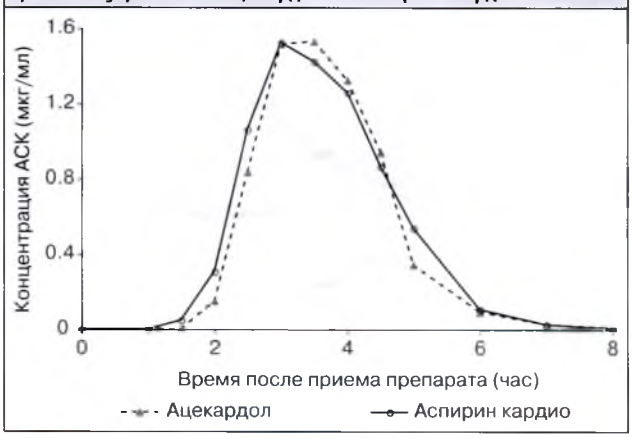
Для отбора крови использовали разовые кубитальные катетеры. Образцы крови отбирали из локтевой вены в количестве 5 мл в стеклянные пробирки с добавлением раствора фторида натрия в дискретные интервалы времени: до приема препарата и через 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 7 и 8 часов после приема препарата. Пробы немедленно помещали в охлаждаемый бокс и не позднее чем через 5–7 минут центрифугировали с охлаждением при 3000 об/мин в течение 10 минут, полученную плазму хранили при -30 °С до анализа не более 7 дней. Стабильность концентрации АСК в плазме крови при -30 °С в течение этого времени (до анализа) подтверждена экспериментально – в контрольных образцах плазмы с известным содержанием АСК (100 нг/мл) убыль определяемого вещества в течение такого срока хранения не зарегистрирована. Питание добровольцев начиная с обеда осуществлялось в соответствии с графиком питания стационара. Повторное исследование проводилось через 7 дней по идентичной схеме.

Аналитический метод

Концентрацию неизмененной АСК в плазме крови добровольцев определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием по методу [6] с некоторыми модификациями. В работе использовали субстанцию АСК производства Shandong Xinhua Pharmaceutical Factory (Китай). Для экстракции и элюента использовались реактивы производства «Merck» (Германия). Вода – двухступенчатая очистка обратным осмосом и деионизированная (аппаратура для очистки воды – «Millipore», Франция).

Для очистки и концентрирования образцов использовали жидкостную экстракцию. Степень извлечения АСК составила 89,7 ± 5,8 %.

Рис. 1. Средние фармакокинетические профили ацетилсалициловой кислоты у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь 300 мг Ацекардола и Аспирина кардио



Детектирование осуществлялось при $\lambda_{поглощ}$ 240 нм. В работе использовалась аналитическая хроматографическая колонка «Reprosil 80 SAX», 4,0 × 250, 5μ («Dr Masch GmbH», Германия). Минимальная обнаруживаемая концентрация АСК составила 0,01 мкг/мл.

Фармакокинетические расчеты выполняли с помощью программы «M-IND» модельно-независимым методом [7].

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакетов STATISTICA 6.0 (ANOVA) и EXCEL'XP. Для статистической оценки полученных результатов было принято предположение о том, что параметры AUC_{0-8}, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} имеют ln-нормальное распределение, а параметры T_{max} и $T_{1/2}$ – нормальное распределение.

Результаты и обсуждение

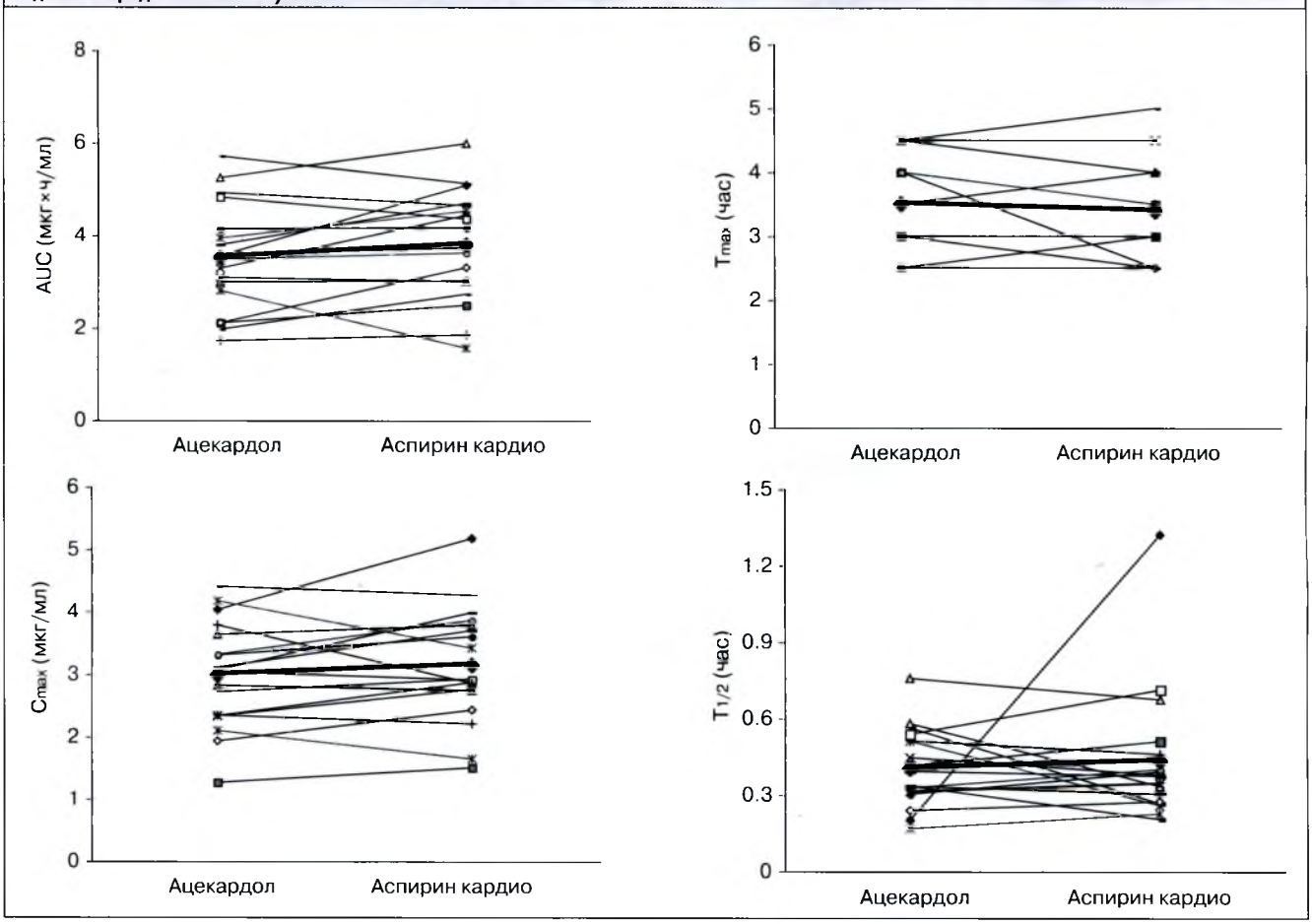
Основное назначение препаратов Ацекардол и Аспирин кардио, обусловленное их антиагрегационной активностью, – первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Мажорный метаболит АСК – салициловая кислота, концентрация которой в плазме крови человека в десятки раз превышает концентрации неизмененного препарата, обладает анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим действием, однако не является антиагрегантным средством, поэтому ее параметры в рамках данного исследования не изучались. Динамика концентраций АСК в плазме крови здоровых добровольцев после однократного перорального приема 300 мг препаратов Ацекардол и Аспирин кардио представлена на рис. 1. У большинства испытуемых АСК в концентрациях, превышающих 0,01 мкг/мл, детектировалась лишь спустя 1,5–2,5 часа после приема препарата, что объясняется наличием у исследуемых лекарственных форм кишечно-растворимой оболочки. Значительная вариабельность времени появления ацетилсалициловой кислоты в системном кровотоке и времени достижения максимальной концентрации обусловлена, очевидно, индивидуальными особенностями перистальтики и всасывания. Тем не менее, при сопоставлении средних фармакокинетических кривых исследуемых препаратов ни в одной временной точке достоверных различий не наблюдалось.

Таблица 1. Средние значения фармакокинетических параметров Ацекардола (ОАО «Синтез», Россия) и Аспирина кардио («Байер АГ», Германия)

Препарат	AUC_{0-8}, нг × ч/мл	C_{max}, нг/мл	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч
Ацекардол	3,52 ± 1,16	2,98 ± 0,84	3,5 ± 0,7	0,403 ± 0,151
Аспирин кардио	3,80 ± 1,19	3,15 ± 0,93	3,4 ± 0,7	0,432 ± 0,261

Примечание: ± стандартное отклонение.

Рис. 2. Парное сравнение индивидуальных значений основных фармакокинетических параметров ацетилсалициловой кислоты у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь 300 мг Ацекардола и Аспирина кардио (жирной линией и крупными маркерами выделены средние значения)



Средние значения основных фармакокинетических параметров Ацекардола в сравнении с Аспирином кардио представлены в табл. 1.

Полученные результаты хорошо согласуются с данными литературы [8–12]. Значения AUC_{0-8} для обоих препаратов превышали соответствующие значения 0,8 × $AUC_{0-\infty}$, поэтому для статистических сравнений, в соответствии с [5], был выбран параметр AUC_{0-8}. Для всех параметров достоверно значимых различий сравниваемых величин не отмечалось. Результаты сравнения индивидуальных значений основных фармакокинетических параметров представлены на рис. 2.

Степень относительной биодоступности таблеток Ацекардол по отношению к таблеткам Аспирин кардио представлена в табл. 2. Хорошо видно, что рассчитанные 90 % доверительные интервалы не выходят за установленные границы (80–125 %).

Результаты вариационного анализа позволили для всех сравниваемых параметров принять нулевую гипотезу о том, что различия в средних значениях изучаемых фармакокинетических показателей не вызваны различиями между сравниваемыми препаратами.

Анализ субъективных ощущений добровольцев после однократного перорального приема исследуемых препаратов не выявил между ними различий. Практически одинаковые побочные эффекты наблюдались у 4 испытуемых при приеме обоих препаратов (табл. 3).

Таблица 2. Значения относительной биодоступности Ацекардола (ОАО «Синтез», Россия) по отношению к Аспирину кардио («Байер АГ», Германия)

Параметр	f, %	f', %
Среднее значение ± стандартное отклонение	95,3 ± 25,2	96,3 ± 17,2
Интервальные значения	89,1–96,4	92,2–973,7

Пояснения: $f = AUC_{0-8,\ тест}/AUC_{0-8,\ референс}$, $f' = C_{max,\ тест}/C_{max,\ референс}$.

Выводы

Сравнительное фармакокинетическое исследование биодоступности нового отечественного препарата-дженерика, содержащего АСК, Ацекардола производства ОАО «Синтез» показало, что он биоэквивалентен оригинальному препарату Аспирин кардио производства «Байер АГ», Германия.

Литература

1. *Барышникова Г.А.* Ацетилсалициловая кислота как антитромбоцитарный препарат // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 1999. № 2.
2. Antiplatelet TrialistsCollaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy // Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients // Br. Med. J., 308, 81106 (1994).
3. *Панченко Е.П.* Антитромботическая терапия острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST // Consilium Medicum. 2001. Т. 3. № 10. С. 472.
4. *Шилов А.М.* Вторичная профилактика инфаркта миокарда // Трудный пациент. 2006. Т. 4. № 8. С. 60–64.
5. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. М., 2004.
6. *Cham B.E., Ross-Lee L., Bochner F., Imhoff D.M.* Measurement and pharma-

Таблица 3. Характер побочных эффектов, наблюдавшихся при приеме Ацекардола (ОАО «СИНТЕЗ», Россия) и Аспирина кардио («Байер АГ», Германия)

№ добровольца	АС-Тромб (Т)	Аспирин кардио (R)
	Характер побочного эффекта	
1	Слабость	–
10	Тошнота, слабость	Тошнота, головная боль
15	–	Сильная слабость
16	Дискомфорт в эпигастрии	Слабость, дискомфорт в эпигастрии
Всего	3	3

cokinetics of acetylsalicylic acid by a novel high performance liquid chromatographic assay // Ther. Drug Monit., 2, 365–371 (1980).
7. *Агафонов А.А., Пиотровский В.К.* Программа M-IND оценки системных параметров фармакокинетики модельно-независимым методом статистических моментов // Хим.-Фарм. журнал. 1991. № 10. С. 16.
8. *Dubovska D., Piotrovskij V. K., Gajdos M., Krivosikova Z., Spustova V., Trnovec T.* Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and its metabolites at low doses: a compartmental modeling // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17, 67–77 (1995).
9. Антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой. Фармакокинетика / под ред. проф. М.Я. Руды. М., 1998.
10. *Edgar B., Bogentoft C., Lagerstrom P.O.* Comparison of two enteric-coated acetylsalicylic acid preparations by monitoring steady-state levels of salicylic acid and its metabolites in plasma and urine // Biopharm. Drug Dispos., 5(3), 251–60 (1984).
11. *Cerletti C., Dell'Elba G., Manarini S., Pecce R., Di Castelnuovo A., Scorpiglione N., Feliziani V., de Gaetano G.* Pharmacokinetic and pharma-codynamic differences between two low dosages of aspirin may affect therapeutic outcomes // Clin. Pharmacokinet., 42(12), 1059–70 (2003).
12. *Ross-Lee L.M., Elms M.J., Cham B.E., Bochner F., Bunce I.H., Eadie M.J.* Plasma levels of aspirin following effervescent and enteric coated tablets, and their effect on platelet function // Eur. J. Clin. Pharmacol., 23(6), 545–51 (1982).

Информация о препарате

АЦЕКАРДОЛ (ОАО «Синтез», Россия)
Ацетилсалициловая кислота
Таблетки 50 мг; 100 мг; 300 мг

СОСТАВ ПРЕПАРАТА
Одна таблетка Ацекардола содержит 50, 100 или 300 мг ацетилсалициловой кислоты. Вспомогательные вещества: повидон, крахмал кукурузный, сахар молочный (лактоза), целлюлоза микрокристаллическая, магний стеариновокислый (магния стеарат), тальк, ацетилфталилцеллюлоза, титана диоксид, касторовое масло.

ФАРМАКОДИНАМИКА
В основе механизма действия ацетилсалициловой кислоты (АСК) лежит необратимая ингибиция циклооксигеназы, в результате чего блокируется синтез тромбоксана А2 и подавляется агрегация тромбоцитов. Считают, что АСК имеет и другие механизмы подавления агрегации тромбоцитов, что расширяет область ее применения при различных сосудистых заболеваниях.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда; нестабильная стенокардия; профилактика инсульта (в т. ч. у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения); профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аорто-коронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, артерио-венозное шунтирование, ангиопластика сонных артерий); профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей (например, при длительной иммобилизации в результате большого хирургического вмешательства).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Таблетки следует принимать внутрь, перед едой, запивая большим количеством жидкости. Препарат предназначен для длительного применения. Длительность терапии определяется лечащим врачом.

Применение при беременности
Применение больших доз салицилатов в первые три месяца беременности ассоциируется с повышенной частотой дефектов развития плода (расщепленное небо, пороки сердца). Во II триместре беременности салицилаты можно назначить только с учетом строгой оценки риска и пользы. В последнем триместре беременности салицилаты в высокой дозе (более 300 мг/сут) вызывают торможение родовой деятельности, преждевременное закрытие артериального протока у плода, повышенную кровоточивость у матери и плода, а назначение непосредственно перед родами может вызвать внутричерепное кровоизлияния, особенно у недоношенных детей. Назначение салицилатов в последнем триместре беременности противопоказано.

Применение в период лактации
Салицилаты и их метаболиты в небольших количествах проникают в грудное молоко. Случайный прием салицилатов в период лактации не сопровождается развитием побочных реакций у ребенка и не требует прекращения грудного вскармливания. Однако при длительном применении препарата или назначении его в высокой дозе кормление грудью следует немедленно прекратить.

Профилактические мероприятия
При подозрении острого инфаркта миокарда: 100–200 мг/сут или 300 мг через день (первую таблетку необходимо разжевать для быстрого всасывания).
Впервые возникающий острый инфаркт миокарда при наличии факторов риска: 100 мг/сут или 300 мг через день.
Повторный инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболические осложнения после хирургических операций или инвазивных исследований: 100–300 мг/сут.
Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей: 100–200 мг/сут или 300 мг через день.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Препарат следует применять после назначения врача. АСК может провоцировать бронхоспазм, а также вызывать приступы бронхиальной астмы и другие реакции гиперчувствительности. Факторами риска являются наличие бронхиальной астмы в анамнезе, сенной лихорадки, полипоза носа, хронических заболеваний дыхательной системы, а также аллергических реакций на другие препараты (например, кожные реакции, зуд, крапивница). АСК может вызвать кровотечения различной степени выраженности во время и после хирургических вмешательств. Сочетание АСК с антикоагулянтами, тромболитиками и антитромбоцитарными препаратами сопровождается повышенным риском развития кровотечений. АСК в низких дозах может спровоцировать развитие подагры у предрасположенных лиц (имеющих сниженную экскрецию мочевой кислоты). Сочетание АСК с метотрексатом сопровождается повышенной частотой развития побочных эффектов со стороны органов кроветворения. Высокие дозы АСК оказывают гипогликемический эффект, что необходимо иметь в виду при назначении его пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические препараты. При сочетанном назначении ГКС и салицилатов следует помнить, что во время лечения уровень салицилатов в крови снижен, а после отмены ГКС возможна передозировка салицилатов. Не рекомендуется сочетание АСК с ибупрофеном, поскольку последний ухудшает благоприятное влияние Ацекардола на продолжительность жизни. Повышение дозы АСК сопряжено с риском желудочно-кишечного кровотечения. Передозировка особенно опасна у пациентов пожилого возраста. При сочетании АСК с алкоголем повышен риск повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и удлинения времени кровотечения. Влияние на способность управлять автомобилем/механизмами не наблюдается.

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

журнал
«ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ»
Спецвыпуск, 2006
Издательский дом «Академиздат»
119002, Москва, а/я 11
e-mail: info@t-pacient.ru
Телефон: (495) 241-01-34, 248-94-54

Редакция журнала

генеральный директор **Быльков М.В.**

главный редактор – руководитель проекта **Шугурова И.М., к.б.н.**

заместитель главного редактора **Богданова Г.В.**

руководитель отдела маркетинга **Сафронова Н.В.**

менеджер по рекламе **Дьяконова И.А.**

дизайн, верстка **Солодилов Е.В.**

Тираж: 8 000 экз.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Редакционный совет

Аллергология
Н.И. Ильина, М.Н. Клевцова, В.А. Ревякина, Е.С. Феденко

Акушерство и гинекология
Е.Н. Андреева, И.В. Кузнецова, А.П. Никонов, В.Н. Серов, А.Л. Тихомиров

Гастроэнтерология
Ю.В. Васильев, О.Н. Минушкин, А.И. Парфенов

Венерология и дерматология
В.И. Кисина, М.А. Соловьев, И.А. Чистякова

Педиатрия
Г.А. Самсыгина, И.Н. Захарова, Ю.Г. Мухина

Иммунология
Н.И. Ильина, М.Н. Клевцова, А.Е. Шульженко

Кардиология
Д.М. Аронов, Ю.А. Бунин, Г.Е. Гендлин, М.А. Гуревич, С.Г. Козлов, О.Д. Остроумова, Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Г.И. Сторожаков

Неврология
А.Н. Бойко, Т.Г. Вознесенская, Н.Н. Яхно

Проктология
В.Г. Румянцев

Пульмонология
Л.И. Дворецкий, Н.П. Княжеская, В.Е. Ноников

Ревматология
В.А. Насонова, Н.А. Шостак

Отоларингология
А.И. Крюков, Л.А. Лучихин

Психиатрия
А.Б. Смулевич

Урология
Л.М. Гориловский, К.И. Забиров

Хирургия
С.З. Бурневич, А.И. Кириенко, В.С. Савельев, М.И. Филимонов

Эндокринология
В.В. Фадеев

АЦЕКАРДОЛ

ацетилсалициловая кислота

таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 50, 100, 300 мг.

НОВОЕ российское лекарство

высокого качества

ЗА ЧИСТОТУ ВАШИХ СОСУДОВ

Тромбоз (закупорка сосудов) –

является основной причиной инфарктов и инсультов

Ацетилсалициловая кислота в микродозах препятствует образованию тромбов

Рег. удостоверение
ЛС-000680 от 30.12.2005 г.

СИНТЕЗ

ОАО Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез"
Россия, 640008, г. Курган, пр. Конституции, 7.
Тел.: 8 (3522) 44-91-84, 48-14-64, 48-19-61, 48-15-13, 48-19-49, 48-12-56, 48-19-37, факс: 8 (3522) 48-19-77
http://www.kurgansintez.ru. E-mail: real@kurgansintez.ru, market@kurgansintez.ru