

Pradaxa



Prof. dr. Gregory Lip este
investigator în studiul RE-LY



Prof. dr. Paul Dorian folosește
deja în Canada dabigatran

De la
ghiduri

la patul
pacientului

EXCLUSIVITATE



Profesorul Eugene Braunwald discută, în ediția Hipocrate septembrie, despre noua eră a anticoagulantelor orale, aprobate pentru profilaxia accidentelor vasculare cerebrale la bolnavii cu fibrilație atrială. Citiți în pagina 50 a acestei ediții speciale un rezumat al interviului

PLUS: Tot ce trebuie să știți despre aprobarea Pradaxa pentru prevenția AVC la pacienții cu FA

INDUSTRIE FARMACEUTICĂ

Interviu cu directorul general al Boehringer Ingelheim România, domnul Jan Stefan Scheld, despre semnificația lansării Pradaxa

RAPORTUL DE GARDĂ

TUȚA: AVC, complicație majoră a FA • **PROF. DR. DANIEL IIGHEZAN:** Evaluarea riscului tromboembolic și hemoragic al pacientului cu fibrilație atrială • **DR. GABRIEL TATU-CHIȚOIU:** Anticoagulate sau antiagregante? • **PROF. DR. D.D. IONESCU:** Limitele terapiei cu antivitamine K • **PROF. DR. DRAGOȘ VINERIANU:** Studiul RE-LY: un moment de cotitură în cardiologia modernă • **PROF. DR. GHEORGHE A. DAN:** „După o lungă evoluție în sfârșit avem o revoluție în terapia antitrombotică” • **PROF. DR. DAN DOBREANU:** Dabigatran și profilul pacientului • **CONF. DR. ȘERBAN BĂLĂNESCU:** Dabigatran + antiplachetare. Când și cum? • **PROF. DR. DOINA DIMULESCU:** Strategia perioperatorie pentru anticoagularea pacienților în fibrilație atrială • **PROF. DR. MIRCEA CİNTEZĂ:** Un moment de referință pentru medicină

LANSAREA PRADAXA LA NOI ÎN ȚARĂ, VĂZUTĂ DE LIDERI DE OPINIE ROMÂNI

PROF. DR. OVIDIU BĂJENARU: Trombina - rol central în cascada coagulării • **PROF. DR. DAN GAIȚĂ:** Prevenția AVC la pacientul cu FA • **CONF. DR. SORIN**

ANUAL

3 milioane de oameni
suferă un AVC*
datorat FA**1-3

1,5 milioane de oameni mor
în primul an după
un AVC datorat FA 1,3,4

1 milion de oameni
sunt grav afectați
din cauza unui AVC
datorat FA 1,3.

Este
momentul
să
SCHIMBĂM
ceva:

TRATAMENTUL
ANTICOAGULANT

Pradaxa[®]
dabigatran etexilat

Superior în prevenția AVC

*AVC: Accident vascular cerebral
**FA: Fibrilație atrială

1. WHO. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Chapter 15. Global burden of stroke. Available at: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Stroke 1991; 22:983-988.
3. Lin H-J et al. Stroke 1996; 27:1760-1764.
4. Marini C et al. Stroke 2005; 36:1115-1119.
5. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151.
6. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010; 363:1875-1876 (letter to editor).
7. Roskell NS et al. Thromb Haemost 2011; 104:1106-1115.

 **Boehringer
Ingelheim**

Informații abreviate despre produs

Pradaxa 75 mg capsule, 110 mg capsule, 150 mg capsule de dabigatran etexilat.

Indicații terapeutice: Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală elective de înlocuire completă de șold sau o intervenție chirurgicală de înlocuire completă a genunchiului. Prevenția accidentelor vasculare cerebrale și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială nonvalvulară ce prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc: antecedente de accident vascular cerebral (AVC), atac ischemic tranzitoriu sau embolie sistemică, fracție de ejeție a ventriculului stâng < 40 %, insuficiență cardiacă simptomatică, ≥ Clasa II New York Heart Association (NYHA), vârsta ≥ 75 ani, vârsta ≥ 65 ani și una sau mai multe dintre următoarele afecțiuni: diabet zaharat, boală arterială coronariană sau hipertensiune arterială. **Doze și mod de administrare:** Prevenția tromboembolismului venos (TEV). Pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală elective de înlocuire a genunchiului sau a șoldului: Doza recomandată de Pradaxa este de 220 mg o dată pe zi, administrate sub forma a 2 capsule de 110 mg. Tratamentul oral cu Pradaxa trebuie inițiat cu o singură capsulă administrată oral în interval de 1 – 4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și trebuie continuat cu 2 capsule o dată pe zi, timp de 10 zile (genunchi) sau 28-35 zile (șold). În ambele tipuri de intervenții chirurgicale, dacă nu se realizează hemostaza, inițierea tratamentului trebuie temporizată. Dacă tratamentul nu este inițiat în ziua intervenției chirurgicale, atunci tratamentul trebuie inițiat cu 2 capsule o dată pe zi. Prevenția AVC și embolie sistemică la pacienți adulți cu fibrilație atrială nonvalvulară ce prezintă unul sau mai mulți factori de risc. Doza zilnică recomandată pentru Pradaxa este de 300 mg, administrată sub forma unei capsule de 150 mg de două ori pe zi. Tratamentul trebuie efectuat pe termen lung. În caz de intoleranță la dabigatran, pacienții trebuie instruiți să consulte imediat medicul pentru a li se modifica tratamentul către o opțiune terapeutică alternativă acceptabilă pentru prevenția AVC și a emboliei sistemice asociată cu fibrilația atrială. **Contraindicații:** hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, pacienți cu insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/min), sângerări active semnificative din punct de vedere clinic, leziuni de organ cu risc de sângerare, tulburări spontane sau farmacologice ale hemostazei, insuficiență hepatică sau boală hepatică la care se așteaptă un impact asupra supraviețuirii, tratament concomitent cu ketoconazol, ciclosporină, itraconazol și tacrolimus cu administrare sistemică. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Nu există experiență clinică pentru pacienții cu valori serice crescute ale enzimelor hepatice și prin urmare, Pradaxa nu este recomandat pentru utilizare la acest grup de pacienți. Similar altor medicamente anticoagulante, Pradaxa trebuie utilizat cu precauție în afecțiunile cu risc hemoragic crescut. Sângerarea în timpul tratamentului cu dabigatran poate avea orice localizare. Factorii de risc, cum sunt scăderea funcției renale (30-50 ml/min ClCr), vârsta ≥ 75 ani, greutate corporală scăzută < 50 kg, sau tratamente concomitente cu inhibitori puternici ai gp-P (de exemplu amiodaronă, chinidină sau verapamil) sunt asociați cu concentrații plasmatice crescute ale dabigatran. Administrarea acidului acetilsalicilic, clopidogrelului, sau a anti-inflamatoarelor nesteroidiene, precum și prezența esofagitei, gastritei sau a refluxului gastroesofagian ce necesită tratament cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) sau inhibitori ai receptorilor histaminergici 2 cresc riscul de apariție a hemoragiei gastrointestinale. Se consideră că administrarea unui IPP poate preveni sângerarea gastrointestinală. Monitorizarea clinică atentă (urmărirea semnelor de sângerare sau anemie) este necesară pe tot parcursul perioadei de tratament în special în cazul în care factorii de risc sunt asociați. Pacienții care dezvoltă insuficiență renală acută trebuie să întrerupă tratamentul cu Pradaxa. Datele disponibile referitoare la pacienți cu greutatea corporală < 50 kg sunt limitate. Atunci când apar sângerări severe tratamentul trebuie întrerupt și căutată sursa sângerării. Medicamentele care pot crește riscul hemoragic, nu trebuie administrate concomitent sau trebuie administrate cu precauție cu Pradaxa. Este de așteptat ca administrarea concomitentă a unor inductori ai gp-P (precum rifampicină, sunătoare (Hypericum perforatum), carbamazepină sau fenitoină) să producă o scădere a concentrației plasmatice a dabigatran și de aceea administrarea acestora trebuie evitată. Pacienții tratați cu dabigatran etexilat supuși unor intervenții chirurgicale sau proceduri invazive prezintă risc crescut de apariție a sângerărilor. De aceea, efectuarea intervențiilor chirurgicale poate necesita întreruperea temporară a tratamentului cu dabigatran etexilat. Întreruperea temporară a tratamentului trebuie efectuată cu precauție și este necesară monitorizarea terapiei anticoagulante. La pacienți cu insuficiență renală clearance-ul dabigatran poate fi mai prelungit. Acest aspect trebuie luat în considerare înaintea oricărei proceduri. În astfel de situații poate fi utilă efectuarea unui test de coagulare pentru a stabili dacă hemostaza este încă afectată. În situația în care este necesară o intervenție imediată tratamentul cu dabigatran etexilat trebuie întrerupt temporar. O operație /intervenție trebuie temporizată, dacă este posibil cu cel puțin 12 ore după administrarea ultimei doze. Dacă intervenția chirurgicală nu poate fi amânată riscul de sângerare poate fi crescut. Riscul apariției sângerării trebuie evaluat în comparație cu caracterul urgent al intervenției. Proceduri precum anestezia rahidiană pot necesita funcție hemostatică completă. Riscul apariției hematoamelor spinale sau epidurale poate fi mai mare în cazul puncțiilor traumatiche sau repetate și prin utilizarea prelungită a cateterelor epidurale. După îndepărtarea unui cateter, trebuie să treacă un interval de cel puțin 2 ore înainte de administrarea primei doze de dabigatran etexilat. Acești pacienți necesită monitorizarea frecventă a semnelor și simptomelor neurologice unui posibil hematom spinal sau epidural. **Reacții adverse:** În 4 studii controlate activ, privind prevenția TEV, au fost tratați un total de 10.084 pacienți, cu cel puțin o doză din medicamentul studiat. Într-un studiu pivot care a investigat prevenția AVC și a emboliei sistemice la pacienți cu fibrilație atrială, un total de 12091 pacienți au fost repartizați randomizat pentru a li se administra dabigatran etexilat. În total, aproximativ 9% dintre pacienții tratați pentru intervenții electiv de înlocuire a șoldului sau genunchiului (tratament de scurtă durată, până la 42 zile) și 22% dintre pacienții cu fibrilație atrială tratați pentru prevenția AVC și a emboliei sistemice (tratament de lungă durată, până la 3 ani) au manifestat reacții adverse. Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt sângerările, apărând în total la aproximativ 14% dintre pacienții tratați pentru o perioadă scurtă de timp pentru intervenții electiv de înlocuire a șoldului sau genunchiului și 16,5% au apărut la pacienți cu fibrilație atrială tratați pentru prevenția AVC și a emboliei sistemice. Deși rare ca frecvență în studiile clinice, pot să apară sângerări majore sau severe și indiferent de locul sângerării, pot avea ca rezultat invaliditate, evenimente care pun viața în pericol sau chiar deces. **Fertilitate, sarcina și alăptarea:** Nu există date adecvate privind utilizarea Pradaxa la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Riscul potențial pentru om este necunoscut. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să evite sarcina pe durata tratamentului cu dabigatran etexilat. Pradaxa nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât în cazul în care este absolut necesar. Nu există date clinice privind efectul dabigatran asupra nou născuților pe durata alăptării. Pe toată durata tratamentului cu Pradaxa se va întrerupe alăptarea. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** August 2011. **Data autorizării/reautorizării:** 1 August 2011.

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală PRF.

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

PENTRU **PREVENȚIA AVC** ȘI A EMBOLIEI SISTEMICE
LA PACIENȚII CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ NON-VALVULARĂ
cu unul sau mai mulți factori de risc*



PREVENȚIA AVC CU PRADAXA®

PRADAXA® 150 MG X2/ZI

Reducerea cu 35%
a riscului de AVC
sau a emboliei sistemice
față de AVK^{†1,2}



Eficient pentru o gamă
largă de pacienți^{1,4}

Indiferent de:
vârstă, sex,
comorbidități
(ex. insuficiență
cardiacă
simptomatică, HTA,
diabet, AVC sau
AIT anterior),
risc de AVC.

Reducerea cu 59%
a riscului de sângerare
intracraniană
față de AVK^{†1,2}



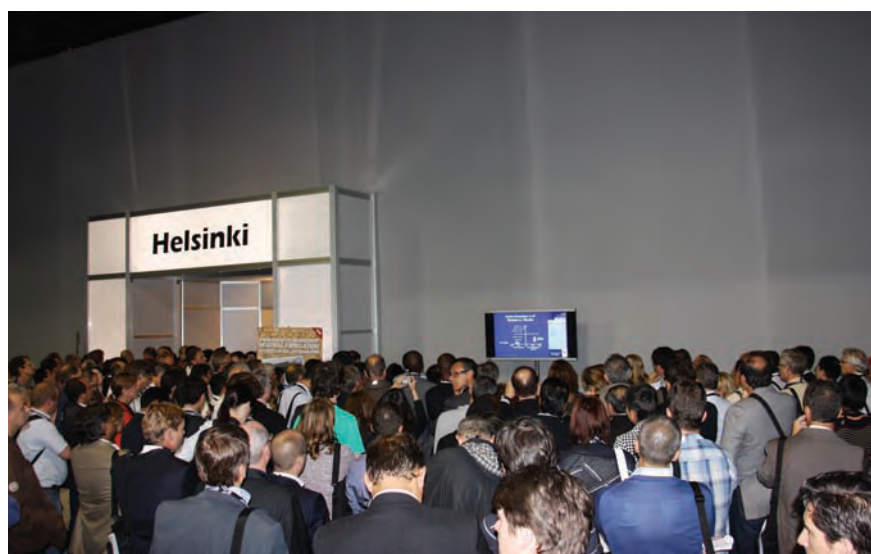
Referințe: 1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139–1151. 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010; 363:1875–1876 (letter to editor). 3. Roselli NS et al. Thromb Haemost 2011; 104:1106-1115. 4. Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high CHADS₂ score: a RE-LY subgroup analysis. JACC 2010; 55:A1.E2; presentation number 0903-04 (abstract). 5. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Pradaxa, 2011.

* Factori de risc: AVC în istoric, atac ischemic tranzitor sau embolism sistemic; fracția de ejeție ventriculară <40%; insuficiență cardiacă simptomatică, ≥ Clasa 2 NYHA; vârsta ≥75 ani; vârsta ≥65 ani asociată cu una dintre următoarele afecțiuni: diabet zaharat, boală arterială coronariană sau hipertensiune.⁵

[†]AVK= Antagoniști de vitamina K; în studiul RE-LY² comparatorul utilizat a fost warfarina



Dr. Marius Geantă
marius.geanta@kolmedia.ro



„Am fost contemporan cu intrarea în uzul clinic a warfarinei. Este posibil să asist și la detronarea acesteia de către noile generații de anticoagulante“

PROF. DR. EUGENE BRAUNWALD,
în timpul simpozionului de la Congresul European de Cardiologie, Paris 2011

Imaginea de mai sus explică geneza acestui proiect special.

Surprinsă în timpul sesiunii despre noile anti-coagulante orale, din cadrul Congresului European de Cardiologie desfășurat la Paris luna trecută, fotografia vorbește de la sine despre interesul enorm al cardiologilor față de acest subiect. Practic, mai mulți au fost medicii care au urmărit lucrările din afara sălii, pe ecranele TV, locurile în interior dovedindu-se prea puține! Iar când însuși profesorul Eugene Braunwald, marele cardiolog american, este chairman al sesiunii, cred că nu mai poate exista vreun dubiu asupra faptului că suntem contemporani cu un moment de referință pentru cardiologie, pentru medicină: pentru prima dată în ultimii 50 de ani, un medicament este aprobat pentru prevenția AVC la pacienții cu FA.

Să ne imaginăm cum arăta lumea acum jumătate de secol.

Și să ne gândim câte aspecte ale vieții omului au rămas neschimbate de peste 50 de ani? Extrem de puține! Aș lua un singur exemplu, aleator, dar relevant, din acea perioadă în care warfarina începea să fie folosită pe scară largă pentru prevenția AVC la bolnavii cu fibrilație atrială. În 1952, un domn pe nume Yoshiro Nakamatsu inventa discheta, un accesoriu IT care aproape a dispărut la acest moment, sub asaltul noilor tehnologii. Doar administrațiile financiare din România mai folosesc discheta, într-un soi de obișnuință și de protecție față de evoluția hi-tech! În medicină însă, nu se operează cu tradiționalisme, ci cu dovezi științifice. Cum sunt cele din studiul RE-LY, care fac din dabigatran prima terapie aprobată în Europa, după mai bine de cinci decenii, la pacienții suferinzi de fibrilație atrială și cu risc de stroke.

LIDERI DE OPINIE



5 Prof. Dr. Gregory Lip: Decalogul dabigatran



19 Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru: Trombina - rol central în cascada coagulării



21 Prof. Dr. Dan Gaiță: Prevenția AVC la pacientul cu FA



22 Conf. Dr. Sorin Tuță: AVC, complicație majoră a FA



24 Prof. Dr. Radu Căpâlneanu: Noul ghid european de tratament al fibrilației atriale



26 Prof. Dr. Daniel Lighezan: Evaluarea riscului tromboembolic și hemoragic al pacientului cu FA



28 Dr. Gabriel Tatu Chițoiu: Anticoagulante sau antiagregante?



29 Prof. Dr. D.D. Ionescu: Limitele terapiei cu antivitamine K



31 Prof. Dr. Dragoș Vinereanu: Studiul RE-LY: un moment de cotitură în cardiologia modernă



32 Prof. Dr. Gheorghe A. Dan: "După o lungă evoluție în sfârșit avem o revoluție în terapia antitrombotică"



34 Prof. Dr. Dan Dobreanu: Dabigatran și profilul pacientului



36 Conf. Dr. Șerban Bălănescu: Dabigatran + antiplachetare. Când și cum?



39 Prof. Dr. Doina Dimulescu: Strategia perioperatorie pentru anticoagularea pacienților în fibrilația atrială



41 Prof. Dr. Mircea Cintează: Un moment de referință pentru medicină



43 Prof. Dr. Paul Dorian: Pradaxa - de la studiul RE-LY la patul bolnavului. Experiența practică din Canada



50 Prof. Dr. Eugene Braunwald: Despre noua generație de anticoagulante orale

INDUSTRIE FARMACEUTICĂ



47 Jan Stefan Scheld, directorul general al reprezentanței din România a Boehringer Ingelheim: Un eveniment istoric în prevenția AVC

CAMPANIE

46 Succes românesc în campania mondială "1 Mission 1 Million"

ÎN JURUL LUMII

CONTRAVIZITĂ

8 Fibrilația atrială - descrierea și managementul bolii
12 Dabigatran - de la idee la moleculă activă clinic
14 Dabigatran: acțiune, siguranță și studii clinice

48 Ce reacții a produs aprobarea Pradaxa în întreaga lume

Decalogul dabigatran

Prof. dr. Gregory Lip, lider de opinie la nivel mondial în domeniul fibrilației atriale, introduce în scenă dabigatran. 10 întrebări, tot atâtea răspunsuri și multe speranțe pe care lumea medicală și le pune în Pradaxa

1. De ce trăim un moment istoric în anti-coagulare?

Aprobarea dabigatran etexilat în Europa constituie un progres semnificativ, istoric. În ultimii 50 de ani, medicii din întreaga lume au așteptat descoperirea unei alternative la terapiile cu antagoniști ai vitaminei K (AVK) precum warfarina, folosită vreme îndelungată ca tratament standard.

2. Explicați nevoia unor noi terapii pentru prevenția AVC la pacienții cu FA.

AVK prezintă o serie de inconveniente, care determină sub-utilizarea lor. Astfel, dată fiind fereastra terapeutică îngustă, mulți pacienți sunt tratați suboptimal, doar aproximativ jumătate plasându-se un timp adecvat în ținta terapeutică.

3. Care sunt principalele dezavantaje ale terapiilor disponibile până la apariția dabigatran?

AVK prezintă o semnificativă variabilitate a INR-ului între diverse categorii de pacienți, dar și la același pacient, la momente diferite. AVK au are multiple interacțiuni cu medicamentele co-administrate, cu alimentele ingerate, presupune restricția consumului de alcool și nevoia unei monitorizări permanente.

4. Portretul medicamentului ideal pentru prevenția AVC la pacienții cu FA.

Caracterizat prin eficacitate, siguranță, fără a fi necesară monitorizarea, cu puține interacțiuni cu alte medicamente, cu alimentele sau cu alcoolul.

5. Ce aduce nou dabigatran?

Dabigatran etexilat este primul reprezentant al noii generații de anticoagulante orale - inhibitorii direcți de trombină. Efectul anti-trombotic puternic este obținut prin blocarea specifică a activității trombinei (atât trombina liberă cât și pe cea fixată de trombi).

6. Care sunt elementele cheie ale studiului RE-LY?

Este un studiu uriaș, care a demonstrat că dabigatran 150 mg administrat de două ori pe zi a fost superior față de un AVK, warfarină, pentru



CARTE DE VIZITĂ

Prof. Dr. Gregory Lip
Profesor de Cardiologie la
Centrul de Studii Cardiovasculare,
Universitatea Birmingham, Marea Britanie

prevenția AVC, cu o rată similară a sângerărilor majore, iar doza de 110 mg dabigatran a demonstrat o eficacitate similară cu a warfarinei, dar cu 20% mai puține hemoragii majore. Ambele doze au fost însoțite de semnificativ mai puține hemoragii intracraniene.

7. Ce semnificație are aprobarea Pradaxa în UE pentru medici și pentru pacienți?

Este o mare oportunitate de a îmbunătăți prevenția accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială.

8. Ce profil are pacientul care poate beneficia cel mai mult de Pradaxa?

Toți pacienții care nu pot beneficia de o monitorizare adecvată a terapiei cu AVK, din cauza imposibilității de a se deplasa frecvent pentru determinarea INR sau ca urmare a imposibilității de a menține INR în ținta terapeutică.

9. Ce trebuie să știe un medic când prescrie prima dată dabigatran?

Dabigatran trebuie să fie folosit corect și la pacientul potrivit. Trebuie să se rețină faptul că indicația este fibrilația atrială nonvalvulară. De asemenea, pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30) sunt excluși.

10. Ce puteți spune despre viitoarele studii cu Pradaxa?

Tocmai a fost anunțat la ESC Paris 2011 un nou studiu clinic cu Pradaxa la pacienți cu proteze valvulare.

Prof. Dr. Eugene Braunwald, despre noua generație de anticoagulante orale



În premieră, în această ediție specială, câteva pasaje din interviul exclusiv acordat Revistei Hipocrate de reputatul cardiolog american

Medicamentul ideal în prevenția AVC embolice la pacienții cu fibrilație atrială

Principalele caracteristici ale medicamentului ideal ar consta în posibilitatea de a determina doza foarte rapid încă de la început și în calitatea acestuia de a fi un medicament administrat o singură dată pe zi, în absența unor efecte adverse severe, precum și în faptul de a nu fi scump.

Despre dabigatran etexilat

Noile anticoagulante reprezintă un pas major înainte. Iar diferențele dintre aceste medicamente sunt foarte mici. Din punct de vedere farmacologic, dabigatranul blochează factorul IIa în cascada coagulării, iar celelalte medicamente, mai precis rivaroxabanul, apixabanul și edoxabanul, blochează un punct în sistemul de coagulare, denumit factor Xa. Deci rivaroxabanul, apixabanul și edoxabanul blochează formarea trombinei, în timp ce dabigatranul blochează acțiunea acesteia. Totuși, nu este clar care dintre acestea este mai bun.....poate toate. Aș spune despre dabigatran că are o absorbție redusă,

însă este bine tolerat, iar dacă se ia o supradoză, produce o sângerare mai mare, dar se poate opri medicamentul și siguranța se restabilește. Sunt încântat de acest medicament, dabigatran, pe care îl și folosim mult la noi în spital.

Costurile tratamentului anticoagulant

Avem așadar două mari clase de anticoagulante orale noi, anti-IIa și anti-Xa. Anti-IIa este pe piață și arată foarte bine în studiile clinice, deși la prima vedere este mult mai scump decât warfarina. Este însă greu de calculat costul warfarinei, deoarece medicamentul în sine nu este scump, însă diferența de cost nu este atât de mare pe cât pare atunci când te uiți doar la pastilă. De exemplu, tratând cu warfarină, se poate pierde o zi de muncă, pentru că la spital sau la clinică este necesar să aloci o asistentă care să preleveze sânge celui pacient și să-l ducă la laborator pentru a-l analiza. Toate acestea costă timp și bani

Citiți în ediția tipărită Hipocrate din luna septembrie interviul integral cu Prof. Dr. Eugene Braunwald.