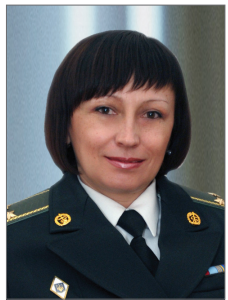


Кислотозависимые заболевания в практике гастроэнтеролога и терапевта: от постановки диагноза до успешной терапии

По материалам научно-практической конференции «V Украинская гастроэнтерологическая неделя»,
19-20 сентября, г. Днепропетровск

В рамках двух пленарных заседаний, посвященных кислотозависимой патологии, украинские ученые-клиницисты представили современные подходы к диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), атрофического гастрита, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, а также рассмотрели вопросы безопасности кислотосупрессивной терапии и принципы выбора ингибитора протонной помпы (ИПП).



Кандидат медицинских наук, профессор кафедры военной терапии Украинской военно-медицинской академии (г. Киев) Галина Васильевна Осёдло посвятила свой доклад проблеме ГЭРБ.

— На сегодняшний день ГЭРБ в связи с широким распространением перешла

из разряда гастроэнтерологической патологии к интернальной и приобретает актуальность для врачей смежных специальностей.

Результаты анализа заболеваемости ГЭРБ в Вооруженных силах Украины на протяжении 10 лет — с 2001 по 2010 год — подтвердили значительное повышение ее уровня.

Согласно Монреальскому консенсусу (2005) все симптомы ГЭРБ делятся на пищеводные и внепищеводные. В свою очередь, пищеводные классифицируются на симптоматические (типичный рефлюксный синдром, синдром рефлюксной загрудинной боли) и синдромы с поражением пищевода (рефлюкс-эзофагит, рефлюкс-стриктура, пищевод Барретта, аденокарцинома). К внепищеводным симптомам относят кашель, рефлюкс-ларингит, астму, поражения зубной эмали. Кроме того, предположительно с ГЭРБ связаны фарингит, синусит, идиопатический фиброз легких и рецидивирующий средний отит. Необходимо помнить, что респираторные маски — частое проявление этого заболевания. Так, нередким респираторным проявлением ГЭРБ является хронический кашель, что подтверждается в одном из эпидемиологических исследований с участием 1065 респондентов. Кроме того, обнаружено совпадение гастроэзофагеальных рефлюксов, по данным суточного эзофаго-рН-мониторинга, с приступами кашля.

Основу сочетания ГЭРБ с бронхиальной астмой (БА) составляют рефлекторный вагусный и аспирационный механизмы. Доказано, что у больных БА изжога встречается в 70% случаев. У 60% больных БА наблюдается грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), которая выступает морфологическим субстратом для появления рефлюкс-эзофагита в 42% случаев. Также установлена положительная корреляция между тяжестью течения астмы и выраженностью ГЭРБ.

Кардиальные маски встречаются у 35-62% больных ГЭРБ. Боль за грудиной может напоминать кардиогенную, а по механизму действия бывает псевдокоронарной, связанной с возникновением эзофагоспазма, и коронарной, связанной с рефлекторным возникновением стенокардии. Данные коронарографии свидетельствуют, что почти у трети больных с кардиальными симптомами патология коронарных сосудов отсутствует, но вместе с тем у значительной части пациентов выявляется патология пищевода.

Одним из патогенетических механизмов формирования ГЭРБ выступает первичное снижение давления и переходящее расслабление нижнего пищеводного сфинктера

вследствие повышенной продукции оксида азота, который высвобождается из NANC-нейронов межмышечного сплетения и посредством цГМФ вызывает адаптивную релаксацию желудка, гладких мышц нижней части пищевода и двенадцатиперстной кишки.

С целью установления возможной взаимосвязи ГЭРБ с бронхолегочными или кардиальными проявлениями используют стандартные методы диагностики (рН-мониторинг, импедансометрия, билиметрия), специальные исследования дыхательной и сердечно-сосудистой системы и их сочетание. Из простых диагностических проб рекомендуют использовать теста с ИПП, специфичность и чувствительность которого составляет 90 и 75% соответственно.

При изучении эффективности ИПП в лечении внепищеводных масок ГЭРБ эмпирическим путем установлено, что для достижения устойчивого лечебного эффекта необходима более мощная и длительная антисекреторная терапия, чем при лечении пациентов с типичными клиническими проявлениями, хотя для снятия или уменьшения болевого синдрома в грудной клетке, обусловленного ГЭРБ, иногда достаточно назначения ИПП в стандартной дозе коротким курсом. Однако необходимо отметить наличие противоречивых данных относительно применения ИПП в лечении респираторных масок. Так, по данным российских ученых, в частности С.Г. Буркова (2007), применение ИПП облегчает течение БА, а данные американского исследования (2009) и Кокрановский обзор (2011) свидетельствуют о недостаточной эффективности ИПП при легочных заболеваниях.

Но, несмотря на наличие противоречивых данных литературы, доказано, что эффективность назначения ИПП для лечения внепищеводных масок зависит от дозировки этой группы препаратов. Речь идет о максимальных дозах ИПП длительными курсами, что актуализирует вопрос безопасности, который особенно важен при сочетании ГЭРБ и ишемической болезни сердца или ГЭРБ и БА, когда патологический гастроэзофагеальный рефлюкс служит пусковым фактором приступа стенокардии или бронхоспазма и наряду с ИПП назначаются препараты этиотропного и симптоматического направления.

На базе нашей клиники было проведено исследование с целью установления частоты и структуры внепищеводных проявлений ГЭРБ среди военнослужащих молодого возраста с уточнением патогенетических механизмов их возникновения и оценки эффективности антисекреторной терапии в купировании кардиальной симптоматики.

Наряду со стандартными методами обследования использовалось анкетирование 108 военнослужащих в возрасте 20,2±2,6 года, у которых были выявлены клинические и эндоскопические признаки ГЭРБ. Для анализа влияния кислотоингибирующей терапии на выраженность болевого синдрома в прекардиальной области 30 больных с Нрнегативной ГЭРБ были разделены на две группы по 15 человек. Пациенты первой группы получали препарат Нольпаза (пантопрозол) по 40 мг дважды в день в течение

12 нед, пациенты второй группы принимали омепразол по 20 мг дважды в день в течение того же периода. Оценка пищеводных и внепищеводных симптомов проводилась согласно шкале Likert.

Анализ эффективности терапии в группах сравнения на 5-й день лечения показал снижение интенсивности болевого синдрома в прекардиальной зоне у 60% пациентов, принимавших Нольпазу. В группе омепразола уменьшение болевого синдрома зафиксировали у 46,7% исследуемых. К 12-й неделе лечения полное исчезновение болевого синдрома зафиксировали у 86,7% больных первой и у 66,7% больных второй группы. Под влиянием Нольпазы лучшей регрессивной динамике подвергались типичные пищеводные проявления заболевания: изжога, регургитация, дисфагия, одинопфагия.

Полученные результаты исследования позволили сделать следующие выводы. Среди военнослужащих молодого возраста (до 30 лет) наблюдается высокая частота внепищеводных проявлений ГЭРБ: респираторные симптомы отмечались у 72,2% пациентов, кардиальные проявления — в 45,4% случаев. Нейровегетативная регуляция у больных ГЭРБ характеризуется высокой степенью напряжения и смещением в сторону симпатикотонии, ростом показателя активности регуляторных систем организма (PARS), степени централизации управления сердечным ритмом (IC) и индекса напряжения регуляторных систем (SI), что достоверно выше, чем в контрольной группе (p<0,001). Достоверное повышение оксида азота форменных элементов крови у больных с внепищеводными проявлениями ГЭРБ свидетельствует о значительной роли NO при кардиальных и бронхопальмональных масках болезни.

Применение ИПП у пациентов с ГЭРБ приводит к купированию как пищеводных, так и внепищеводных проявлений болезни в виде болевого синдрома в прекардиальной области и может использоваться в качестве эффективного неинвазивного теста при дифференциальной диагностике с кардиальной патологией. При этом целесообразно применение пантопрозола (Нольпазы) как более безопасного и эффективного препарата по сравнению с омепразолом.



Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренней и семейной медицины Винницкого национального университета им. Н.И. Пирогова Ирина Гордеевна Палий осветила вопросы безопасности терапии ИПП.

— Кислотозависимые заболевания (КЗЗ) органов пищеварения чрезвычайно распространены в практике врача-терапевта. Кроме того, актуальность данной проблемы обусловлена сложным диагностическим поиском, частым развитием серьезных осложнений, необходимостью больших финансовых ассигнований для реализации лечебных программ. В настоящее время к КЗЗ относят достаточно большую группу заболеваний желудочно-кишечного тракта, в развитии и поддержании которых кислотно-пептический фактор имеет существенное значение, это — ГЭРБ, язвенная болезнь, неязвенная (функциональная) диспепсия, гастропатия, индуцированная приемом нестероидных

противовоспалительных препаратов, синдромом Золлингера-Эллисона, хронический панкреатит. Логично, что основным терапевтическим направлением лечения КЗЗ является антисекреторная терапия, золотым стандартом которой считаются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Это современные препараты, обладающие высокой специфичностью и максимальным уровнем угнетения базальной кислотопродукции. Их применение позволило, с одной стороны, достичь значительных успехов в лечении КЗЗ, в частности, язвенной болезни, распространенности, частота рецидивов и осложнений которой неуклонно снижаются. С другой — прием ИПП связан с определенными рисками, одним из которых является переломы костей. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) предупреждает пациентов и врачей о повышенном риске переломов бедра, запястья и позвоночника при приеме препаратов этой группы в больших дозах или в течение длительного времени. Еще одним нежелательным эффектом длительной кислотосупрессивной терапии является более частое возникновение у пациентов различных инфекций, в частности инфекции, вызванной *S. difficile*. Однако тяжелые нарушения микробного равновесия желудочно-кишечного тракта не ограничиваются влиянием *S. difficile*. Есть данные о взаимосвязи с активацией других патогенов, в частности сальмонелл и кампилобактера. Существует повышенный риск развития кандидозной инфекции. В условиях гипо- и анацидности выявлены колонизация слизистой оболочки желудка (СОЖ) микроорганизмами ротоглотки и избыточный бактериальный рост в проксимальных отделах тонкой кишки. Эти побочные эффекты ИПП связаны с их недостаточной селективностью и угнетением как париетальной H^+/K^+ -АТФазы, локализующейся в желудке, так и вакуолярной H^+ -АТФазы, сосредоточенной в остеокластах и лейкоцитах, которые отвечают за костную резорбцию и фагоцитоз соответственно. Именно поэтому рН-селективность является важнейшим признаком безопасности ИПП. Среди препаратов этой группы самую высокую селективность демонстрирует пантопрозол, обладая лучшим профилем безопасности. Важной отличительной чертой пантопрозола является снижение его активности при достижении уровня рН 4, тогда как активность таких препаратов, как омепразол, лансопрозол, рабепразол, сохраняется. Особого внимания в вопросе безопасности заслуживает применение ИПП у кардиологических больных, которым назначены антиагреганты, в частности клопидогрель. Применение комбинации ИПП с клопидогрелем по сравнению с большими, не принимавшими ИПП, увеличило риск сложных коронарных событий на 50%, в том числе сердечных приступов и нестабильной стенокардии — на 70%, инсульта и событий с подозрением на инсульт — на 48%, повторных коронарных событий — на 35%. Эти данные были озвучены 6 мая 2009 г. на ежегодной научной сессии Американского общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенции. Пристальное внимание к этой группе больных объясняется тем, что риск повторного инфаркта у них повышается на 300% при одновременном приеме клопидогреля и ИПП, причем большинство международных рекомендаций настаивают

Продолжение на стр. 4.

Кислотозависимые заболевания в практике гастроэнтеролога и терапевта: от постановки диагноза до успешной терапии

По материалам научно-практической конференции «V Украинская гастроэнтерологическая неделя», 19-20 сентября, г. Днепрпетровск

Продолжение. Начало на стр. 3.

на применении ИПП у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, создавая, на первый взгляд, явное противоречие. Однако, такая рекомендация связана именно с наличием в группе ИПП пантопрозола — препарата, который не повышает риск возникновения повторных сердечно-сосудистых событий, что объясняется его особым путем метаболизма в организме человека, который осуществляется минуя цитохром CYP2C19 и обеспечивает таким образом сохранение активности клопидогреля. Кроме того, важно понимать, что, помимо клопидогреля, существует очень большой перечень препаратов, так же метаболизирующихся системой цитохромов CYP. Именно поэтому для пациента старше 65 лет, который часто принимает значительное количество препаратов одновременно, пантопрозол является препаратом выбора.

Дискуссионным в данном случае остается вопрос о выборе генерика. Сомнения относительно того или иного генерического препарата можно развеять, если в практической деятельности руководствоваться следующими критериями: соответствие стандартам по содержанию активного вещества и концентрации примесей, аналогичные с оригинальным препаратом показатели биодоступности, наличие данных с показателями собственных клинических исследований. В этом смысле препарат Нольпаза (пантопрозол компании KRKA) может считаться генериком весьма условно, поскольку как процедура синтеза этого препарата, так и форма выпуска являются оригинальными и инновационными, что защищено патентами на изобретение. Кроме того, Нольпаза в дозе 20, 40 мг натощак и в дозе 40 мг после жирной пищи демонстрирует полную биоэквивалентность оригинальному пантопрозолу,

а результаты, полученные при суточном рН-мониторинге, выполненном в группе пациентов, принимавших Нольпазу на фоне приема НПВП, дополнительно подтверждают эффективность и безопасность данного препарата.

Заведующая кафедрой внутренней медицины им. профессора А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Наталья Борисовна Губергриц представила вниманию слушателей лекцию о грыжах пищеводного отдела диафрагмы (ГПОД).



— ГПОД — это смещение через пищеводное отверстие в заднее средостение какого-либо органа брюшной полости, покрытого брюшиной: абдоминального отдела пищевода и желудка, петель кишечника, селезенки, сальника. Это заболевание обнаруживают в 1-9% случаев среди пациентов, которым проводилось рентгенологическое исследование, и встречается преимущественно у лиц пожилого возраста. Причины ГПОД весьма разнообразны. К ним относятся вегетативный дисбаланс, повышение внутрибрюшного давления, травмы, последствия операционных вмешательств на органах брюшной полости, воспалительные заболевания органов брюшной полости. Кроме того, важную роль в развитии ГПОД играет пищеводный рефлюкс и короткий пищевод. Эти две этиопатогенетические причины формируют своеобразный порочный круг — короткий пищевод способствует рефлюксу, а длительный

выраженный рефлюкс приводит к формированию короткого пищевода.

Наиболее распространенным симптомом ГПОД является абдоминальная боль, наблюдающаяся у 80% больных. Боль обычно тупая, локализуется под мечевидным отростком и в эпигастрии, усиливается в горизонтальном положении больного, при наклонах тела. Болевой приступ сопровождается вегетативными проявлениями, такими как обморок, тошнота, рвота, повышенная саливация. При прогрессировании заболевания боль становится практически постоянной, не купируется лекарственными препаратами.

Ряд клинических проявлений обусловлен гастроэзофагеальным рефлюксом — отрыжка, изжога, аэрофагия, срыгивание, дисфагия.

Рефлюкс-эзофагит может закончиться развитием язвы с последующим ее рубцеванием, приводящим к стенозированию пищевода и появлению дисфагии.

К клиническим симптомам ГПОД относят кишечную и билиарную дисфункцию, а также кардиальные (нарушения ритма), неврологические (головная боль, обмороки, парестезии) и респираторные (кашель, приступы удушья, одышка, кровохарканье) проявления.

Осложнениями ГПОД являются пищеводно-желудочные кровотечения и анемизация, пептический эзофагит, укорочение и стенозирование пищевода, а также ущемление пищевода и желудка.

При ГПОД нередко приходится прибегать к хирургическому лечению, показаниями для которого являются паразофагеальные и смешанные грыжи, осложненные грыжи, грыжи, сопровождающиеся респираторными и кардиальными проявлениями, френопилорический синдром, диафрагмальные грыжи больших размеров, сочетание диафрагмальной грыжи с другой патологией пищевода и желудка, требующей хирургического вмешательства.

Консервативное лечение ГПОД сходно с лечением ГЭРБ, но отличается необходимостью более длительного применения ИПП в больших дозах, что актуализирует вопросы безопасности, доступности и эффективности. Препарат пантопрозола компании KRKA Нольпаза полностью соответствует указанным критериям. Уже в первые дни лечения Нольпазой, в отличие от других препаратов этой группы, отмечается значительное уменьшение болевого синдрома — главного клинического признака заболевания. Длительность действия пантопрозола обуславливается особенностями метаболизма препарата, который связывается с двумя дистальными протонной помпы. Кроме того, препарат отличается высокой, а главное — стабильной биодоступностью и селективностью действия.

Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки Института гастроэнтерологии НАМН Украины Максим Юрьевич Зак доложил результаты исследования, посвященного канцеропревенции у пациентов с атрофическим гастритом.

— На сегодня не вызывает сомнения, что наиболее эффективная стратегия профилактики дистального рака желудка заключается в ранней диагностике пациентов с предраковыми заболеваниями. Наша клиника исследовала проблему предраковых заболеваний желудка на протяжении последних лет. В данном сообщении будут представлены избранные фрагменты этого исследования.

Кроме рутинного морфологического исследования, пациентам проводилась серологическая диагностика атрофии СОЖ,

которая выполнялась с использованием маркеров пепсиногена-1 и гастрин-17. Необходимость серологической диагностики обусловлена недостаточной информативностью морфологического исследования, которая объясняется очаговостью атрофических изменений СОЖ. В исследовании приняли участие 186 пациентов с атрофическим и 30 пациентов с неатрофическим гастритом. Целью первого этапа исследования было определение гастрин-17 и пепсиногена-1 в зависимости от наличия и выраженности атрофии антрального отдела и тела желудка соответственно. Результаты первого этапа показали снижение уровня секреции этих биологически активных веществ уже на ранних стадиях атрофии СОЖ. По данным литературы, снижение уровня гастрин-17 <5 ммоль/л и пепсиногена-1 <25 ммоль/л свидетельствует о выраженной декомпенсации клеток антрального отдела и тела желудка.



На основании результатов исследования была разработана шкала серологической стадии атрофии, что позволило повысить эффективность прогнозирования риска развития дистального рака желудка у пациентов с атрофическим гастритом.

Следует отметить, что серологическая панель не заменяет морфологическую панель диагностики, а служит ее дополнением.

В задачи второго этапа исследования входила оценка влияния комплексной терапии на динамику клинических, морфологических и серологических показателей. На этом этапе под наблюдением находилось 64 пациента с атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*. Успешная эрадикация хеликобактерной инфекции возможна при стойкой и длительной супрессии соляной кислоты, обеспечивающей потенцирование действия антибиотиков. Именно поэтому препараты группы ИПП занимают центральное место в лечении хеликобактер-ассоциированных заболеваний в схемах эрадикации. В качестве первой линии пациенты получали 10-дневную антихеликобактерную терапию: пантопрозол (Нольпаза), препарат кларитромицина Фромилд компании KRKA, амоксициллин и субцитрат висмута. Выбор пантопрозола с целью снижения кислотности желудочного сока связан с рядом преимуществ этого препарата перед другими ИПП: в нейтральной и слабощелочной среде пантопрозол более стабилен, обладает более высокой по сравнению с омепразолом скоростью активации в сильнокислой среде. Препарат способствует более быстрой антисекреторному эффекту и на протяжении длительного времени обеспечивает уровень внутрижелудочного pH >4, оказывает самостоятельный мощный антихеликобактерный эффект, лучше переносится больными, на фоне его приема быстрее исчезают симптомы КЗЗ.

В результате проведенного лечения полной эрадикации *H. pylori* достигли у 92,8% пациентов. Динамика атрофии СОЖ после эрадикации инфекционного агента выглядела следующим образом: регресс атрофии через год после лечения отмечен у 5 (7,8%), через два года — у 11,7%, через три — у 18,8% пациентов. Прогрессирование атрофических процессов через год отмечено у 3,1%, через два года — у 6,7%, через три — у 9,1% пациентов. Результаты исследования также позволили сделать заключение о том, что восстановление функциональной активности СОЖ несколько опережает морфологическое восстановление ее клеток. На наш взгляд, это объясняется тем, что регресс воспаления способствует быстрому восстановлению процессов пролиферации и апоптоза, в результате чего оставшиеся, неатрофированные железы динамично возобновляют свою функцию, о чем свидетельствует нормализация уровней гастрин-17 и пепсиногена-1.

Подготовил **Анатолій Якименко**

Скорочена інформація про лікарський засіб Нольпаза (KRKA, Словенія)
Діюча речовина. Пантопрозол; 1 таблетка гастрорезистентна містить 20 або 40 мг пантопрозолу у вигляді пантопрозолу натрію сесквігідрату.
Форма випуску. Гастрорезистентні таблетки по 20 та 40 мг пантопрозолу по 14 та 28 таблеток в упаковці.
Фармакотерапевтична група. Інгібітори протонної помпи. Код АТС A02BC02. Показання. Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, виразка шлунка, виразка дванадцятипалої кишки, ерадикація *H. pylori* в комбінації з відповідними антибактеріальними засобами, синдром Золлінгера-Еллісона та патологічні стани гіперсекреції.
Побічні явища. Біль в епігастрії, діарея, закрп або метеоризм. Інколи може виникати головний біль. В окремих випадках зустрічалися знепритомнення та розлади зору (нечіткість зору), підвищення температури тіла, периферичні набряки, які зникали після відміни препарату.
Фармакологічні властивості. Пантопрозол блокує секрецію соляної кислоти у шлунку через специфічний вплив на протонну помпу парієтальних клітин. Пантопрозол трансформується в активну форму в кислому середовищі парієтальних клітин, де він блокує фермент H⁺-K⁺-АТФаза, а саме кінцевий етап гідрофільної секреції соляної кислоти у шлунку.
Відпуск препарату з аптеки. За рецептом.
 Реєстраційні свідоцтва.
 20 мг № UA/7955/01/01 від 17.04.2008 до 17.04.2013.
 40 мг № UA/7955/01/02 від 17.04.2008 до 17.04.2013.
 Повна інформація міститься в інструкції для медичного використання препарату.
 Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

Скорочена інформація про лікарський засіб Фромілід/Фромілід уно (KRKA, Словенія)
Діюча речовина. Кларитроміцин; 1 таблетка містить 500 мг кларитроміцину.
Лікарська форма. Таблетки з модифікованим вивільненням.
Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Кларитроміцин. Код АТС J01F A09.
Лікувальні властивості. Показання. Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія тощо); інфекції верхніх дихальних шляхів (гострий синусит, тонзиліфарингіт); інфекції шкіри та м'яких тканин.
Спосіб застосування та дози. Фромілід: Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих та дітей віком від 12 років становить 250 мг двічі на добу, при більш тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 500 мг два рази на добу. Фромілід уно: застосовують внутрішньо під час прийому їжі, не розжовуючи і запиваючи водою; рекомендована доза кларитроміцину для дорослих та дітей віком від 12 років становить 500 мг (1 таблетка) через кожні 24 год, при тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 1000 мг (2 таблетки) через кожні 24 год.
Протипоказання. Підвищена чутливість до кларитроміцину або інших макролідних антибіотиків чи до будь-яких інгредієнтів препарату; тяжка печінкова або ниркова недостатність; одночасне застосування з терфенадином, цизапридом, пімозидом, астемізолем чи алкалоїдами ріжків; порфірія; період годування груддю; дитячий вік до 12 років.
Побічні реакції. Нудота, знижений апетит, абдоминальний біль, блювання, діарея, тимчасові зміни смаку; стоматит, глосит, тимчасові зміни запаху; тимчасове забарвлення зубів та язика; панкреатит, псевдомембранозний коліт.
Фармакологічні властивості. Кларитроміцин — напівсинтетичний антибіотик групи макролідів, що взаємодіє з 50S рибосомальною субодиницею бактерій, таким чином пригнічуючи синтез білка. В основному чинить бактеріостатичну, а в деяких випадках — бактеріцидну дію.
Упаковка. Фромілід уно. 5 таблеток з модифікованим вивільненням у блистері; 1 блистер у картонній коробці. 7 таблеток з модифікованим вивільненням у блистері; 1 або 2 блистери у картонній коробці. Фромілід. 7 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блистері; 2 блистери у картонній коробці.
Категорія відпуску. За рецептом.
 Реєстраційні свідоцтва.
 Гранули для приготування оральної суспензії, 125 мг/5 мл по 60 мл у флаконах № 1 UA/5026/01/01 з 25.10.2011 по 25.10.2016.
 Гранули для приготування оральної суспензії, 250 мг/5 мл по 60 мл у флаконах № 1 UA/5026/01/02 з 15.07.2009 по 15.07.2014.
 Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг № 14 UA/5026/02/01 з 22.10.2008 по 22.10.2013.
 Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг № 14 UA/5026/02/02 з 22.10.2008 по 22.10.2013.
 Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
 Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.