

# Нарушения обмена пуринов в практике врача-уролога

## Purine metabolism disturbances in the urological practice

S.K. Jarovoy, R.R. Maksudov

In this article the main clinical scenarios of the purine metabolism (PM) disorders, which could be the case in urological practice, are described. Also a reference to the pathogenesis is given shortly.

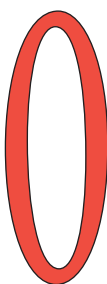
PM is a complicated biochemical process including many enzyme systems. Uric acid is being synthesized predominately during the process of the nucleic acids metabolism, but the other ways are also to be considered. The top important mediator is inosine acid, which is further hydrolyzed. The resulting hypoxanthine is a source of the xanthine and uric acid. From the biochemical point of view PM disturbances are the various types of the disbalance within the enzyme systems in charge of the synthesis and transportation of the uric acid and its precursors.

We make a point at the different clinical variants of the podagric nephropathy, especially at the pathogenesis details and clinical signs. The pathophysiology of the podagric tubulointerstitial nephritis and acute uric nephropathy is described. Main approaches to the treatment of the patients with these conditions are discussed with a special accent on citrate therapy. Specific medications in this case are allopurinol and citrate mixtures. Allopurinol is indicated by tubulointerstitial nephritis, acute uric nephropathy, urate urolithiasis in coincidence with hyperuricemia and in case of the chemotherapy of the malignant tumors. The performance capabilities of citrate mixtures are shown as monotherapy and in the combination with other medications. The method of the dosage calculation for the citrate mixture is presented. The indications and contraindications to these medications are defined.

С.К. Яровой<sup>1,2</sup>, Р.Р. Максудов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

<sup>2</sup> ГБУЗ ГКБ№57 Департамента здравоохранения г. Москвы



Обмен пуринов представляет собой сложный биохимический процесс, в котором принимают участие многие ферментные системы. Большая часть мочевой кислоты в организме образуется в процессе метаболизма нуклеиновых кислот, однако описаны и другие пути ее синтеза. Во всех вариантах важнейшим промежуточным звеном является инозиновая кислота, которая в дальнейшем подвергается гидролизу. Образующийся гипоксантин под влиянием фермента ксантиноксидазы преобразуется в ксантин и мочевую кислоту. С точки зрения биохимии нарушения пуринового обмена представляют собой различные варианты дисбаланса между ферментными системами, отвечающими за синтез и транспортировку мочевой кислоты и ее предшественников.

Содержание пуринов в организме складывается из их поступления с продуктами питания и эндогенного синтеза. Считается, что в организме взрослого здорового человека содержится около 1000 мг мочевой кислоты. При подагре этот показатель может возрастать в несколько раз. Содержание мочевой кислоты в организме не является жестким и основным клиническим показателем состояния пуринового обмена. Диапазон нормальных значений мочевой кислоты крови

колеблется в широких пределах, и у мужчин он находится в пределах 200-360 мкмоль/л, у женщин – 160-340 мкмоль/сут. У здоровых людей за сутки выводится и вновь синтезируется примерно 750 мг, или 2/3 от общего объема мочевой кислоты. Из этого количества около 80%, или 600 мг экскретируется почками, оставшиеся 20% выводятся через желудочно-кишечный тракт. По расчетам П.М. Клименко и соавт. (2010), клиренс мочевой кислоты в норме составляет 5,4-9,0 мл/мин [1].

Обмен уратов в почках представляет собой сложный и многоступенчатый процесс. В клубочках происходит фильтрация уратов плазмы. Попавшие в ультрафильтрат ураты практически полностью реабсорбируются в проксимальном канальце, а затем секретированы. Некоторая часть секретированных уратов заново реабсорбируется. Процесс активной секреции уратов очень чувствителен к различным химическим агентам. Считается, что почечную секрецию уратов повышают оротовая кислота, лозартан, эстрогены, продукты распада тетрациклина. Почечную экскрецию уратов понижают этамбутол, тиазиды и тиазидоподобные диуретики, в меньшей степени фуросемид и ацетазоламид [2]. Склонность тиазидов и индапамида уменьшать почечную экскрецию уратов и повышать их сывороточную концентрацию делает

эти препараты противопоказаны при подагре и гиперурикемии.

При нарушениях пуринового обмена происходит гиперпродукция мочевой кислоты, что проявляется повышением ее концентрации в крови (гиперурикемия) и моче (гиперурикурия).

### КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ПУРИНОВ

Сами по себе нарушения обмена пуринов не являются нозологическими единицами, подобно тому, как не являются заболеваниями различные врожденные и приобретенные ферментопатии без клинических проявлений. Однако заболевания, связанные нарушениями пуринового обмена, в реальной урологической практике встречаются сравнительно часто, что делает этот аспект актуальным. Большинство врачей-урологов хорошо знакомы с особенностями уратного нефролитиаза, и в то же время в большинстве случаев совершенно не имеют даже представления о существовании других, подчас более тяжелых заболеваний, обусловленных нарушениями пуринового обмена. Между тем все они встречаются с разной частотой в урологических стационарах, а также при консультативной работе.

Наиболее клинически значимым следствием нарушений пуринового обмена является повышение уровня мочевой кислоты в крови – гиперурикемия, которая и является основным патогенетическим фактором различных патологических состояний. В зависимости от этиологии гиперурикемия подразделяется на первичную и вторичную по отношению к какому-либо заболеванию.

Клиническим следствием первичной гиперурикемии является подагра в широком понимании этого термина. Сюда входит и классический острый микрокристаллический артрит, а также другие варианты поражения опорно-двигательной системы, и различные варианты подагрической

нефропатии, одним из которых является уратный нефролитиаз, и тофусы различной локализации, и осложнения всех этих состояний.

Вполне очевидно, что для врача-уролога больший интерес представляют заболевания органов мочеполовой системы, обусловленные гиперурикемией. В нефрологической и общетерапевтической практике для определения поражения почек вследствие гиперурикемии несколько десятилетий назад было введено понятие «подагрическая почка», которое в современной медицине трансформировалось в «подагрическую нефропатию». Учитывая экспериментально доказанное повреждающее действие гиперурикурии на почечные структуры, также предлагался термин «уратная нефропатия». Эти понятия являются обобщающими и объединяют несколько достаточно сильно различающихся по своему патогенезу процессов: острую мочекислую нефропатию, уратный нефролитиаз и хронический тубулоинтерстициальный нефрит. Некоторые авторы также отмечают возможность иммунокомплексного гломерулонефрита вследствие нарушения обмена пуринов [3].

В урологической практике наиболее часто встречаются пациенты с уратным нефролитиазом. До 80% таких пациентов хотя бы один раз в жизни имели эпизод артрита, причем совершенно необязательно классической локализации – I плюснефалангового сустава. В последнее время все чаще встречаются атипичные варианты артрита, например, гонит. Кроме того, широкое и бесконтрольное применение нестероидных противовоспалительных средств зачастую смаывает клиническую картину, увеличивая удельный вес артритов с меньшей активностью воспалительного процесса. Можно отметить, что сочетание артрита и уратного нефролитиаза является не обязательным, а, скорее, характерным.

Клиническая картина конкретного почечного, мочеточника хорошо известна всем урологам, поэтому еще раз ее подробно описывать смысла нет. Однако необходимо отметить,

что при наиболее тяжелом, «злокачественном» течении наряду с образованием уратных камней в просвете мочевых путей, возможно и отложение кристаллов мочевой кислоты в почечном интерстиции, что носит название нефрокальциноз. В отличие от нефролитиаза, нефрокальциноз при подагре всегда двухсторонний. Нефрокальциноз не имеет каких-либо специфических симптомов. Клинические проявления сводятся к прогрессированию почечной недостаточности за счет прогрессирования нефросклероза. Нефрокальциноз в большинстве случаев выявляется при ультразвуковом сканировании.

Тубулоинтерстициальный нефрит является характерным и частым вариантом подагрической нефропатии. Однако в виду меньшей яркости клинической картины, он известен, главным образом, специалистам-нефрологам и ревматологам.

На начальных стадиях тубулоинтерстициального нефрита патологический процесс затрагивает, в основном, канальцы и почечный интерстиций, поэтому ведущим симптомом является нарушение концентрационной функции почек – полиурия с низкой плотностью мочи (гипостенурия). Протеинурия не превышает 1 г/сут или вовсе отсутствует – она связана с нарушением реабсорбции белка канальцами. Для подагрического интерстициального нефрита характерна стойкая уратурия, а также стойкая или эпизодическая микрогематурия, особенно после перенесенной респираторной вирусной инфекции. При иммуногистохимическом исследовании почечных биоптатов у части пациентов с клинической картиной подагрического тубулоинтерстициального нефрита было отмечено свечение C3-фракции компонента и IgG, что характерно для иммунокомплексных гломерулонефритов. Это позволило выделить хронический гломерулонефрит как отдельный вариант подагрической нефропатии [3].

При прогрессировании подагрического тубулоинтерстициального нефрита характерно развитие

артериальной гипертензии и нефросклероза.

Острая мочекишечная нефропатия (острая подагрическая почка) в своей основе имеет обструкцию почечных канальцев кристаллами мочевой кислоты, что приводит к острой почечной недостаточности. Заболевание начинается с олигурии. Часть пациентов одновременно предъявляет жалобы на болевой синдром по типу почечной колики, макрогематурию, что может объясняться миграцией крупных кристаллов уратов по мочеточнику. Патогномоничной является высокая уратурия, не характерная для острой почечной недостаточности другой этиологии. Предположение об острой мочекишечной нефропатии основывается на сочетании трех клинических признаков – высокоактивного артрита с характерной локализацией, резкого уменьшения диуреза и кирпично-бурого цвета мочи. Диагноз тем более вероятен, если имеются указания в анамнезе на гипогидратацию любого генеза – от посещения бани до неадекватной инфузионной терапии и передозировки мочегонных, а также на употребление значительного количества мясных продуктов и/или алкоголя. При естественном течении заболевания олигурия практически всегда прогрессирует до анурии с развернутой клинической картиной острой почечной недостаточности.

Проблема острой мочекишечной нефропатии тесно связана с вторичным гиперурикемией. Причины повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови довольно многочисленны и разнообразны. Среди них: хроническая почечная недостаточность, независимо от этиологии, ожирение, особенно высоких степеней, плохо компенсированный сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, акромегалия, гипотиреоз, гипопаратиреоз, токсикоз беременности, миелолифферативные заболевания, хроническая интоксикация свинцом, хронический алкоголизм, тяжелые формы псориаза, химио- и лучевая терапия. В большинстве слу-

чаев выраженность гиперурикемии при этих заболеваниях небольшая, реже – умеренная. Таким образом нарушения пуринового обмена довольно редко значительно отражаются на клинической картине заболевания. Однако их наличие влияет на развитие осложнений, а также повышает относительный риск сердечно-сосудистой и общей смертности.

Самым ярким и клинически значимым вариантом вторичной гиперурикемии является «синдром лизиса опухоли» («синдром распада опухоли»), развивающийся при химиотерапии и радиотерапии лимфолифферативных заболеваний, реже опухолей другой локализации. Ключевым компонентом этого синдрома, наряду с гиперфосфатемией и гиперкалиемией, является гиперпродукция мочевой кислоты, приводящая к развитию острой мочекишечной нефропатии, причем нередко на неизмененных почках [4].

#### **МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЯМИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА**

Терапия нарушений обмена пуринов складывается из нескольких составляющих. Обязательно назначается диета с ограничением продуктов, богатых пуринами. Специфическими препаратами являются аллопуринол и цитрат.

Аллопуринол показан при подагрическом тубулоинтерстициальном нефрите, острой мочекишечной нефропатии, уратном нефролитиазе в сочетании с гиперурикемией, а также при химиотерапии злокачественных новообразований для профилактики развития вторичной гиперурикемии и острой почечной недостаточности. Минимально эффективная дозировка – 200 мг/сут, среднетерапевтическая – 300-400 мг/сут. При химиотерапии злокачественных новообразований требуются высокие, близкие к максимальным дозировки аллопуринола – 600-900 мг/сут [2].

Цитратная терапия является неотъемлемой составляющей медикаментозного лечения подагрической нефропатии. Действие солей лимонной кислоты на процесс кристаллообразования в моче многогранно. Растворимость мочевой кислоты значительно меняется в зависимости от реакции среды. В кислой среде ураты имеют очень плохую растворимость и легко переходят в твердую фазу – кристаллизуются. При нейтральной или щелочной реакции растворимость этих солей увеличивается. Основным эффектом цитратов является способность уменьшать кислотность мочи, что предотвращает кристаллизацию уратов и создает условия для растворения уже сформированных кристаллов. На этом основана литолитическая терапия. Однако при щелочной реакции среды уменьшается растворимость фосфатов. Наслоение пленки фосфата на уратный камень делает практически бесперспективным процесс дальнейшего литолиза. Это диктует необходимость тщательного контроля за реакцией мочи на протяжении всего курса лечения. В современных условиях на смену эмпирическому применению растительного сырья, богатого лимонной кислотой и ее солями, пришли лекарственные средства, включающие в себя химически чистый цитрат и набор тест-полосок для мониторинга реакции мочи.

Помимо ощелачивания цитратом, для перевода мочевой кислоты в растворимую кето-форму необходимы ионы калия и натрия. Именно их количество определяет «ионную силу раствора». Соотношение же этих ионов между собой также немаловажно, т.к. показано, что избыток ионов натрия провоцирует образование кальциевой «корки» на камне.

Исследования 80-90-х годов продемонстрировали эффективность литолиза уратных камней с применением цитратов в режиме монотерапии порядка 75-80% [5, 6]. В настоящее время в результате совершенствования методики эффективность литолиза удалось поднять до 85-90%,

в зависимости от особенностей химического состава конкрементов [1, 7, 8].

В последние годы появились работы, свидетельствующие о целесообразности включения препаратов цитрата в многокомпонентные схемы терапии. В частности, при уратных камнях мочеточника, особенно его дистальной трети, комбинированная терапия, включающая цитрат и тамсулозин, привела к самостоятельному отхождению 84,8% конкрементов, что достоверно отличается от групп пациентов, получавших монотерапию этими препаратами (68,8% и 58,8% соответственно), а также от пациентов, получавших плацебо (26,1%) [9].

Имеются убедительные доказательства эффективности комбинации аллопуринола и цитрата при подагрическом интерстициальном нефрите. Двенадцатинедельный курс комбинированной терапии, включающей Калия-натрия-гидроген-цитрат 3 гр/сут и аллопуринол 100-200 мг/сут, привел к росту скорости клубочковой фильтрации в среднем на 15 мл/мин по сравнению с контрольной группой монотерапии аллопуринолом. Также существенно повысился и клиренс мочевой кислоты и отмечалось большее ее снижение в крови. Отметим при этом низкую дозировку аллопуринола. Можно сделать предположение о возможном потенцировании эффектов аллопуринола и Калия-натрия-гидроген-цитрат. Дополнительным позитивным следствием должно быть снижение частоты побочных действий аллопуринола, что является существенным лимитирующим фактором при медикаментозном лечении подагрической нефропатии. Особенно значимым стало повышение клиренса креатинина при начальных стадиях хронической почечной недостаточности. [10]

Более яркий эффект цитрата в отношении функции почек отмечен при лечении хронического интерстициального нефрита, обусловленного гиперурикемией, у пациентов, страдающих ожирением [11].

Механизм действия цитрата ограничивается защелачиванием мочи. Цитрат является одним из физиологических ингибиторов кристаллообразования. Так как моча в норме представляет собой пересыщенный солевой раствор, присутствие в ней ингибиторов кристаллообразования служит необходимым условием адекватного функционирования всей системы мочевого выделения. Гипоцитратурия является самой распространенной метаболической аномалией у больных с камнеобразованием. Кроме этого, хелатные свойства цитратной молекулы по отношению к ионам кальция делают цитрат-ион незаменимым в профилактике рецидивов кальций-содержащих камней. Цитрат + тиазидный диуретик – стандартное сочетание для метафилактики кальций-оксалатного нефролитиаза. Более того, такая терапия способствует увеличению плотности костной ткани. Этим может объясняться эффективность цитратов не только при уратном, но и при кальций-оксалатном нефролитиазе [12-14].

В связи с широким использованием ДЛТ и чрескожной нефролитотомии цитратная терапия стала активно применяться как до, так и после процедуры в течение 3х-4х недель. Прием цитрата перед ДЛТ позволяет разрыхлить поверхность и структуру камня, что повышает успешность дробления камня при меньшей травматизации почки. А длительный прием после процедуры способствует ускоренному клиренсу фрагментов камня и препятствует рецидивированию литогенеза.

Наряду в вышеописанными механизмами действия, соли лимонной кислоты дополнительно обладают антисептическим, цитопротективным и метаболическим эффектами, которые также могут находить применение в клинической практике. В частности, Strassner C. и Friesen A. сообщают об исчезновении кандидурии у 16 пациентов из 18 на фоне терапии цитратами, что, вероятно, связано с изменением реакции мочи

[15]. Заключение о цитопротективном эффекте цитрата сделано на основании успешных попыток Brühl P. et al. предотвращать с его помощью химическую травму слизистой мочевого пузыря при терапии препаратами из группы оксазафосфоринов – циклофосфамидом и ифосфамидом [16] (в современной онкологической и нефрологической практике с этой целью применяется препарат из группы муколитиков месна, практически не влияющий на КЩС). Также имеются сообщения об использовании цитрата для коррекции ацидоза вследствие уретеросигмостомии [17].

Основная сложность при цитратной терапии уратного нефролитиаза заключается в подборе адекватной дозировки препарата. Н.К.Дзеранов, на протяжении многих лет изучавший и разрабатывавший этот аспект, рекомендует начинать с назначения диеты и оценки реакции мочи в течение 5 дней в строго определенное время суток. На основании полученных средних значений рН мочи определяется начальная доза препарата и, главное, ее распределение в течение суток. Через 5 дней лечения снова определяются средние показатели реакции мочи в строго аналогичное время суток и, при необходимости, проводится коррекция дозировки препарата [18]. «Интерактивное», то есть в реальном времени, изменение дозировки цитрата неэффективно и даже небезопасно, так как приводит к скачкам рН, что может вызвать кристаллизацию фосфата.

Так как цитрат в норме присутствует в организме, лекарственные средства на его основе практически лишены токсичности. Тем не менее, существуют клинические ситуации, когда применение этих препаратов требует осмотрительности. Применение цитратных смесей нежелательно при острой мочекишечной нефропатии и вообще при острой почечной недостаточности любой этиологии. Лимитирующим фактором выступает не цитратион как таковой, а калий, выведение которого

в этой клинической ситуации затруднено. При острой мочекишечной нефропатии целесообразно введение 4% раствора гидрокарбоната натрия, физиологического раствора и т.д. в сочетании с петлевыми диуретиками. Необходимо поддерживать диурез на уровне не менее 100-150 мл/час, рН мочи не ниже 6,5 [3, 4].

При тяжелой недостаточности кровообращения лимитирующим

фактором является повышенное поступление в организм натрия. Иногда в этой ситуации предпочтительнее оказывается ацетазоламид. Этот препарат из группы диуретиков сильно, а главное, неконтролируемо защелачивает мочу, что делает его неконкурентоспособным по сравнению с цитратом при медикаментозной терапии уратного нефролитиаза. Однако ацетазоламид –

практически единственная возможность повысить рН мочи, не прибегая к введению солей, что в условиях тяжелой сердечной недостаточности крайне нежелательно.

Таким образом, медикаментозное лечение пациентов с нарушениями обмена пуринов представляет собой сложную и многогранную проблему, требующую междисциплинарного подхода. ■

### Резюме:

В статье рассмотрены основные клинические варианты нарушений пуринового обмена, встречающиеся в урологической практике. Кратко отражена патофизиология нарушений метаболизма пуринов. Рассмотрены все клинические варианты подагрической нефропатии, в том числе особенности патогенеза и клинические проявления. В статье подробно рассмотрены основные подходы к медикаментозной терапии этих состояний с акцентом на специфическую терапию цитратом. Проанализирована доступная литература по данному вопросу. Продемонстрированы возможности применения цитрата как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами. Определены показания и противопоказания к применению этих препаратов.

**Ключевые слова:** подагрическая нефропатия, уратный нефролитиаз, тубулоинтерстициальный нефрит, цитрат.

**Key words:** podagric nephropathy, urate urolithiasis, tubulo-interstitial nephritis, citrate mixture.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клименко П.М., Чабанов В.А., Акиншевич И.Ю. Возможности консервативного лечения больных уратным нефролитиазом. // Новости медицины и фармации. 2010. №3. С.5-7.
2. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск X. 2009 год. Под редакцией Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б., Яснецова В.В. Москва. ЗАО РИЦ «Человек и лекарство».
3. Нефрология. Руководство для врачей. Под редакцией И.Е. Тареевой. Москва. Медицина. 2000. 688с.
4. Нефрология. Национальное руководство. Под редакцией Н.А. Мухина. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 716с.
5. Chughtai M.N., Khan F.A., Kaleem M., Ahmed M. Management of uric acid stone. // J Pak Med Assoc. 1992 Jul;42(7):153-5.
6. Petritsch P.H. Uric acid calculi: results of conservative treatment. // Urology. 1977 Dec;10(6):536-8.
7. Елисеев М.С., Денисов И.С., Барскова В.Г. Применение цитрата Уралит-У у больных подагрой и нефролитиазом. // Современная ревматология. 2012. № 3. С.13-15.
8. Пасечников С.П., Митченко М.В. Современные аспекты цитратной терапии при мочекаменной болезни. Опыт применения препарата Уралит-У. // Здоровье мужчины. 2007. №3. С.109-113.
9. El-Gamal O., El-Bendary M., Ragab M., Rasheed M. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi // Urological Research June 2012, Volume 40, Issue 3, pp 219-224.
10. Saito J., Matsuzawa Y., Ito H., Omura M., Ito Y., Yoshimura K., Yajima Y., Kino T., Nishikawa T. The alkalizer citrate reduces serum uric acid levels and improves renal // Endocr Res 2010;35(4):145-154.
11. Saito J., Matsuzawa Y., Ito H., Omura M., Kino T., Nishikawa T. Alkalizer Administration Improves Renal Function in Hyperuricemia Associated with Obesity. // Japanese Clinical Medicine 2013:4.
12. Butz M. Oxalate stone prophylaxis by alkalinizing therapy. // Urologe A. 1982 May;21(3):142-6.
13. Ito H. Combined administration of calcium and citrate reduces urinary oxalate excretion. // Hinyokika Kyo. 1991 Oct;37(10):1107-10.
14. Berg C., Larsson L., Tiselius H.G. Effects of different doses of alkaline citrate on urine composition and crystallization of calcium oxalate. // Urological Research February 1990, Volume 18, Issue 1, pp 13-16.
15. Strassner C., Friesen A. Therapy of candiduria by alkalinization of urine. Oral treatment with potassium-sodium-hydrogen citrate. // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7498850>
16. Brühl P., Hofer-Janker H., Scheef W., Vahlensieck W. Prophylactic alkalization of the urine during cytostatic tumor treatment with the oxazaphosphorine derivatives, cyclophosphamide and ifosfamide. // Onkologie. 1979 Jun;2(3):120-4.
17. Sasagawa I., Nakada T., Ishigooka M., Kubota Y., Sawamura T. Effect of standardized mixture of potassium and sodium citrate and citric acid (Uralit-U) on the correction of postoperative acidosis in patients who underwent ureterosigmoidostomy. // Nephron 1994;66:477-478.
18. Дзеранов Н.К., Рапопорт Л.М. Литолитическая терапия. Практические рекомендации. Москва. ООО «Информполиграф». 2011. 16с.

**Лечение мочекаменной болезни +**  
*Растворяет уратные камни + Предупреждает*  
**нефролитиаз +** Доказательства эффективности  
в многочисленных РКИ + **Оригинальный**  
препарат + *Немецкое качество +* **Одобен EAU®**



Полную информацию о препарате можно прочитать в инструкции по применению.

В комплекте мерная ложечка, зажим и индикаторная бумага.

Регистрационное удостоверение П №007951 от 09.06.2010

117198, г. Москва, Ленинский пр-т, 113/1, оф. 404 В. Тел.: +7 (495) 933-67-94

[www.rottapharm-madaus.ru](http://www.rottapharm-madaus.ru)

\* EAU — Европейское общество урологов



От производителя оригинального лекарственного препарата ДОНА®