

П. Кардош, Німеччина

# Фітотерапія при гострому бронхіті: які докази ми маємо?

**Гострий бронхіт являє собою запальне захворювання трахеобронхіальної системи, провідним клінічним симптомом якого є кашель – із виділенням мокротиння чи без нього. В огляді, надрукованому на сторінках The New England Journal of Medicine, R.P. Wenzel і співавт. наводять таке визначення: «Гострий бронхіт – це клінічний термін, яким позначають самообмежувальне запалення великих дихальних шляхів, що характеризується кашлем за відсутності пневмонії» [1]. Однак, як указується в рекомендаціях Американської колегії фахівців у галузі торакальної медицини, гострий кашель також є одним із провідних симптомів так званої застуди, тобто гострої респіраторної інфекції (ГРІ). У цьому документі підкреслюється, що «...загальними ознаками всіх ГРІ є клінічний синдром, який включає закладеність носа, виділення з носа, постназальне затікання слизу, першіння в горлі, чхання та кашель» [2]. Загалом визнається, що розмежувати гострий кашель, спричинений гострим бронхітом та/або ГРІ, практично неможливо: «Поширеність кашлю, зумовленого ГРІ, перевищує 83% протягом перших двох діб захворювання, й оскільки застуда та гострий бронхіт мають багато спільних симптомів, то клінічно диференціювати гострий і хронічний бронхіт і застуду складно, а подекуди взагалі неможливо» [3]. Ця клінічна проблема добре відома та визнається не тільки в рекомендаціях, а й у клінічних публікаціях [4] і звітах рандомізованих клінічних досліджень (РКД) [5].**

Зокрема, в ході ретроспективного клінічного дослідження W.J. Hueston і співавт. намагалися оцінити, як найкраще диференціювати гострий бронхіт від застуди, та дійшли висновку, що «...між цими двома патологічними станами існує значний перехрест, при цьому логістична модель пояснювала лише 37% варіації між діагнозами». На підставі отриманих результатів автори цього дослідження припускають, що синусит, ГРІ та гострий бронхіт є варіантами одного й того самого клінічного стану [6].

Гострий бронхіт виступає однією з найчастіших причин, які змушують пацієнтів звертатися по амбулаторну медичну допомогу. Часто він розвивається під час перебігу ГРІ, з переважним симптомом у вигляді сухого чи продуктивного кашлю [5].

У здорових дорослих людей гострий бронхіт є самообмежувальним захворюванням, яке характеризується настанням самостійного одужання. Середня тривалість основного симптому гострого бронхіту – кашлю – в дорослих становить 14 діб [4]. Однак у дітей гострий кашель може тривати в середньому 25 діб [7]. Утім, настанови з ведення пацієнтів із кашлем [8-10] визначають гострий кашель як такий, що триває до 8 тиж. Така значна тривалість характерна для кашлю, спричиненого аденовірусною інфекцією, мікоплазмозом пневмонією чи кашлюком (інфекція, збудником якої є *Bordetella pertussis*). Деякі фахівці також використовують визначення «підгострий кашель» [11], маючи на увазі кашель тривалістю 3-8 тиж.

Кашель/бронхіт, який триває більш ніж 8 тиж, визначається як хронічний. На відміну від гострого бронхіту, при хронічному бронхіті крім збору анамнезу та клінічного обстеження пацієнта необхідними вважаються подальші поглиблені діагностичні дослідження (зокрема, рентгенографія органів грудної клітки та спірометрія).

Для гострого бронхіту, що переважно спричинений вірусами (при цьому в ~50% випадків це риновіруси), не існує етіотропного (протівірусного) лікування. Незважаючи на те що гострий бронхіт є захворюванням, для котрого характерне самостійне одужання, він пов'язаний зі значним тягарем симптомів для хворих і з високим фінансовим навантаженням на суспільство переважно через тимчасову непрацездатність дорослих і пропуски шкільних занять дітьми. Більше того, є дані про те, що в понад 85% випадків гострий бронхіт «лікують» антибіотиками, котрі чинять дуже незначний вплив на одужання [12]. При цьому непотрібне та неконтрольоване використання антибіотиків у разі гострого бронхіту спричиняє зростання антибіотикорезистентності [13].

Досі не існує доказів, отриманих у РКД, щодо ефективності при гострому бронхіті синтетичних препаратів, на відміну від низки рослинних компонентів. У ході РКД широко вивчалися «старі» синтетичні лікарські речовини, котрі вже втратили патентний захист (тобто мукоактивні, протикашльові, антигістамінні,

нестероїдні протизапальні препарати з чітко встановленою мішенню патогенетичної дії), проте вони не довели їх переконливої клінічної переваги [14].

Що стосується рослинних лікарських засобів, то вони використовувалися для лікування різних захворювань давніми єгиптянами ще за 6 тис. років до нашої ери, і протягом багатьох століть були накопичені істотні емпіричні знання щодо їх використання. На сьогодні більшість фітопрепаратів, які застосовуються в країнах Європейського Союзу, схвалені для застосування на основі лише таких емпіричних знань. Однак наприкінці ХХ ст. у медицину були запроваджені наукові настанови, засновані на доказах, і вимогою для схвалення нових препаратів стало надання наукових доказів їх ефективності. Для оцінки таких доказів і формування рекомендацій існують різні інструменти, але всі ці системи потребують проведення контрольованих клінічних випробувань, мета яких полягає в демонстрації ефективності певного препарату порівняно з плацебо чи референтним препаратом зі вже доведеною ефективністю. Під час створення рекомендацій, заснованих на доказах (а також у ході розгляду питання про схвалення препарату), також зважають на небажані явища й ефективність препарату в реальній практиці. Проте лише популярності та відомостей про небажані явища недостатньо для створення обґрунтованих рекомендацій.

Нещодавно в ході РКД було доведено, що деякі стандартизовані рослинні екстракти є ефективними порівняно з плацебо в плані полегшення тягаря симптомів та сприяння одужанню при гострому бронхіті. Ця стаття має на меті визначити доказову базу, що обґрунтовує застосування деяких рослинних препаратів у лікуванні гострого бронхіту.

## Рекомендації щодо ведення пацієнтів із кашлем

Перші засновані на доказах німецькі рекомендації щодо лікування кашлю були видані 2004 р. [15]. У той час літературний пошук не міг виявити РКД із прийнятною методологією для оцінки лікування гострого бронхіту [1]. Отже, жодні рекомендації щодо фармакотерапії надані не були.

Проведення РКД при гострому бронхіті має низку методологічних підводних каменів:

1. При самообмежувальному захворюванні (тобто при гострому бронхіті) із середньою тривалістю основного симптому (кашлю) всього 14 днів навіть ефективні методи лікування можуть лише зменшити тривалість або тяжкість симптомів за умови своєчасного їх призначення.
2. Багато пацієнтів із гострим бронхітом узагалі не звертаються по медичну допомогу, що обмежує можливість набору учасників у РКД.
3. Кожен засіб фармакологічної терапії гострого бронхіту має значний ефект плацебо [16].
4. У минулому не було досягнуто згоди щодо оцінки будь-яких результатів досліджень при гострому бронхіті.

5. Більшість лікарських засобів для лікування бронхіту доступні як безрецептурні генерики. Це ускладнює пошук джерел фінансування для проведення достатньо масштабних клінічних досліджень.

У 2010 р. були опубліковані оновлені німецькі рекомендації щодо ведення пацієнтів із кашлем [8]. У 2009 р. пошук у літературі виявив РКД, що продемонстрували ефективність двох рослинних комбінацій, яка полягала в скороченні терміну збереження симптомів [17, 18]. Ступінь доказовості цих даних був розцінений як помірний, що дало змогу рекомендувати лікування гострого бронхіту із застосуванням доведених комбінацій.

## Методи та результати

З метою оновлення німецьких рекомендацій щодо ведення пацієнтів із кашлем (2015) був виконаний попередній пошук у базі даних MEDLINE тих досліджень, у ході котрих у лікуванні гострого бронхіту застосовували рослинні препарати. У грудні 2014 р. при проведенні пошуку з використанням низки пошукових термінів («бронхіт» і «трав'яний»; «бронхіти» та «фітопрепарат»; «бронхіт» і «фітотерапія»; «застуда» та «трав'яний»; «застуда» та «фітопрепарат»; «застуда» та «фітотерапія») було отримано 185 результатів; після вилучення повторюваних посилань залишилося 143. Під час цього попереднього пошуку було знайдено 18 контрольованих досліджень зі вказанням результатів лікування гострого бронхіту. Після видалення дубльованих публікацій і відбору досліджень зі встановлення не меншої ефективності препарату, ніж у активного контрольного, залишилося 12 досліджень – їх результати коротко наведені в таблиці [17-28]. Більше того, дані з публікації Н. Mattys, М. Neger [25] також були окремо опубліковані дослідниками з центрів Російської Федерації [26].

Лише чотири препарати довели свою ефективність у дорослих і дітей у цих дослідженнях: EPs 7630, комбінації спеціальних екстрактів трави чебрецю та примули (активних речовин препарату Бронхипрет® ТП); комбінації спеціальних екстрактів чебрецю та плюща (активних речовин препарату Бронхипрет® сироп) і комбінація чебрецю з міртолом. Слід зазначити, що в цей огляд не включалося багато подвійних сліпих контрольованих досліджень з активним препаратом контролю (мета яких полягала в підтвердженні не меншої ефективності досліджуваного препарату), якщо ефективність «активного контролю» не була доведена, – наприклад, дослідження J. Gruenwald і співавт. (2006) та U. Swientzek і співавт. (2001) [29, 30]. Усі опубліковані подвійні сліпі РКД продемонстрували достовірну ефективність порівняно з плацебо.

Сьогодні спонсорство РКД з оцінки ефективності та безпеки лікування рослинними засобами можливо, оскільки наявні докази пов'язані не з рослиною чи комбінацією рослин, а лише з перевіреним унікальним стандартизованим лікарським засобом (див. пункт 5 вище). Ефективність сполук рослинного походження значною мірою залежить від того, які саме рослини, а також методи екстракції та стандартизації використовуються при виробництві фітопрепаратів. Результати клінічних досліджень, виконаних для конкретного препарату, не можуть бути екстрапольовані на інший препарат, до складу якого входить та сама рослина чи комбінація рослин. Наразі доступно багато патентованих рослинних лікарських засобів для проведення клінічних досліджень і лікування. Більше того, BSS наразі розглядається як валідований метод оцінки результату лікування [31, 32]. Також нині існують рекомендації з моніторингу кашлю [10]. Отже, на відміну від синтетичних лікарських засобів, кожний рослинний компонент потребує проведення незалежного РКД для підтвердження своєї ефективності. Для отримання нових схваленень Європейське агентство лікарських засобів (ЕМА) й Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) вимагають від виробників надання результатів повторно проведених РКД.

Продовження на стор. 44.

П. Кардош, Німеччина

Фітотерапія при гострому бронхіті:  
які докази ми маємо?

Продовження. Початок на стор. 43.

Обговорення

Навіть з огляду на той факт, що звичайна застуда / гострий бронхіт є захворюваннями, для яких характерне самостійне одужання, все ще існує значна незадоволена потреба в ефективній терапії, що полегшувала б наявні в пацієнтів симптоми та скорочувала перебіг захворювання, тим самим впливаючи на величезний епідеміологічний тягар гострого бронхіту для суспільства. На відміну від багатьох інших поширених захворювань,

наприклад ішемічної хвороби серця, цукрового діабету 2 типу, пухлин тощо, ГРІ / гострий бронхіт вражають переважно молоде працездатне населення.

Наразі лише незначна кількість варіантів фармако-терапії гострого бронхіту базується на доказах. Якщо, звісно, не враховувати «докази» того, що мільярди євро та доларів витрачаються на безрецептурні препарати, котрі не мають чітко доведеного в ході РКД впливу на природний перебіг цього захворювання чи його симптомів (наприклад, експекторанти, деконгестанти, протикашльові препарати) [33]. Крім того, багато пацієнтів із ГРІ вірусної

етіології / гострим бронхітом приймають неефективні при вірусних захворюваннях антибіотики, що призводить до зростання масштабів поширення антибіотикорезистентності ключових патогенів.

ГРІ / гострий бронхіт являє собою складне за патогенезом запальне захворювання, єдині «патомеханістичні» підходи до лікування якого не є ефективними. Наприклад, навіть доцільна противірусна терапія з приводу грипу чи міксовірусної інфекції (із застосуванням блокаторів нейрамінідази) має обмежену активність щодо симптомів та є ефективною тільки за умови її початку в перші 48 год після підвищення температури тіла. Дискусії щодо ефективності осельтамівіру демонструють, наскільки складним насправді є проведення РКД при вірусних захворюваннях, які мають самообмежувальний характер [34]. При звичайній застуді інфікування вірусами (~50% з яких становлять риновіруси) клітин епітелію дихальних шляхів зумовлює ранне вивільнення багатьох запальних медіаторів, які сенсibilізують хемочутливі кашльові рецептори. Більше того, злушення епітелію залишає кашльові рецептори незахищеними й уразливими навіть до дії нешкідливих інгаляційних фізичних стимулів, таких як зміна температури повітря, що також посилює кашльовий рефлекс, спричиняючи сухий кашель.

Гіперсекреція слизу поверхневими келихоподібними клітинами «відповідає» за появу вологого кашлю, що є характерним у перші кілька днів перебігу вірусної інфекції. На мукоциліарний кліренс також впливають як запальні цитокіни, так і зміни в'язкості слизу. Запальний набряк слизової оболонки спричиняє біль у придаткових пазухах носа та/або підвищення опору верхніх (закладеність носа) та нижніх дихальних шляхів. Ба більше, в пацієнтів із гіперреактивністю бронхів чи астмою на тлі ГРІ може посилюватися бронхоспазм.

Не враховуючи системних кортикостероїдів, які мають широкий спектр протизапальних ефектів, не відомо жодного єдиного синтетичного препарату, що впливав би на більшість вищевказаних патофізіологічних компонентів. На противагу цьому, надруковано багато досліджень *in vitro* та *ex vitro*, котрі висвітлюють важливі ефекти, що чинять на декілька патофізіологічних ланок прості та комбіновані рослинні екстракти [35-44]. Обговорення їх результатів виходить за межі цієї статті. Важливо те, що ці основні результати породжують гіпотези для проведення клінічних випробувань з оцінки ефективності та безпеки рослинних препаратів при ГРІ / гострому бронхіті.

Висновки

Поки що існує дуже мало доказів, які підтверджують ефективність тих чи інших варіантів лікування гострого бронхіту, котрий являє собою одне з найпоширеніших захворювань у популяції. Значний тягар симптомів і соціальний тягар цієї хвороби виправдовують інтенсивні дослідження, спрямовані на отримання нових доказів ефективності різних засобів її фармакологічної терапії.

Застосування високоякісних, стандартизованих рослинних компонентів із властивим їм широким спектром фармакологічних ефектів є, ймовірно, найперспективнішим підходом до лікування ГРІ. У найближчому майбутньому передові методи вирощування придатних лікарських рослин і методи екстракції/стандартизації (біоінжиніринг) мають надати можливість виробництва таргетних фітопрепаратів цілеспрямованої дії. Фактично вже доступно кілька компонентів рослинного походження, що довели свою ефективність у ході РКД. Фітопрепарати зазвичай добре переносяться та схвально сприймаються пацієнтами. Вони також мають перспективу розширення показань до застосування з метою терапії (наприклад, підгострий кашель, поствірусний риносинусит) або навіть профілактики загострень хронічного обструктивного захворювання легень.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Kardos P. Phytotherapy in acute bronchitis: what is the evidence? *Clinical Phytoscience*. 2015; 1: 2. DOI: 10.1186/s40816-015-0003-2.

Переклала з англ. Анжела Томічева

Таблиця. РКД з оцінки застосування рослинних препаратів при гострому бронхіті

| Препарат і лікарська форма                                                                                                    | Автор                       | Рік  | Вікова група | Кількість пацієнтів | Первинна кінцева точка                                                                                                                                                           | Результат                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------|--------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GeloMyrtol® forte (капсули)                                                                                                   | Gillissen і співавт. [19]   | 2013 | 18-83 роки   | 413                 | Середня зміна кількості кашльових поштовхів протягом дня згідно з щоденником пацієнта з 0 до 7-9-ї доби                                                                          | Середнє зменшення кількості кашльових поштовхів із 0 до 7-9-го дня було достовірно більш вираженим при застосуванні активного препарату порівняно з плацебо (p<0,0001). НЯ спостерігалися в 7,9% пацієнтів, що отримували активний препарат                                                                                                                       |
| EPs 7630* (краплі)                                                                                                            | Kamin і співавт. [22]       | 2012 | 1-18 років   | 220                 | Зміна загальної бальної оцінки за BSS із 0 до 7-го дня                                                                                                                           | Зміна загальної оцінки за BSS була достовірно більшою при застосуванні активного препарату порівняно з плацебо (p<0,0001). НЯ були зареєстровані в 1,8% пацієнтів, що отримували активний препарат                                                                                                                                                                |
| EPs 7630* (краплі)                                                                                                            | Kamin і співавт. [21]       | 2010 | 1-18 років   | 200                 | Зміна загальної бальної оцінки за BSS із 0 до 7-го дня                                                                                                                           | Зменшення загальної бальної оцінки за BSS було достовірно більш вираженим на тлі застосування активного препарату порівняно з плацебо (p<0,0001). НЯ виникали у 27,5% пацієнтів                                                                                                                                                                                   |
| EPs 7630* (таблетки, вкриті плівковою оболонкою)                                                                              | Kamin і співавт. [20]       | 2010 | 6-18 років   | 400                 | Дослідження з визначення оптимальної дози EPs 7630 (30, 60 і 90 мг) та зміна оцінки за BSS із 0 до 7-го дня, оцінена лікарем-дослідником                                         | Зміна загальної бальної оцінки за BSS була достовірно більш вираженою при застосуванні препарату в дозі 60 і 90 мг порівняно з плацебо, що демонструє перевагу саме активного препарату. Між цими двома дозами не було виявлено значущих відмінностей. Не було продемонстровано переваги препарату в дозі 30 мг порівняно з плацебо. У 19,3% пацієнтів виникли НЯ |
| EPs 7630* (таблетки, вкриті плівковою оболонкою)                                                                              | Matthys і співавт. [23]     | 2010 | >18 років    | 406                 | Дослідження з визначення оптимальної дози EPs 7630 (30, 60 і 90 мг) та зміна оцінки за BSS із 0 до 7-го дня                                                                      | Показники різниці у значенні зміни оцінки за BSS між усіма групами пацієнтів, які отримували активний препарат, і пацієнтами, що отримували плацебо, були достовірними (p<0,0001). У 18,5% пацієнтів виникли НЯ                                                                                                                                                   |
| EPs 7630* (краплі)                                                                                                            | Matthys та Funk [24]        | 2008 | 18-66 років  | 217                 | Зміна оцінки за BSS із 0 по 7-й день                                                                                                                                             | Оцінка за BSS достовірно більш виражено знизилася в групах застосування активного препарату порівняно з плацебо (p<0,0001). У 21,3% пацієнтів, що отримували активний препарат, виникли НЯ                                                                                                                                                                        |
| EPs 7630* (краплі)                                                                                                            | Matthys та Heger [25]       | 2007 | >18 років    | 205                 | Зміна оцінки за BSS із 0 по 7-й день                                                                                                                                             | Загальна оцінка за BSS знизилася з 0 до 7-го дня при застосуванні активного препарату порівняно з плацебо, що доводить перевагу першого. У 7,8% пацієнтів відзначалися НЯ                                                                                                                                                                                         |
| EPs 7630* (краплі?)                                                                                                           | Chuchalin і співавт. [26]** | 2005 | >18 років    | 124                 | Зміна оцінки за BSS від вихідного стану до 7-го дня                                                                                                                              | Було продемонстровано достовірне зниження показника оцінки за BSS при застосуванні активного препарату порівняно з плацебо (p<0,0001). НЯ виникали у 23% пацієнтів                                                                                                                                                                                                |
| EPs 7630* (краплі)                                                                                                            | Matthys і співавт. [27]     | 2003 | >18 років    | 468                 | Зміна оцінки за BSS від вихідного стану до 7-го дня                                                                                                                              | Зниження оцінки за BSS продемонструвало достовірну перевагу активного препарату порівняно з плацебо (p<0,0001). НЯ виникли в 7,7% пацієнтів                                                                                                                                                                                                                       |
| Фіксовані комбінації сухих екстрактів трави чебрецю та кореня примули (Бронхипрет® ТП – таблетки, вкриті плівковою оболонкою) | Kemmerich [17]              | 2007 | 18-85 років  | 361                 | Зміна середньої частоти кашльових поштовхів у денний час на 7-9-й день порівняно з вихідним показником, виміряним шляхом ручного підрахунку та зафіксованим у щоденнику пацієнта | Середнє зменшення кількості кашльових поштовхів на 7-9-й день порівняно з вихідним значенням було достовірно більш значимим при застосуванні активного препарату, ніж плацебо (p<0,0001). НЯ виникли в 1,7% пацієнтів                                                                                                                                             |
| Рідкий екстракт із вмістом комбінації трави чебрецю та листя плюща (Бронхипрет® сироп)                                        | Kemmerich і співавт. [18]   | 2006 | 18-87 років  | 361                 | Зміна середньої частоти кашльових поштовхів у денний час на 7-9-й день порівняно з вихідним показником, виміряним шляхом ручного підрахунку та зафіксованим у щоденнику пацієнта | Середнє зменшення кількості кашльових поштовхів на 7-9-й день порівняно з вихідним показником було достовірно більш значимим при застосуванні активного препарату, ніж плацебо (p<0,0001). НЯ виникли в 4,1% пацієнтів                                                                                                                                            |
| Фіксована комбінація трави чебрецю та кореня примули (краплі)                                                                 | Gruenwald і співавт. [28]   | 2005 | >18 років    | 150                 | Зміна оцінки за BSS на 7-9-й день (завершення лікування) порівняно з вихідним значенням                                                                                          | Зменшення оцінки за BSS було достовірно більш значимим при застосуванні активного препарату, ніж плацебо. НЯ виникли в 4,7% пацієнтів                                                                                                                                                                                                                             |

Примітки: НЯ – небажані реакції; BSS – шкала тяжкості перебігу бронхіту. \*Pelargonium очиткова (Pelargonium sidoides). \*\*Ці дані також включені в публікацію [25] (подвійна публікація).



Bionorica®

# Кашель? Бронхит? Бронхипрет®



полегшує відкашлювання<sup>1</sup>



усуває запалення<sup>2</sup>



зменшує напади кашлю<sup>3</sup>



## Розкриваючи силу рослин

**Бронхипрет®. Показання для застосування:** лікування запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утворенням мокротиння та кашлем. **Дозування:** Бронхипрет® сироп 50мл., 100 мл. Діти від 1 року до 5 років – 3,2 мл. 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 4,3 мл. 3 рази на день. Діти від 12 років та дорослі 5,4 мл 3 рази на день. Бронхипрет® табл. № 20, № 50. Діти від 12 років та дорослі приймають по 1 таблетці на 3 рази на день. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: у поодиноких випадках підвищена чутливість шкіри, шлункові розлади та алергічні реакції.

1. Новітні дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, №7/2011 стр. 23-26. Ізмаїл та інші співавтори, Бронхипрет при гострому бронхіті, 2003, 171-175; Нові можливості застосування секретолітиків в комплексній терапії гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку (В.Дуднік), «Сучасна педіатрія» 2 (42) / 2012.

2. Дані наукової брошури, озвучені на Європейській конференції «Запальні захворювання», Регенсбург, 1998 р.

3. Новітні дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, № 7/2011 стр. 23-26.

**Бронхипрет® таблетки:** Р.П. № UA/8674/01/01 від 07.09.2018 р. **Бронхипрет® сироп:** Р.П. № UA/8673/02/01 від 24.01.2019 р.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



корінь  
первоцвіту



трава  
чабрецю



листя  
плюща