



Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень^{1,2}

АТОРИС

таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг аторвастатин

Роксера®

розувастатин
таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг



Вазиліп®

симвастатин
таблетки по 10 мг, 20 мг та 40 мг

**Тепер без доплати
у програмі “Доступні ліки”!³**



Аторис. Склад. 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТХ C10A A05. **Показання.** Гіперліпідемія. (Первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбетіліпопротеїнемія; гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія; гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (10–17 років)). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату. Захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів. Під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10–80 мг 1 раз на добу щоденно, у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. Можливі: кошмарні сновидіння, безсоння; алергічні реакції, анафілаксія; гіперлікемія, гіполікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет, розлад статевих функцій, імпотенція, гінекомастія; головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія; біль у горлі та гортані, носова кровотеча; назофарингіт, тромбоцитопенія; затьмарення зору, порушення зору; дзвін у вухах, втрата слуху; запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит, гепатит, холестаза, печінкова недостатність; кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз; міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, ший, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія; нездужання, пірексія, астения, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. Лабораторні показники: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази, підвищення рівня лужної фосфатази, гіперлікемія, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30–46%), ХС ЛПНЩ (41–61%), аполіпопротеїну В (34–50%) та ТГ (14–33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпиди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 або 9 блистерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Роксера. Склад. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ C10A A07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспору; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Можливо: астения; реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк; цукровий діабет; головний біль, запаморочення; запор, нудота, біль у животі, панкреатит; свербіж, висип та кропив'янка; міалгія, міопатія та рабдоміоліз; протеїнурія; дозопропорційне збільшення рівня трансаміназ та креатинінази, а також підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %) на основі P450 і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 30 або 90 таблеток у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Вазиліп®. Склад. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 10 мг, 20 мг або 40 мг симвастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ C10A A01. **Фармакологічні властивості.** Симвастатин знижує як нормальні, так і підвищені концентрації ЛПНЩ, помірно збільшує рівень ХС ЛПВЩ і знижує рівень тригліцеридів у плазмі крові. Супутній прийом їжі не впливає на абсорбцію симвастатину. У пацієнтів із цукровим діабетом симвастатин зменшує ризик розвитку макроваскулярних ускладнень, а отже, необхідність процедури ревазуляції периферичних судин, ампутації нижніх кінцівок, а також знижує ризик виникнення виразок на ногах. У дослідженні 4S симвастатин зменшив ризик смерті на 30%, а ризик смерті від ІХС – на 42%. Симвастатин також зменшує ризик випадків великих коронарних подій на 34% та значно знижує ризик летальних і нелетальних випадків ССЗ (інсульт і ТІА) на 28%. **Показання.** Гіперхолестеринемія: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Серцево-судинна профілактика: зниження серцево-судинної летальності та захворюваності у пацієнтів з явною атеросклеротичною серцево-судинною хворобою або цукровим діабетом, з нормальними або підвищеними рівнями холестерину. **Протипоказання.** Гіперчутливість до симвастатину або до будь-якого іншого компонента препарату. Захворювання печінки у гострій стадії або стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові невідомого генезу. Супутній прийом потужних інгібіторів CYP3A4, таких як ітраконазол, кетоназол, інгібітори ВІЛ-протеази, еритроміцин, кларитроміцин та ін. Супутній прийом гемфіброзілу, циклоспору або даназолу. **Спосіб застосування та дози.** Добові дози Вазиліпу® – від 10 мг до 80 мг перорально 1 раз на добу ввечері. Підбір дози Вазиліпу® слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тижні до максимальної дозової дози 80 мг. **Побічні реакції.** Анемія; безсоння, депресія; головний біль, парестезія, запаморочення, периферична нейропатія, погіршення пам'яті; інтерстиціальна хвороба легень; запор, абдомінальний біль, метеоризм, диспепсія, діарея, нудота, блювання, панкреатит, гепатит/жовтяниця, летальна та нелетальна печінкова недостатність; висипання, свербіж, алопеція; міопатія, рабдоміоліз з нирковою недостатністю або без неї, міалгія, м'язові спазми, судими, міозити, поліміозити, тендопатія, іноді ускладнена розривами; еректильна дисфункція; астения; збільшення рівня трансаміназ у сироватці крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня сироваткової креатинінази. При прийомі статинів, включаючи Вазиліп®, повідомляти про підвищення HbA1c і рівнів глюкози сироватки в стані натще. **Упаковка.** По 7 таблеток у блистері, по 4 або 12 блистерів у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d. d., Novo mesto, 2015 (<http://www.krka.biz/en/>) 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38). 3. Наказ МОЗ України від 15.02.2021 № 251 “Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації”.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13,
офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68,
факс: +380 44 354-26-67;
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua

KRKA

Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість,
наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою –
створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

UA/2018-33292

Аналіз безпеки статинів: перспективні дані сучасних досліджень

Статини у межах первинної та вторинної профілактики ефективно знижують частоту серцево-судинних захворювань у всіх вікових групах хворих. Безпеку цих препаратів було підтверджено за результатами систематичних оглядів та метааналізів рандомізованих досліджень. Однак статинотерапію інколи припиняють через розвиток побічних ефектів, зокрема м'язових симптомів. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів нещодавно проведених досліджень із фокусом на цій проблемі. Огляд отриманих даних розміщений у виданнях The New England Journal of Medicine (2020; 383; 22) та British Medical Journal (2021; 372: n135).

Вивчення профілю безпеки статинів

Статинотерапію нерідко припиняють через несприятливі явища, які з'являються на тлі її використання? Хоча у деяких дослідженнях зі сліпою оцінкою не було виявлено погіршення симптомів при застосуванні статинів порівняно із плацебо. У подвійне сліпе дослідження F.A. Wood et al. (2020) із дизайном n-of-1 (порівняння двох методів лікування в одного пацієнта), що тривало 12 місяців, було загалом включено 60 учасників. Пацієнти пройшли рандомізацію з червня 2016 р. по березень 2019 р.

Під час періоду спостереження пацієнти у випадковій послідовності застосовували аторвастатин у дозі 20 мг, плацебо або не отримували будь-якого лікування. За допомогою застосунка для смартфонів хворі щодня повідомляли про інтенсивність симптомів. Середню оцінку симптомів виконували в кінці місяця. Бали для визначення симптомів варіювали від 0 (відсутні) до 100 (найгірші з можливих).

Первинною кінцевою точкою була інтенсивність симптомів, оцінена із застосуванням коефіцієнта ноцебо (співвідношення інтенсивності симптомів, спричинених прийманням плацебо, та тих, що пов'язані з використанням статину). Цей показник розраховували як інтенсивність симптомів на тлі приймання плацебо мінус інтенсивність симптомів без статинотерапії та плацебо, поділене на інтенсивність симптомів при застосуванні статину мінус інтенсивність симптомів без використання статину і плацебо.

За результатами первинного аналізу кінцевих точок, коефіцієнт ноцебо становив 2,2; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -62,3 до 66,7. Це значення було високим і мало широкий ДІ, оскільки у деяких пацієнтів показник інтенсивності симптомів на тлі статинотерапії мінус інтенсивність симптомів за відсутності застосування статину чи плацебо був несподівано низьким або негативним. Тому був проведений інший незалежний аналіз, що об'єднав дані окремих хворих перед розрахунком; за його результатами коефіцієнт ноцебо становив 0,90.

Згідно з результатами дослідження, серед усіх 60 пацієнтів середня інтенсивність симптомів була 8,0 протягом періоду

без будь-якого лікування (95% ДІ 4,7-11,3), 15,4 — при застосуванні плацебо (95% ДІ 12,1-18,7; $p < 0,001$ при порівнянні з періодом без терапії) та 16,3 — під час приймання статину (95% ДІ 13,0-19,6; $p < 0,001$ і $p = 0,39$ для порівняння з періодами без лікування та використанням плацебо відповідно).

Через шість місяців після завершення дослідження 30 пацієнтів (50%) відновили статинотерапію, 4 планували це зробити, а з 1 не вдалося зв'язатися. Решта 25 учасників не отримували статин і не планували починати лікування. У пацієнтів, які припинили застосовувати статин через побічні ефекти, 90% симптомів, пов'язаних із прийманням статину, спостерігалися і на тлі використання плацебо. Половина пацієнтів, включених у дослідження, змогли успішно відновити статинотерапію.

М'язові симптоми у пацієнтів на тлі статиноотерапії

За деякими даними, статини часто пов'язані з розвитком болю у м'язах, що призводить до припинення лікування та, відповідно, підвищення ризику серцево-судинних захворювань (Newman et al., 2019; Vinogradova et al., 2016).

Із метою більш чіткого визначення, чи асоційовані статини з ураженням м'язів у рутинній клінічній практиці, E. Herrett et al. (2021) проаналізували результати серії рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень StatinWISE

Таблиця. Вторинні результати порівняння періоду статинотерапії із плацебо (n=151)

	Кількість звітів (%) пацієнтів		
	Статини	Плацебо	ВШ (95% ДІ)
М'язові симптоми	248/397 (62,5)	239/388 (61,6)	1,11 (0,62-1,99)
М'язові симптоми, що не пов'язані з іншими причинами	216/397 (54,4)	200/388 (51,6)	1,22 (0,77-1,94)

Примітка: Адаптовано за E. Herrett et al. (2021).

Коментар фахівця

Застосування статинів: ризиків значно менше, ніж розмов про них



Завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов, коментуючи результати наведених досліджень, зауважив, що протягом останніх десятиліть застосування статинів стало одним із ключових елементів первинної та вторинної профілактики серцево-судинних (СС) хвороб із позицій доказової медицини. За даними Американської асоціації серця (АНА), кожен

4-й американець віком від 40 років постійно отримує один із препаратів групи статинів для запобігання інфаркту міокарда, мозковому інсульту та іншим клінічним наслідкам атеросклерозу великих артерій.

У багатьох авторитетних клінічних дослідженнях доведено зв'язок здатності статинів зменшувати ймовірність СС-ускладнень та смерті зі зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Причому чим виразнішим є зниження вмісту ХС ЛПНЩ, тим ефективніше запобігання СС-ускладненням. Своєю чергою зниження порогових рівнів ліпідів у сучасних настановах зумовлює поновлення уваги до питань безпеки застосування статинів.

Загалом кінцева мета застосування статинів полягає у зменшенні ймовірності дестабілізації атеросклеротичної бляшки і, відтак, розвитку ускладнень атеросклерозу. Виявом ефекту статинів насамперед є корекція наявних порушень ліпідного обміну. Переважна відсутність безпосереднього впливу цих препаратів на клінічні симптоми зумовлює певні обмеження мотивації пацієнтів щодо їх постійного (нерідко пожиттєвого) застосування. Натомість будь-які повідомлення про побічні ефекти ліків, які мають чисто профілактичне спрямування, привертють значну увагу медичної спільноти, самих хворих і нерідко перебільшуються. Періодично виникають спалахи уваги до можливих небажаних реакцій статинів, таких як м'язові симптоми, ураження печінки, онкопатології, цукровий діабет, катаракта, еректильна дисфункція, геморагічні інсульти і навіть деменція. Потенційними наслідками цих розмов є відмова від застосування статинів, призначення неадекватних доз, недосягнення цільових рівнів ліпідів і, як результат, — невикористання здатності статинів знижувати СС-ризик.

Наявна доказова база, отримана у великих рандомізованих дослідженнях за участю десятків тисяч пацієнтів, насамперед переконливо свідчить про низьку частоту клінічно значущих несприятливих явищ при використанні препаратів із групи статинів. Усі вони описані у відповідних інструкціях щодо медичного застосування лікарських засобів. Безумовно, хворі звертають увагу на цю інформацію. Не дивно, що після припинення «віхового» дослідження ASCOT-LLA і переходу на відкрите застосування аторвастатину в дозі 10 мг (терапії, яка загалом характеризувалася плацебо-подібною переносимістю у «сліпій» фазі) частота м'язових симптомів зросла у кілька разів (Gupta et al., 2017). Про можливість вказаного ефекту «ноцебо» свідчать також нещодавні публікації групи StatinWISE, яка окремо проаналізувала випадки припинення приймання статинів з огляду на виникнення м'язових побічних реакцій. Відновлення «сліпого» приймання аторвастатину в дозі 20 мг не супроводжувалося підвищенням частоти розвитку м'язових симптомів порівняно із плацебо (Herrett et al., 2021).

Значний досвід, накопичений протягом останніх трьох десятиліть, дає підстави зробити висновок про незначну ймовірність побічних ефектів статинів, які найчастіше застосовують у клінічній практиці. У спеціальній заяві АНА наголошено, що у категоріях пацієнтів, яким статини рекомендовано згідно з наявними настановами, користь від їх застосування значно перевищує ризик виникнення побічних ефектів (Newman et al., 2018).

Варто окремо зазначити, що використання статинів отримало додатковий імпульс у період пандемії, що пов'язують з неліpidними механізмами дії цих препаратів. За даними метааналізу C.S. Kow et al. (2020), приймання статинів асоціювалося із кращим виживанням у госпіталізованих хворих на COVID-19. Певне застереження може полягати у відмінності підходів до вибору статинів та визначення їх оптимальних доз у вторинній і первинній профілактиці.

Безумовно, на вибір статинів у щоденній клінічній практиці значною мірою впливає власний досвід лікаря. Неабияке значення має також наявність доказів ефективності препарату, зокрема на етапі постмаркетингового застосування. Саме з огляду на ці аспекти лікарі нерідко обирають препарати **Аторис** (аторвастатин) і **Роксера** (розувастатин), ефективність яких доведено у міжнародних багатоцентрових дослідженнях і підтверджено успішним досвідом клінічного використання.

із дизайном n-of-1, в яких порівнювали періоди лікування статинами та плацебо в осіб, які раніше повідомляли про м'язові симптоми під час їхнього приймання. Автори прагнули визначити вплив статинів на всі м'язові симптоми, а також ті, що, ймовірно, пов'язані з терапією. Загальна тривалість дослідження становила один рік і включала шість двомісячних періодів лікування: три — активної терапії аторвастатином у дозі 20 мг і три — із застосуванням плацебо у рандомному порядку.

Було проаналізовано скарги 200 амбулаторних пацієнтів під час візиту до лікаря, що включали біль, слабкість, болочість, скрутість або судоми будь-якої інтенсивності, а також випадки припинення лікування протягом останніх трьох років через м'язові симптоми. Середній вік хворих становив 69,1 року, 58% учасників — чоловіки. Із загальної кількості 70% осіб мали серцево-судинні захворювання в анамнезі. Середня концентрація загального холестерину була 5,3 ммоль/л. До включення у дослідження учасники приймали статин будь-якого типу в будь-якій дозі.

Вторинні результати аналізували через три місяці після закінчення останнього періоду лікування, щоб визначити, чи пацієнти мали намір продовжувати приймати статин. Були враховані зміни щодо м'язових симптомів, локалізація (якщо вони асоціювалися з фармакотерапією), їхній вплив на повсякденне життя — загальну активність, настрій, роботу, сон тощо, а також будь-які інші симптоми, які учасник пов'язував із застосуванням медикаментів.

Стан пацієнтів оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). За отриманими даними, із 200 учасників 151 надав результати за ВАШ у групі статинів та плацебо. Середня кількість балів за ВАШ на одного учасника становила 34,5 (діапазон — 8-42). За 1-й період 82% пацієнтів принаймні щоденно звітували про м'язові симптоми, 2-й період — 75% та станом на 6-й період — до 58%.

За даними первинного аналізу, різниці щодо середніх показників м'язових симптомів, зокрема впливу на частоту або виразність, між періодами застосування статинів та плацебо не встановлено (середня різниця для статинів мінус плацебо -0,11; 95% ДІ від -0,36 до 0,14; $p = 0,40$). Вторинний аналіз не виявив доказів впливу статинів на розвиток м'язових симптомів загалом (відношення шансів 1,11; 99% ДІ 0,62-1,99) або тих, що не пов'язані з іншими причинами (1,22; 0,77-1,94) (таблиця). Щодо інших вторинних результатів — впливу м'язових симптомів на аспекти повсякденного життя, різниці в оцінках симптомів за ВАШ між групами статину та плацебо також не відзначено. Про локалізацію симптомів повідомили 97,6% осіб із м'язовими симптомами, найбільше скарг (64,9%) — на біль у нижніх кінцівках.

Стосовно рішення учасників щодо продовження статинотерапії, 88% відзначили, що дослідження було корисним, 66% повідомили, що стали і далі приймати статини або мали такий намір. У 15% пацієнтів середній показник м'язових симптомів за ВАШ виявився принаймні на одну одиницю вищий під час використання статину, ніж плацебо, та вони були в курсі, що препарати могли асоціюватися з м'язовими симптомами. Серед цих пацієнтів дев'ять повідомили, що планують продовжити статинотерапію. З-поміж інших учасників, яких було поінформовано, що статини навряд чи впливатимуть на м'язові симптоми, 68% оголосили про намір приймати статини надалі.

Із 80 випадків відмови продовжувати участь у випробуванні 43% мали місце протягом періоду застосування статинів, 49% — плацебо та 9% — після рандомізації, але до приймання досліджуваного препарату. Загалом кількість учасників, які відмовилися від участі через м'язові симптоми, була малою. Під час спостереження зафіксовано 13 серйозних побічних явищ; жодне з них не вважалося пов'язаним із досліджуваним препаратом.

Таким чином, унаслідок аналізу серії досліджень із дизайном n-of-1 не було виявлено загального впливу статинів на м'язові симптоми у пацієнтів, які були відібрані на підставі їхньої наявності за попередньої статинотерапії. Відсутність несприятливого ефекту в учасників, які завершили випробування, у поєднанні з низькою частотою відмови від лікування через м'язові симптоми свідчить про потенційний ефект ноцебо серед хворих, які приймають статини, або високу толерантність до терапії при повторному сліпому дослідженні.

Висновки

Статинотерапія в осіб із високим ризиком має потенційні переваги для здоров'я та поліпшення самопочуття, які втрачають ті, хто припиняє лікування. Завдяки дослідженням із дизайном n-of-1 є нагода повторно перевірити ефект статинів у будь-якій дозі в окремих пацієнтів відповідно до клінічних потреб. Отримані результати наведених вище випробувань продемонстрували, що більшість хворих відновили лікування після завершення періоду спостереження. Надалі науковці мають зосередити увагу на проведенні досліджень із дизайном n-of-1 для інших типів статинів і вищих доз, а також для інших препаратів, що пов'язані з тимчасовими побічними ефектами.

Підготувала **Олена Коробка**