

Порушення калій-магнієвого гомеостазу при COVID-19 і сучасні способи корекції

Коронавірусна хвороба (COVID-19) спричиняє множинні патологічні реакції, як-от гіпертермія, гіпервентиляція, анорексія та гастроентерит, які, своєю чергою, призводять до порушення електролітного балансу в організмі. Гіпокаліємія та гіпомagneмія можуть обтяжувати перебіг коронавірусної інфекції, зумовлювати респіраторні, кардіоваскулярні, неврологічні й інші ускладнення.

Магній і калій (із натрієм і кальцієм) є базовими елементами людського організму, що підтримують гомеостаз і функціонування клітин [1]. У нормі концентрація магнію в сироватці крові становить 1,7–2,2 мг/дл (1,5–1,9 мEq/l, або 0,75–0,95 ммоль/л) незалежно від віку [2, 3]. Магній – основний внутрішньоклітинний катіон, кофактор >600 ферментів, який бере участь у біохімічних реакціях енергетичного обміну, синтезу білків і нуклеїнових кислот, а також має важливу роль у регуляції роботи імунної системи. Дефіцит магнію через недостатнє споживання з їжею в практично здорових людей є відносно рідкісним явищем, оскільки нирки дуже чутливо регулюють екскрецію магнію. Натомість у разі гострих і хронічних захворювань гіпомagneмія – надзвичайно поширений стан, який (за різними оцінками) спостерігається в 11–61% госпіталізованих пацієнтів, хоча часто залишається нерозпізнаним, адже рівень магнію рідко визначається в рутинній практиці [3].

Гіпокаліємія також часто трапляється в медичній практиці, особливо у хворих із загостреними хронічними захворюваннями, які потребують інфузійної та діуретичної терапії. Калій утворює внутрішньоклітинну буферну систему, призначення

якої полягає в підтриманні кислотнolужного балансу всередині клітин. У разі тяжких захворювань, отруєнь, травм, шоку буферна система до певної межі перешкоджає руйнуванню клітин. Окрім того, калій дуже важливий для нормальної роботи нервової системи та мускулатури, утворення глікогену й обміну білка. Зниження рівня калію до <3,5 мEq/l є потенційно небезпечним розладом, який може підвищувати ризик порушень серцевого ритму. Можливі причини розвитку гіпокаліємії в пацієнтів із COVID-19 включають патологічну активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), шлунково-кишкові втрати, вторинну анорексію, ураження тубулярного апарату нирок, зокрема через прямий цитотоксичний ефект вірусу SARS-CoV-2 [4, 5].

Ретроспективний аналіз 290 госпіталізованих пацієнтів із підтвердженою COVID-19 помірної тяжкості, котрі лікувалися в третинній клініці м. Модена (Італія), виявив гіпокаліємію в 119 осіб, що становило 41% вибірки [6]. Зниження концентрації калію було здебільшого помірним (3–3,4 мEq/l) і поєднувалося з гіпокальціємією та гіпомagneмією. Основними причинами електролітичних розладів були діуретична терапія (53,4%)

та кортикостероїди (23,3%). Автори дійшли висновку, що гіпокаліємія є поширеним порушенням серед пацієнтів із COVID-19 і найчастіше спричинена втратами калію із сечею. Хоча дефіцит калію був здебільшого помірним і не асоціювався з тяжким перебігом інфекції, італійські клініцисти вважають за потрібне призначати госпіталізованим пацієнтам препарати калію для профілактики потенційно небезпечних аритмій [6].

У пацієнтів із тяжким перебігом інфекції, котрі лікуються у відділенні інтенсивної терапії, електролітні порушення з'являються ще частіше. За повідомленнями з Китаю, гіпокаліємію виявили в 93% критично хворих на COVID-19 [5]. Близько половини пацієнтів із гіпокаліємією також мали знижений рівень магнію. Механізми регуляції обміну цих елементів взаємопов'язані. Низький рівень магнію перешкоджає компенсації гіпокаліємії через порушення функції натрій-кальцієвої АТФ-ази (що зумовлює виснаження внутрішньоклітинних запасів калію) та спричиняє втрату калію через дистальні каналічки нирок [7, 8]. У китайському дослідженні деякі пацієнти потребували інфузійного введення до 3 г калію на добу [5]. Припинення надмірної втрати калію через підвищену ниркову екскрецію є важливим позитивним прогностичним фактором, який вказує на початок компенсації дисбалансу РААС і одужання критично хворих на COVID-19 [5].

Роль магнію в боротьбі з COVID-19

У медицині описані протизапальні, антиспастичні, вазодилатувальні та нейропротекторні властивості препаратів магнію [1]. Нові публікації розглядають ефекти магнію з погляду профілактики та лікування COVID-19.

Цитокіновий шторм та ураження легень. У контексті коронавірусної пневмонії гіпомagneмія асоціюється з т. зв. цитокіновим штормом – масовим вивільненням прозапальних медіаторів, яке спричиняє системну запальну реакцію та може зумовлювати критичне ураження легень й інших органів [3]. Численні маркери ендотеліальної дисфункції, окисного стресу та системного запалення (IL-6, TNF, розчинна молекула клітинної адгезії-1, С-реактивний білок) реагують підвищенням на низький рівень магнію [2]. Натомість у разі введення магнію ефект блокування кальцієвих каналів перешкоджає притоку кальцію в імунокомпетентні клітини, внаслідок чого обмежується активація ядерного фактора NF-κB і продукція прозапальних цитокінів, зокрема IL-6, який вважається ініціатором цитокінового шторму [1–3]. Нещодавні систематичні огляди рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрували зворотний зв'язок між прийомом магнію, рівнями С-реактивного білка та вираженим ефектом у пацієнтів із системним запаленням [9, 10]. На моделі гострого ураження легень введення магнію зменшувало навколобронхіальну інфільтрацію клітинами запалення, альвеолярну септальну інфільтрацію й альвелярний набряк [11].

Окрім того, магній широко відомий як антагоніст кальцію, що сприяє релаксації посмугованих м'язів бронхів, тому препарати магнію широко використовуються при респіраторних захворюваннях [1]. Отже, застосування магнію за рахунок протизапального, антиоксидантного ефектів і бронходилатативного може сприяти кращому контролю респіраторних симптомів, а також запобігати розвитку цитокінового шторму при COVID-19 (рис.).

Контроль кардіоваскулярних симптомів. Магній інгібує вивільнення кальцію з ендоплазматичного ретикулу, пригнічує скоротливість посмугованих м'язів судин, а тому діє як вазодилататор, знижує систолічний, діастолічний і середній артеріальний тиск [12]. Окрім того, механізми впливу магнію на функцію серцево-судинної системи можуть бути опосередковані ефектом активації кальцевих каналів, що полегшують відтік іонів кальцію з клітини, підвищенням продукції оксиду азоту ендотелієм, а також блокуванням кальцевих каналів N-типу, що зумовлює пригнічення вивільнення норадреналіну [13].

Доведено, що прийом препаратів магнію допомагає контролювати артеріальну гіпертензію, знижує ризик фібриляції передсердь, помагає перебіг субклінічного атеросклерозу та запобігає іншим серцево-судинним захворюванням [12–14]. Ці результати обґрунтовують додатковий прийом магнію для значної частки пацієнтів із COVID-19 і коморбідними серцево-судинними захворюваннями.

COVID-19, захисний ефект вітаміну D та роль магнію. Вітамін D знижує ризик інфекцій через множинні механізми, зокрема індукцію кателіцидинів і дефензинів, які пригнічують реплікацію вірусів, а також деякі прозапальні цитокіни, що ініціюють запалення й ураження легень [15]. Активна форма вітаміну D (кальцитріол або 1,25-дигідроксикальциферол) за структурою є стероїдним гормоном і діє як модулятор імунної системи, пригнічуючи експресію медіаторів запалення та стимулюючи функцію макрофагів. Зростає кількість опублікованих ретроспективних досліджень, за допомогою яких було виявлено дефіцит вітаміну D серед пацієнтів із COVID-19 [3]. Окрім того, дослідження у 20 європейських країнах підтвердило зв'язок дефіциту вітаміну D зі смертністю від коронавірусної інфекції [16]. Призначення вітаміну D уже застосовується в практиці профілактики та лікування COVID-19, хоча й без надійного підкріплення контрольованими дослідженнями.

Магній відіграє важливу роль у процесах активації та реалізації фізіологічних функцій вітаміну D; за його дефіциту можуть порушуватися синтез і секреція паратиреоїдного гормону, а також зменшуватися кількість активних рецепторів до вітаміну D у цільових клітинах. Сироватковий рівень 1,25(OH)D часто залишається низьким у пацієнтів із недостатністю магнію, незважаючи на прийом препаратів вітаміну D [3].

Нещодавно в ретроспективному обсерваційному дослідженні продемонстровано статистично значуще зменшення потреби в кисневій терапії серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, які щодня впродовж 2 тиж приймали 1000 МО вітаміну D₃, 150 мг магнію й 500 мкг вітаміну В₁₂, прийом яких був значущим протекторним



Регулярне живлення для серця

ПАНАНГІН® Форте

60 таблеток, зовнішній вигляд таблеток

280 мг/316 мг калію аспарагату (у вигляді 316 мг калію аспарагату) та 280 мг магнію аспарагату (у вигляді 316 мг магнію аспарагату) (у вигляді 316 мг калію аспарагату та 280 мг магнію аспарагату).

Мінеральні речовини. Препарати інших мінеральних речовин. Код АТХ А12С.05. Показання. Додаткова терапія при хронічних захворюваннях серця (при серцевій недостатності, пацієнтах у постінфарктній періоді), порушення ритму серця (включно з тріпотінням і меретелем), за розладами ліквідації. Додаткова терапія при лікуванні препаратом магнієм, за розладами ліквідації. Як допоміжний засіб для збільшення рівня калію і магнію в організмі. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Гостра або хронічна ниркова недостатність. Захворювання печінки. Артеріальна гіпертензія III ступеня. Кардіогенний шок (суперартеріальний тиск < 90 мм рт.ст.). Спосіб застосування та дози. Рекомендована добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. Максимальна добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу (таблиця рекомендацій). З боку шлунково-кишкового тракту при застосуванні великої дози препарату можливе збільшення частоти випорожнень. За дієвими даними, можуть виникати нудота, блювотини (більш у жінок). Умови зберігання. Зберігати за температури не вище 30 °C в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 15 таблеток у блистері, по 4 блистери у картонній упаковці. Категорія вірусів. Без рецепта. Виробник: БМТ «Гедеон Ріхтер», ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща».

Рестрадіаційне посвідчення № UA/183531/01/01 від 30.09.2020. Інструкція затверджена / Зміни внесені: Назва Міністерства охорони здоров'я України № 2220 від 30.09.2020. Інформація для розповсюдження в медичних закладах, призначення для медичних установ, лікарів і фармацевтичних працівників, в тому для розповсюдження на конференціях, конференціях із медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Перед застосуванням обов'язково ознайомитися з повною інструкцією.

Репрезентативний «Ріхтер Гедеон НР» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Турецька, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

GEDEON RICHTER

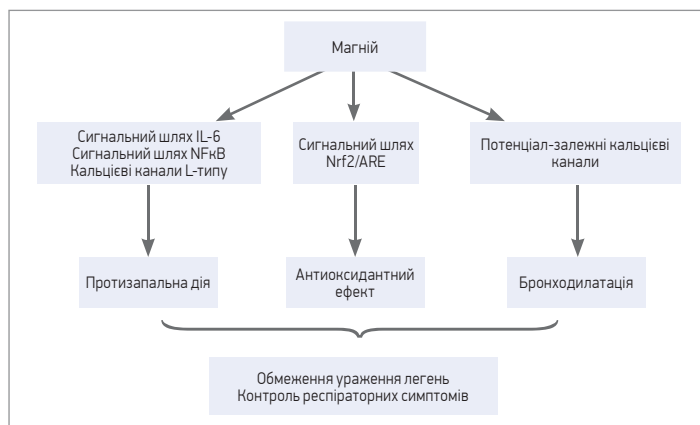


Рис. Можливі механізми впливу магнію на патогенез ураження легень при COVID-19 і клінічні ефекти [1]

ником проти погіршення перебігу інфекції після врахування віку, статі та впливу супутніх захворювань [17].

Роль калію в забезпеченні імунної відповіді

Калій діє синергічно з магнієм для забезпечення багатьох фізіологічних процесів, включно з реалізацією імунних реакцій [18-21]. Зокрема, в експериментальних роботах було встановлено, що при зниженні внутрішньоклітинної концентрації іонів калію лейкоцити втрачають здатність повноцінно виконувати свої функції [22]. Результати інших досліджень показали, що гіпокаліємія асоціюється з тяжким перебігом інфекційних процесів та їх більш несприятливими наслідками [23-25]. Згодом з'ясувалося, що й інфекція, зумовлена вірусом SARS-CoV-2, не є винятком із цього правила. Ще на початку пандемії COVID-19 китайські вчені встановили, що в 93% пацієнтів із тяжким або дуже тяжким перебігом цього захворювання має місце гіпокаліємія [26].

Практичні рекомендації з корекції електролітичних порушень при COVID-19

Внутрішньовенні інфузії магнію дають змогу швидко відновити рівень мікроелемента в невідкладних ситуаціях (наприклад, у разі цитокінового шторму). Поповнення запасів магнію за допомогою пероральних препаратів є доступним і потенційно корисним втручанням на ранніх стадіях захворювання, а також для профілактики.

Відповідно до актуальної редакції Дієтичних рекомендацій для американців (2015-2020), рекомендована щоденна норма споживання магнію становить 310-320 мг для дорослих жінок і 400-420 мг для чоловіків, що можна рекомендувати також для осіб із м'якими симптомами COVID-19 або з метою профілактики [1]. Особливо корисним додавання магнію є для пацієнтів із лабораторно підтвердженим помірним дефіцитом (сироваткова концентрація в межах 0,5-0,75 ммоль/л).

В умовах відділень інтенсивної терапії доцільно проводити інфузійне введення магнію пацієнтам із COVID-19, у яких розвиваються помірна/тяжка гіпокаліємія, цитокіновий шторм, а також у разі підозри на гіпомagneмію. Рекомендована доза для корекції гіпомagneмії становить 1 г (8 мEqв) внутрішньовенно кожні 6 год до 4 інфузій за легкої гіпомagneмії чи 250 мг/кг упродовж 4 год у разі тяжкої гіпомagneмії. У критично хворих осіб із легкою та помірною гіпомagneмією введення 1 г (8 мEqв) магнію підвищує сироваткову концентрацію на 0,15 мEqв/л упродовж 18-30 год. За тяжкого дефіциту магнію може знадобитися терапія вищими

дозами [3].

Як уже зазначалося, дефіцит магнію в критично хворих осіб часто поєднується з гіпокаліємією та гіпокальціємією. Крім того, дефіцит магнію робить гіпокаліємію рефрактерною до лікування інфузіями калію. Якщо в пацієнта підтверджується гіпомagneмія чи погранична концентрація магнію на нижній межі норми, слід проводити одночасно корекцію й гіпомagneмії, й гіпокаліємії, щоб запобігти подальшому падінню рівня калію після припинення інфузії препаратів калію [3].

Висновки

- Дефіцит калію та магнію часто розвивається за COVID-19 і може погіршувати прогноз через підвищену сприйнятливості пацієнтів до системного запалення та несприятливих серцево-судинних ефектів.
- Пероральний прийом препаратів магнію в межах рекомендованого добового споживання можна рекомендувати пацієнтам із легкими симптомами COVID-19, а також із метою профілактики.
- У пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 інфузійну корекцію дефіциту магнію доцільно проводити одночасно з введенням калію, оскільки механізми регуляції гомеостазу цих катіонів взаємопов'язані.

ДОВІДКА «ЗУ»

Добре відомим на українському ринку препаратом, який поєднує у своєму складі калієву та магнієву солі аспарагінової кислоти, є Панангін Форте. Цей препарат має широкий спектр кардіо-, ангіо- та церебропротекторних ефектів, завдяки чому може розглядатись як стандартний компонент медикamentозних схем базисної терапії в пацієнтів із кардіальною патологією, цукровим діабетом і різноманітними проявами ендотеліальної дисфункції.

Панангін Форте:

- швидко відновлює рівні K та Mg в організмі;
- не має кумулятивного ефекту;
- покращує метаболічні процеси, зокрема в міокарді;
- чинить антиаритмічний дію;
- знижує ризик розвитку тромботичних ускладнень;
- може застосовуватись як із профілактичною метою, так і у відновлювальному періоді.

Список літератури знаходиться в редакції.



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВИНИ FDA

FDA схвалено перший ін'єкційний препарат проти ВІЛ-інфекції тривалої дії

21 січня Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (US Food and Drug Administration, FDA) схвалено препарат Кабенува/Cabenuva (комбінація каботегравіру та рилпівіріну) у формі ін'єкцій для лікування пацієнтів із вірусом імунодефіциту людини 1 типу (ВІЛ-1). Ін'єкції, що слід проводити 1 р/міс, можуть замінити стандартний щоденний прийом препаратів. FDA схвалено новий препарат для використання дорослими пацієнтами, в яких хвороба добре контролюється за допомогою звичайних препаратів проти ВІЛ і які не виявляли ознак вірусної стійкості до цих двох лікарських засобів.

FDA також затверджено Вокабрія/Vocabria (каботегравір, таблетований препарат), який слід приймати в комбінації з пероральним рилпівіріном (Едурант/Edurant) протягом 1 міс до початку лікування Кабенувою, щоб забезпечити хорошу переносимість ліків перед переходом на ін'єкційний склад із пролонгованим вивільненням.

«Наразі стандарт допомоги хворим на ВІЛ включає щоденний прийом таблеток для достатнього контролю захворювання. Це схвалення дасть змогу деяким пацієнтам робити ін'єкції 1 р/міс замість щоденного прийому перорального лікування. Наявність такого лікування для деяких хворих є альтернативою в лікуванні цього хронічного стану», – повідомив директор Управління інфекційних хвороб Центру з оцінки та досліджень лікарських засобів FDA Джон Фарлі (John Farley). Безпека й ефективність препарату Кабенува встановлені за допомогою двох рандомізованих відкритих контрольованих клінічних випробувань із 1182 ВІЛ-інфікованими дорослими з вірусним навантаженням РНК ВІЛ-1 <50 копій/мл перед початком лікування Кабенувою. Пацієнти в обох дослідженнях продовжували демонструвати вірусологічне пригнічення на момент завершення кожного дослідження, при цьому клінічно значущих змін порівняно з початковими показниками кількості клітин CD4⁺ не спостерігалося.

Найпоширенішими побічними реакціями при застосуванні Кабенуви були реакції на місці ін'єкції, лихоманка, втома, головний біль, м'язово-скелетний біль, нудота, порушення сну, запаморочення та висип. Кабенува не слід застосовувати, якщо відома попередня реакція гіперчутливості до каботегравіру чи рилпівіріну, або в пацієнтів, у котрих терапія не сприяє пригніченню вірусу (РНК ВІЛ-1 >50 копій/мл).

Каденува та Вокабрія отримали статус прискореного та пріоритетного розгляду. FDA надала схвалення Кабенуви та Вокабрії компанії ViiV Healthcare.

FDA затверджено першу ад'ювантну терапію для найпоширенішого типу раку легень

18 грудня FDA затверджено препарат Тагріссо/Tagrisso (озимертиніб) як перше допоміжне лікування для пацієнтів із недрібноклітинним раком легень зі специфічним типом генетичної мутації.

«Сьогоднішнє схвалення Тагріссо демонструє те, як додаткові дослідження терапії, затверджені на пізніх стадіях раку, можуть урешті-решт покращити можливості лікування пацієнтів на ранніх стадіях. Тепер хворі можуть застосовувати таргетну терапію на більш ранній і потенційно такій, що краще піддається лікуванню, стадії недрібноклітинного раку легень», – стверджує директор Онкологічного центру FDA та виконавчач обов'язків директора онкологічного підрозділу Центру з оцінки та дослідження лікарських засобів FDA Річард Паздур (Richard Pazdur). Рак легень є найпоширенішим типом раку й основною причиною смертності від раку в усьому світі. У США приблизно у 229 тис. дорослих діагностують рак легень (у 2020 році), з них 76% випадків належать до недрібноклітинного раку легень. Приблизно у 20% пацієнтів із недрібноклітинним раком легень спостерігаються мутації рецепторів епідермального фактора росту (EGFR), що є мутаціями білка, який спричиняє швидкий ріст клітин, а отже, допомагає поширенню раку. Хоча більшість хворих, яким діагностовано недрібноклітинний рак легень, мають неоперабельні пухлини, в 30% відзначається резектабельне захворювання; >10 тис. пацієнтів по всій країні щороку можуть бути кандидатами на препарат Тагріссо як допоміжну терапію після видалення пухлини. Тагріссо затверджено у 2018 році для лікування першої лінії пацієнтів із метастатичним недрібноклітинним раком легень, у пацієнтів із делецією екзону EGFR19 або мутацією екзону 21 L858R.

Ефективність Тагріссо оцінювали в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 682 пацієнтів із ранніми стадіями недрібноклітинного раку легень і делецією екзону 19 EGFR або позитивними мутаціями екзону 21 L858R, яким було повністю видалено пухлину. Загалом 339 хворих отримували Тагріссо перорально 1 р/день, а 343 особам було призначено плацебо після одужання внаслідок операції та стандартної ад'ювантної хімотерапії. Основний показник результату – час, необхідний для рецидиву раку чи смерті з будь-якої причини (виживання без хвороби). У загальній популяції досліджень у пацієнтів, які отримували Тагріссо, вірогідність рецидиву захворювання зменшилася на 80% порівняно з хворими, котрі отримували плацебо.

Найпоширеніші побічні ефекти Тагріссо – діарея, висип, м'язово-скелетний біль, сухість шкіри, запалення шкіри навколо нігтів, біль у роті, втома та кашель. Прийом Тагріссо слід припинити, якщо в пацієнтів з'являються симптоми інтерстиціальної хвороби легень, а також необхідно назавжди припинити лікування, якщо підтверджено інтерстиціальне захворювання легень. Тагріссо може впливати на провідну систему серця та спричинити такі проблеми, як серцева недостатність, тому слід проводити періодичний моніторинг електрокардіограми. Водночас Тагріссо може зумовити запалення рогівки, завдати шкоди плоду, якщо його вводити вагітній. За підозри на синдром Стивенса-Джонсона чи мультиформну еритему прийом препарату також слід припинити.

Тагріссо отримав статус препарату для лікування орфанних захворювань. Окрім того, регуляторний орган надав Тагріссо статус пріоритетної терапії для лікування цього захворювання.

FDA надало схвалення Тагріссо компанії AstraZeneca.

Офіційний сайт FDA: www.fda.gov

Підготувала Ольга Татаренко



Регулярне живлення для серця



ПОДВІЙНЕ ДОЗУВАННЯ
магнію та калію

ЗРУЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
1 таблетка 3 рази на добу

ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ
дотримання пацієнтом рекомендацій лікаря

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПАНАНГІН ФОРТЕ

Склад: діючі речовини: магнію аспарагінат, калію аспарагінат; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 280 мг магнію аспарагінату (у вигляді 350 мг магнію аспарагінату тетрагідрату); 316 мг калію аспарагінату (у вигляді 332,6 мг калію аспарагінату гемігідрату). **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні речовини. Препарати інших мінеральних речовин. Код АТХ А12С Х. **Показання.** Додаткова терапія при хронічних захворюваннях серця (при серцевій недостатності, пацієнтам у постінфарктний період) і порушеннях ритму серця (насамперед при шлуночкових аритміях), за рекомендацією лікаря. Додаткова терапія при лікуванні препаратами наперстянки, за рекомендацією лікаря. Як доповнення до дієти для збільшення рівнів магнію і калію в організмі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гостра або хронічна ниркова недостатність. Хвороба Аддісона. Атріовентрикулярна блокада III ступеня. Кардіогенний шок (артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. Максимальна добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: при застосуванні великих доз препарату можливе збільшення частоти випорожнень. За деякими даними, можуть виникати нудота, блювання і біль у животі. **Умови зберігання.** Зберігати за температури не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 15 таблеток у блистері. По 4 блистери у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** БАТ «Гедеон Ріхтер». ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща». Реєстраційне посвідчення № UA/18351/01/01 від 30.09.2020. Інструкція затверджена / Зміни внесені: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2220 від 30.09.2020.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:

01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.

Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.

E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua