

Синдром кашлю верхніх дихальних шляхів: сучасне визначення, концепції виникнення, можливості лікування



А.Є. Богомолов

2006 року Американський коледж пульмонологів (АССР) визначив синдром кашлю верхніх дихальних шляхів (СКВДШ), раніше – синдром постназального затікання (СПНЗ), як один із кількох найважливіших патогенних чинників хронічного кашлю (ХК). У хворих на СКВДШ кашель спричинений розладами ВДШ, зокрема захворюваннями носа й синусів. Він також може бути наслідком анатомічних відхилень, риніту фізичної або хімічної етіології, а також захворювань глотки [4-6]. СКВДШ/СПНЗ є найпоширенішою причиною ХК в США, саме на цей синдром припадає 24-52% випадків ХК. В Україні статистичні дані поширеності СКВДШ, на жаль, відсутні.

Хоча ХК у деяких пацієнтів можна ефективно контролювати, така проблема, як його рецидив після відміни контролюючої терапії, залишається актуальною. Крім того, СКВДШ/СПНЗ важко діагностувати і лікувати, оскільки він часто співіснує з іншими розладами, що призводять до ХК [8]. Нарешті ХК може серйозно впливати на якість життя пацієнта і навіть спричинювати депресивні симптоми [9]. Хоча СКВДШ/СПНЗ вже понад 100 років вважається в медицині специфічним синдромом і серйозною клінічною проблемою, дані щодо його патогенезу і лікування залишаються суперечливими. Цей огляд узагальнює різні аспекти СКВДШ/СПНЗ.

Ключові слова: синдром кашлю верхніх дихальних шляхів, синдром постназального затікання, синобронхіальний синдром, атопічний кашель, запалення дихальних шляхів, біластин

Ще у XVIII ст. J. Frank дав таке визначення СПНЗ – «глоткова форма хронічного катару» (Frank J., 1794), а в 1980 р. Igwin і співавт. назвали його однією з найпоширеніших причин ХК [10]. Донедавна СПНЗ розглядали як клінічний діагноз, який не підтверджується конкретними об'єктивними методами обстеження. У більшості випадків діагноз СПНЗ встановлювали на основі клінічних симптомів, скарг пацієнта і його реакції на лікування антагоністами H_1 -рецепторів (антигістамінними препаратами; АГП). Деякі з дослідників сповідають доволі суперечливу ідею «мовчазного СПНЗ», згідно з якою СКВДШ/СПНЗ можна діагностувати, коли кашель вдається полегшити за допомогою АГП, навіть без наявності клінічних проявів, що свідчать про захворювання ВДШ [11]. Медичні асоціації кількох країн, у тому числі США, додержуються концепції СКВДШ/СПНЗ.

Європейське респіраторне товариство (ERS) характеризує СКВДШ/СПНЗ як симптом, а не як хворобу і підтримує тезу, відповідно до якої більшість пацієнтів із постназальним затіканням (ПНЗ) не мають кашлю. ERS також вважає, що СПНЗ не може повністю пояснити причину кашлю, і не приймає діагноз СКВДШ/СПНЗ. Натомість СКВДШ/СПНЗ описують як «риніт/риносинусит» або «кашель, спричинений захворюваннями ВДШ». Хоча такі захворювання становлять 6-21% випадків ХК в Європі, у США їх поширеність нижча [6, 10-12].

Згідно з вказівками Японського респіраторного товариства щодо лікування кашлю СКВДШ/СПНЗ не є поширеними чинниками ХК [13], замість цього найпоширенішими причинами ХК в Японії називають синобронхіальний синдром і атопічний кашель.

Для синобронхіального синдрому характерний ХК, спричинений хронічним риносинуситом, і його симптоми ефективно лікують за допомогою 14- або 15-членних кільцевих макролідів і відхаркувальних засобів. Атопічний кашель

спричинюється атопічними захворюваннями, і його діагностичні критерії охоплюють одну або декілька з таких позицій, які вказують на атопічну схильність:

- наявна або минула історія алергічного захворювання, такого як алергічний риніт (АР);
- підвищений уміст еозинофілів у периферичній крові, підвищення рівня загального імуноглобуліну Е (IgE) в сироватці крові, позитивні результати виявлення специфічного IgE, позитивні шкірні тести або підвищений уміст еозинофілів в індукованій мокроті.

Насправді 80% випадків атопічного кашлю можна діагностувати як неастматичний еозинофільний бронхіт, і багато інших випадків, відповідно до діагностичних критеріїв, можна діагностувати як СКВДШ.

Таким чином, синобронхіальний синдром, атопічний кашель і СКВДШ/СПНЗ можуть перехресуватись, і точне визначення кожного зі згаданих розладів ще належить сформулювати.

Патогенез

Хоча дотепер немає точного уявлення про патогенез СКВДШ/СПНЗ, щодо нього є кілька теорій.

Теорія ПНЗ

Раніше вважалося, що ХК, спричинений СКВДШ/СПНЗ, є наслідком механо- або хемостимуляції, що індукує крапельну реакцію нижче носових шляхів, або хемостимуляції аферентних нервів, що іннервують глотку, гортань або нижні ДШ (НДШ) [2, 3]. Чо та співавт. [14] виявили, що під час провокації капсаїцином чутливість до кашлю в деяких пацієнтів із ХК була тісно пов'язана з чутливістю екстраторакальних ДШ. Таким чином, механізмом кашлю може бути гіперреактивність екстраторакальних ДШ, із подразненням унаслідок ПНЗ.

Однак ПНЗ і стікання слизових назальних секретів і секретів придаткових пазух носа до глотки або гортані є

нормальними фізіологічними процесами. Vardin та співавт. [15] помістили радіонуклід у верхньощелепну пазуху хворих на гайморит і через 24 год виявили його наявність у гайморовій пазусі, носоглотці, стравоході і нижніх відділах шлунково-кишкового тракту; водночас у легеневому аспіраті в жодного з пацієнтів радіонукліду виявлено не було. Увесь експериментальний процес охоплював час сну пацієнта – теоретично найбільш вірогідний період часу для аспірації. Це дослідження показало, що через 24 год секреті приносової пазухи не потрапляли в НДШ. О'Хара і Джонс [16] спостерігали за 108 пацієнтами з ринітом/риносинуситом і виявили, що лише 21% учасників дослідження скаргалися на кашель. У пацієнтів із кашлем лише 8% мали ПНЗ без жодної іншої помітної патології, такої як бронхоектатична хвороба, астма чи саркоїдоз. Це вказує на те, що кашель не є характерним для пацієнтів із ПНЗ і може асоціюватися не лише з цим станом.

Таким чином, сьогодні все більше вчених висловлюють сумніви стосовно теорії ПНЗ. Через цей невизначений причинно-наслідковий зв'язок починаючи з 2006 р. АССР замість терміну СПНЗ використовує термін СКВДШ [2].

Теорія запалення НДШ

Нещодавні дослідження показали, що запалення НДШ зазвичай асоціюється з ХК. Кілька медіаторів запалення, зокрема гістамін і простагландини, можуть посилити чутливість до кашлю внаслідок стимулювання нервових закінчень у НДШ [17].

Крім того, у численних випробуваннях було виявлено, що запалення ДШ у пацієнтів із неастматичним ХК, у тому числі у хворих на СКВДШ, в основному зумовлене інфільтрацією опасистими клітинами, нейтрофілами і лімфоцитами на відміну від запалення, асоційованого з астмою та еозинофільним бронхітом [18, 19].

Ніімі [20] повідомив, що пацієнти із СКВДШ продемонстрували ремоделювання ДШ, що характеризувалося стовщенням базальної мембрани, розгалуженням судин, збільшенням їхнього розміру й ознаками гіперплазії келихоподібних клітин. Крім того, підслизова інфільтрація опасистими клітинами в пацієнтів із неастматичним кашлем відрізнялася від інфільтрації еозинофілами і нейтрофілами, виявленої в пацієнтів з астматичним ХК. Тому Ніімі припустив, що структурні зміни ДШ або явища ремоделювання є результатом довгострокового запалення ДШ. Інші дослідження показали, що саме запалення ДШ, яке, імовірно, пов'язане з активацією опасистих клітин, може бути причиною підвищеної чутливості до кашлю, що згодом призводить до нього [19]. Ма та співавт. [21] виявили підвищений рівень нейрогенних медіаторів запалення в супернатантних фракціях індукованої мокротини у хворих на СКВДШ. Учені припустили, що кашель, зумовлений СКВДШ, може виникати, коли рецептори кашлю стимульовано медіаторами запалення, які виділяються з нейронів НДШ, раніше активованих нервовим рефлексом, коли нервові закінчення слизової оболонки носа отримували запальну стимуляцію. Крім того, деякі дослідження продемонстрували, що в пацієнтів із ринітом у слизовій оболонці носа збільшується кількість нейронів, здатних генерувати велику кількість нейрогенних медіаторів запалення [22]. Однак необхідні подальші дослідження для підтвердження таких змін у НДШ.

Однією з можливих причин ЗНДШ є ПНЗ. Хоча більшість виділень не потрапляє в НДШ, в осіб похилого віку і пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями часто порушений ковтальний рефлекс, що створює умови до розвитку аспіраційної пневмонії. Тому не можна виключати можливість того, що рання стадія запалення ДШ, спричинена аспірацією, може зумовити

підвищену чутливість до кашлю. Друга можлива причина запалення ДШ – механічна стимуляція. Дехто з дослідників вважає, що кашель, як повторний механічний/фізичний подразник, може пошкоджувати слизову оболонку ДШ і спричинювати або посилювати таке запалення. Ця механічна/фізична стимуляція може призводити до виділення епітелієм ДШ багатьох факторів росту, таких як трансформувальний фактор росту $\beta 2$, епідермальний фактор росту [23], а також фактор росту нервів; усі вони корелюють з експресією транзитного потенціалу рецептора ванілоїду 1 (TRPV1) і чутливістю до кашлю.

Хара та співавт. [24] розробили модель індукованого колапсу ДШ, подібну до тієї, що виникає під час кашлю, застосовуючи швидкий негативний тиск, і виявили, що така механічна стимуляція спричиняє збільшення кількості нейтрофілів у ДШ, а також підвищену чутливість до кашльового рефлексу. Дослідження безпосередньо довело, що кашель може призводити до нейтрофільного запалення ДШ через механічну стимуляцію.

Запалення ДШ також може бути локалізованим проявом системної запальної реакції. Відомо, що в деяких хворих на риніт, передусім у тих, хто страждає на АР, спостерігають atopічні прояви, такі як підвищення рівня IgE у сироватці крові, позитивні результати внутрішньошкірних тестів та еозинофілія в крові й мокроті, що пов'язано з генетичними чинниками [25]. У цих пацієнтів запалення ДШ може розвинути як місцевий прояв системної запальної реакції. Однак, чи є воно причиною або наслідком ХК, потрібно ще з'ясувати [20].

Запалення ВДШ

Деякі отоларингологи припускають, що СКВДШ не лише асоціюється із захворюваннями носа, воно може також впливати на хронічне запалення в глотці або гортані, таке як в результаті алергічного фарингіту і хронічного тонзиліту [3, 19]. Таке запалення може виникати внаслідок тривалого контакту із секретами носа або синусів. Поки лише кілька клінічних даних свідчать на користь асоціації хронічної гіпертрофії мигдаликів у дорослих і дітей із кашлем, який можна полегшити або усунути після тонзилектомії [26]. Потрібні додаткові клінічні дослідження, щоб підтвердити зв'язок між ХК і іншими захворюваннями глотки або гортані [2].

Активовані носові нерви і підвищена чутливість до кашлю

Ресова та співавт. [27] повідомили про підвищену чутливість до кашлю в пацієнтів з АР без кашлю проти такої в здорових осіб із групи контролю, і ця різниця була особливо помітною в сезон паліації.

Особи з підвищеною чутливістю до кашлю більш схильні до впливу внутрішніх і зовнішніх кашльових чинників довкілля і можуть демонструвати посилення інтенсивності вже наявного в них кашлю.

Таким чином, підвищена чутливість до кашлю у хворих на АР може

бути одним із механізмів виникнення кашлю в пацієнтів із СКВДШ [27].

Гістамін є важливим медіатором запалення, адже він безпосередньо стимулює сенсорні нейрони. Капсаїцин активує місцеві нерви, поєднуючися з TRPV1 у нервових закінченнях [28]. Хоча назальна інгаляція гістаміну або капсаїцину не є причиною кашлю в здорових учасників групи контролю або у хворих на АР, вона може посилити чутливість до кашлю. Дослідження показали, що після стимуляції носових сенсорних нервів гістаміном або капсаїцином кашель може бути спровоковано пероральним вдиханням певної концентрації аерозолізованого капсаїцину [29].

Кількість випадків кашлю в групі з назальною стимуляцією зросла на 60-100% проти групи контролю; подібні результати було отримано і в процесі дослідження методу у хворих на АР, здорових осіб і в експериментальних моделях.

Треба зазначити, що ступінь запалення в слизовій оболонці носа позитивно корелював з вираженістю кашлю, спричиненого ринітом [28, 30]. Отже, результати цих досліджень продемонстрували, що причиною підвищеної чутливості до кашлю може бути стимуляція носових нервів.

Підвищена чутливість нервів глотки або гортані

Постійне ПНЗ може стимулювати тривале хронічне запалення в глотці або гортані, що призводить до локалізованих запальних проявів, як-от гіперемія і набряк слизової; проте незрозуміло, чи зумовлює ПНЗ підвищення місцевої чутливості.

Нещодавнє дослідження продемонструвало, що після місцевої анестезії лідокаїном нервових закінчень у глотці й гортані чутливість до кашлю знизилася в пацієнтів із СКВДШ, у хворих на риніт/риносинусит без кашлю та в здорових добровольців [34].

Незважаючи на те що відмінностей у ступені зменшення чутливості не було, пацієнти із СКВДШ після місцевої анестезії все ж таки демонстрували вищу схильність до кашлю, ніж інші дві групи. Отримані результати дають можливість припустити, що, хоча рецептори кашлю в гортані, імовірно, зіграли свою роль у підвищеній чутливості до кашлю, виявленій у пацієнтів із СКВДШ, місцева чутливість була незначуще вищою, ніж в інших двох групах, і не була основною причиною підвищеної чутливості до кашлю в пацієнтів із СКВДШ могла бути стимуляція рецепторів кашлю НДШ.

У 1990-х роках Висса та співавт. [35] запропонували концепцію гіперреактивності гортані (ГРГ), згідно з якою захисний рефлекс людини – хімічний рефлекс гортані – може перешкоджати потраплянню рідкої речовини в НДШ. У здорових дорослих цей рефлекс здатний спричинити кашель, який можна діагностувати як ГРГ, позначений Висса та співавт. як «позражена гортань» [35]. У цьому

стані зниження максимальної швидкості потоку в середині дихання після вдихання гістаміну $>25\%$ вважається позитивним. Недавнє дослідження Висса та співавт. [36] продемонструвало 76% поширеність ГРГ у хворих на СКВДШ; це вище, ніж у пацієнтів з астмою, але без кашлю. Автори вважали, що в цих пацієнтів підвищена чутливість у глотці і гортані, що полегшувало виникнення кашлю після стимуляції.

Синдром гіперчутливості до кашлю

Моріс [37] нещодавно запропонував концепцію синдрому гіперчутливості до кашлю (СГК) і припустив, що більшість пацієнтів із ХК можуть страждати на цей синдром. У пацієнтів із СГК зазвичай виявляють один із трьох фенотипів:

- пацієнти з провідним фенотипом ринологічних симптомів (таких як СКВДШ);
- пацієнти з Th2-клітинним провідним фенотипом (кашльова астма або неастматичний еозинофільний бронхіт);
- пацієнти з провідним фенотипом, що характеризується кислотним рефлюксом і печією (кашель, пов'язаний із гастроєзофагеальним рефлюксом).

Концепція СГК також узгоджується з поняттям сенсорної гіперреактивності, яка визначається як стан підвищеної сенсорної нервової реактивності в пацієнтів із ХК і яку вперше було запропоновано Millqvist [38]. Він припустив, що підвищена чутливість до кашлю є проявом сенсорної гіперреактивності, і заявив, що в пацієнтів із ХК спостерігається «гіпералгезія дихальних шляхів». Крім того, підвищена чутливість чутливих нервів призводила до того, що навіть мінімальна стимуляція спричинювала кашель, що було віднесено до категорії сенсорної нейропатії [39]. Було продемонстровано, що патологічні зміни, пов'язані як із сенсорною гіперреактивністю, так і з підвищеною чутливістю до кашлю, – це регуляція експресії TRPV1 у сенсорних нервах і що антагоністи TRPV1 ефективні в полегшенні симптомів сенсорної гіперреактивності і зменшенні чутливості до кашлю [40, 41]. Кашель у пацієнтів із СКВДШ зумовлений гіперчутливістю сенсорного нерва ВДШ, або сенсорного нерва НДШ, або їх поєднанням. Для з'ясування цього механізму необхідні подальші дослідження.

Лікування

Лікування СКВДШ у різних країнах відрізняється незначуще і зазвичай передбачає застосування АГП [2, 3, 5, 6, 13].

Призначення АГП потребує урахування віку пацієнта, наявності в нього супутньої патології, профілів безпеки й ефективності, а також лікарської взаємодії. Сучасні настанови щодо лікування АР і кропив'янки рекомендують АГП II покоління як терапію першого ряду [22, 23]. Біластин найкраще відповідає критеріям, визначеним керівними принципами EAACI/GA²LEN/WAO [23] і ARIA. Він має сприятливий фармакокінетичний профіль, швидко всмоктується, що пришвидшує настання клінічного

ефекту протягом години після застосування, характеризується тривалою дією (понад 24 год), тобто його можна застосовувати 1 раз на добу [49].

У рамках клінічних досліджень біластин значно краще за цетиризин купірував гістамін-індуковані папули і гіперемію шкіри при ранньому їх вимірюванні після застосування препарату (89 проти 44%; $p=0,011$ і 85 проти 45%; $p=0,016$ відповідно через 1,5 год після введення), що свідчить про швидкий початок дії [51]. Також у процесі досліджень було показано, що дія біластину значно триваліша за таку фексофенадину [52]. Виведення препарату не залежить від функції печінки, тому застосування біластину потенційно безпечно стосовно метаболічних взаємодій з іншими лікарськими засобами [49].

У клінічних дослідженнях біластин продемонстрував ефективність, еквівалентну такій цетиризину і дезлоратадину при АР [53-55] і левоцетиризину при кропив'янці [56], а також показав значне покращання якості життя у хворих на АР [54].

Сукупні результати основних клінічних випробувань біластину демонструють значуще покращення якості життя в групі біластину проти групи плацебо в пацієнтів з АР або кропив'янкою, до того ж покращання якості життя напряму корелює з полегшенням клінічних симптомів [57]. Важливою особливістю біластину є його сприятливий профіль переносимості з відсутністю седативного ефекту, впливу на психомоторні показники й увагу в разі керування автотранспортом [58, 59]. Біластин насправді можна назвати неседативним АГП. Дослідження з використанням позитронно-емісійної томографії показало, що біластин у дозі 20 мг не окупує жодний із мозкових H_1 -рецепторів проти приблизно 54% їх окупації гідроксизиним у дозі 25 мг ($p<0,01$) [60]. Це означає, що в біластину один із найнижчих показників окупації H_1 -рецепторів центральної нервової системи серед доступних АГП [60]. Крім того, на відміну від цетиризину біластин не посилює вплив алкоголю на центральну нервову систему [61].

До того ж біластин не пов'язаний зі збільшенням ваги, антихолінергічними або серцевими побічними ефектами [49]. Треба також зазначити, що надтерапевтичні дози біластину не чинять значного впливу на інтервал QT, навіть у разі застосування з кетоконазолом [62]. У порівняльних аналізах біластин асоціювався зі значно нижчими показниками сонливості і втомлюваності проти цетиризину [55].

Отже, біластину властиві характеристики оптимального АГП, який сучасними міжнародними настановами рекомендовано як препарат першого ряду для лікування АР і хронічної кропив'янки [23, 49] і може з успіхом застосовуватись у разі СКВДШ, зумовленого АР.



НІКСАР®

Біластин — неседативний антигістамінний препарат
для усунення симптомів сезонного та цілорічного
алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1,+, 2, ++}

Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹



6 – 11 років^{1, +}

10
МГ
НА ДОБУ¹

НОВИНКА

20
МГ
НА ДОБУ²

Біластин однократно на добу
для дітей (10 мг^{1,+}),
підлітків та дорослих (20 мг^{2,++})

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластину 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з тією ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7% та 12,8%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функції нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, спосіб та особливості застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 № 1860 Р.П. № UA/13866/01/01. **Ніксар® 10 мг.** Склад. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Відсоток дітей (2–11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5% проти 67,5%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, спосіб та особливості застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 15.07.2020 №1609 Р.П. UA/13866/02/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® 10 мг від 15.07.2020 №1609 Р.П. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР® від 21.08.2019 №1860 Р.П. №UA/13866/01/01. ++ для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу².

UA_NIX-006-2021_Print. Затверджено 16.06.2021.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ» в Україні:
м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88. Факс: (044) 494 33 89



BERLIN-CHEMIE
MENARINI