

І.І. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини
Харківського національного медичного університету

Нейропатичний компонент хронічного болю як прояв нейроCOVID: від усвідомлення проблеми до раціональної терапії

Пандемія COVID-19 ускладнила умови роботи лікарів і маршрути пацієнтів в усіх напрямках медицини; не є винятком і хронічні больові синдроми. За даними досліджень доковідного періоду, практично кожен п'ятий житель європейських країн мав проблеми зі здоров'ям, що супроводжувалися хронічним болем [1].



I.I. Князькова

В умовах пандемії системи охорони здоров'я в усьому світі змушені суттєво обмежити планові процедури, госпіталізації, амбулаторні візити пацієнтів. Затримка чи припинення лікування хворих із хронічним болем матиме негативні наслідки, в т. ч. зростання непрацездатності, поширення тривожних і депресивних станів через неконтрольований біль. Цьому сприяє і психосоціальний стрес, спричинений вимушеною самоізоляцією, невизначеністю майбутнього. Повідомлялося, що в пацієнтів із хронічним болем, інфікованих SARS-CoV-2, спостерігається загострення симптомів [2, 3]. З іншого боку, сам коронавірус теж може бути причиною як гострого, так і хронічного болю різної локалізації.

COVID-19 і біль

Хоча COVID-19 найчастіше маніфестує гострими респіраторними симптомами, одним з поширених проявів є біль. Більові симптоми гострої інфекції насамперед проявляються болем у м'язах (міалгія) та в суглобах (артралгія) – 14,8%, а також болем у горлі – 13,9%, головним болем – 13,6% [4]. Набагато менше відомо про

ризика та перебіг довгострокових наслідків COVID-19, які включають хронічний біль, що з'являється вперше. Повідомлялося як про регіональні, так і про поширені больові синдроми після перенесеного COVID-19 [3]. Особливість COVID-19 полягає у тому, що ця інфекція часто зумовлює периферичні чи центральні неврологічні ускладнення (шляхом прямого вторгнення вірусу до нервової системи чи опосередковано – через поствірусні імунні реакції) [5].

Оскільки SARS-CoV-2 має нейротропні властивості та часто спричиняє неврологічні ускладнення, очікується, що низка хронічних больових ускладнень COVID-19 буде нейропатичною [4]. Нейропатичний біль – це особливий тип болю, зумовлений ураженням або захворюванням соматосенсорної нервової системи. Про больові відчуття з нейропатичним компонентом повідомляли 2,3% госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 у ранніх спостереженнях у Китаї [6], але їхня поширеність, імовірно, є заниженою, оскільки точно встановлено, що хронічний нейропатичний біль може також розвиватися протягом декількох місяців після первинного ураження нервової системи [7].

З іншого боку, повідомлялося про випадки маніфестації COVID-19 нейропатичними симптомами. Abdelnour і співавт. писали випадок периферичної нейропатії, що розвинулася до появи типових рипоподібних симптомів COVID-19 [8]. Хворий пацієнт не мав респіраторних симптомів до сьомого дня від початку захворювання. Нейропатія маніфестувала дистальною слабкістю нижніх кінцівок і гіпорефлекцією без болю в спині чи втрати чутливості.

Неврологічні ускладнення COVID-19 детально описані в когортних дослідженнях і систематичних оглядах із часів ранньої фази пандемії у Китаї [7]; у гострій фазі вони зазвичай характеризуються головним болем, запамороченнями, болем у м'язаз, таксією, порушенням нюху і смаку (аносмія та агевзія). Тяжчі ускладнення, що частіше спостерігалися в госпіталізованих пацієнтів з COVID-19: інсульт, вірусний менінгіт, енцефаліт, а також автоімунні розлади – синдром Гієна – Барре (СГБ) і гострий дисемінований енцефаломієліт. Усі зазначені неврологічні ускладнення можуть проявлятися нейропатичним болем [7].

Постінсультний біль. Повідомлялося про випадки гострого ішемічного інсульту пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, хоча ризик при госпіталізації, ймовірно, є низьким і становить 0,9% (за даними великого метааналізу) [9]. Причинами судинної катастрофи мозку можуть бути синдром підвищеного згортання крові, коронавірусний міокардит або васкулит. Інсульт може спричиняти тривалий нейропатичний біль у 7-8% пацієнтів протягом 1 року після удару. Нейропатичний постінсультний біль може з'явитися внаслідок центрального розладу мовлення, сенситизації ноцицептивних структур центральної нервової системи (ЦНС), зокрема таламусу; він особливо складно піддається лікуванню [10].

Нейропатичний біль унаслідок мієліту. декількох випадках повідомлялося про гострий поперечний мієліт у пацієнтів COVID-19, який міг розвинутися внаслідок імунних ускладнень або безпосередньо пов'язаний з вірусною інфекцією [7]. Мієліт може бути відповідальним за центральний нейропатичний біль на рівні чи нижче рівня запалення (як у більшості випадків ураження спинного мозку). Описаний випадок пацієнтки з COVID-19, яка страждала від інтенсивного хронічного печучого болю ділянках іннервації декількома рівнями спинномозкових нервів; такі болісові синдроми міг бути наслідком мієліту [11].

Нейропатичний біль, пов'язаний із СГБ. Наразі існує чимало повідомлень щодо виникнення СГБ у хворих з COVID-19 (оголошено Великобританії, Італії та Китаю) [12]. СГБ – остра автоімунна запальна полірадікулоенцефалопатія, котра проявляється м'якими парезами та паралічами, порушеннями чутливості, вегетативними розладами, а також одним із найчастіших невідкладних станів у неврології. У більшості випадків симптоми були зафіксовані протягом декількох днів після зараження COVID-19, але в деяких повідомленнях про випадки СГБ не ускладнення спостерігалося від 2 до 3 тижнів після початку інфекції та навіть після одужання [13, 14]; не в усіх пацієнтів

полінейропатії передували респіраторні симптоми, як лихоманка. Такий перебіг відповідає класичній постінфекційній картині, що також спостерігається за інших вірусних інфекцій, спричинених вірусом Зіка чи іншими коронавірусами; в її основі лежить автоімунна відповідь. Найпоширеніший болізовий симптом, пов'язаний з COVID-19, дупуковим СГБ, – міалгія [12]. Однак СГБ також часто спричиняє гострий нейропатичний біль (здебільшого через ураження дрібних ноцицептивних волокон) [15].

Патогенез нейропатичного болю при COVID-19

Шератон і співавт. висловлюють припущення, що симптоми з боку ЦНС можуть з'являтися через запальні механізми, а в периферичній – унаслідок імuno-опосередкованих процесів [16]. Су та співавт. [17] припускають, що центральний біль може з'являтися через дисфункцію АПФ-2-позитивних нейронів у дорсальних рогах спинного мозку за рахунок зниження функціонального АПФ-2 (ангіотензинперетворювального ферменту 2), що зумовлює накопичення ангіотензину II та зниження рівня протекторного ангіотензину [1-7]. Біль, спричинений інфекцією COVID-19, може з'явитися внаслідок дії спінального АПФ-2 на больові відчуття та прямого чи непрямого ушкодження тканин, але роль АПФ-2 у передачі болю в інфікованих пацієнтів потребує подальшого дослідження.

Міалгія, а також біль у суглобах під час вірусної інфекції найчастіше досліджуються інтерлейкіном-6 (ІЛ-6) [18]. Оскільки SARS-CoV-2 індукує виразну запальну реакцію, підвищений рівень цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α) зазвичай супроводжує перебіг інфекції. Фактор некрозу пухлини (TNF- α) відповідає за посилений розпад міжових білків, PGE2 може посилити нодциптивну сигналізацію [19].

Механізми головного болю під час COVID-19 залишаються невизначеними; передбачається, що вони включають надмірну експресію прозапальних цитокінів, як-от TNF та PGE₂, у спинномозковій рідині, які сенсибілізують і стимулюють нейрони трийчастого ганглія на вироблення пептиду, пов'язаного з кальціоніном (CGRP). CGRP має вирішальну роль у патогенезі мігрені, впливаючи на тонус артерій, і, можливо, сам бере участь у ноцицептивній передачі [4].

Інфламасоми є важливою внутрішньоклітинною ланкою імунної системи, зокрема запального каскаду [20]; вони являють собою цитозольні мультитубільні олігомери, відповідальні за активацію запальних реакцій (беруть участь у продукуванні та вивільненні прозапальних цитокінів). Клітини мікроглії, астроглії, а також нейрони здатні утворювати інфламасоми [21]. Специфічні запальні піганди – молекулярні «уламки» патогенів, як-от нуклеїнові кислоти чи ліпополісахариди, а також молекули, асоційовані з uszkodженням тканин, беруть участь в активації інфламасом. Здатність SARS-CoV-2 безпосередньо активувати інфламасоми в мозковій тканині є малоймовірною, оскільки при розтині мозку пацієнтів, які померли від COVID-19, не було виявлено присутності вірусних частинок у цитоплазмі клітин або

Препарат 1 лінії в лікуванні нейропатії*

Галара

Невропатичний біль
Генералізовані тривожні розлади
Фіброміялгія



75 мг

pregabalin

НЕ МОЖЛИВО позбутися ...

Ефекти ПРЕГАБАЛІну[®]

- > Знеболююча активність
- > Протисудомна активність
- > Протитривожна активність
- > Антиоксидантна дія
- > Нейропротекторні властивості

*Прегабалін – міжнародний стандарт терапії діабетичної периферичної нейропатії. // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» – 2019. – №3(448).
 *Клініко-патогенетичне предписання прегабаліну в терапії загрозливих, супроводжуваних центральної нейропатическої болем. // Міжнародний неврологічний журнал. – 2017. – №7(93). (<http://www.mil.ua.com/archive/article/45332>)

ГАЛАРА. Показання. Невропатичний біль. Порушення нервової системи при ураженні периферичної та центральної нервової системи. Епілеpsія. Додаткова терапія паралітичних синдромів нападів. Генералізований тривожний розлад. Фіброміялгія. Підвищена чутливість до дрібних речовин або будь-яких довгокочових речовин. **Побічні реакції.** Найчастішими проявами побічної дії були запаморочення та сонливість. Назагальний гіперчувствистість, ангіонезиторичний набряк, алергічні реакції, анафілактичні реакції, підвищення активності еозинофільної шийки, ступінь стійкості, диспепсія, зменшення ваги, диспантезація, безсоння, заварювання, сонливість, головний біль, істакт, порушення координації, тремор, диарея, погіршення пам'яті, порушення уваги, парестезія, седативний ефект, порушення рівноваги, нудота, нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт, фарингітоаллергічний біль, спокій, нудота, сухість у роті, запор, діарея, метеоризм, здуття живота, гастрит, біль у спині, біль у кінцівках, стану у шийному відділі. Еритема подвійна, інтоксикація, порушення ходи, падіння, втрата свідомості, поразка автономної функції, незвичайні відчуття, периферичний набряк, набряк, збільшення мазі тіла. **Категорія випуску.** За рецептом. **Виробник:** УОЦД МЕДИКА ІНЧ САН ВЕ ТБХ АШ, Туреччина. **Заповнювач:** УОЦД МЕДИКА ІНЧ САН ВЕ ТБХ АШ, Туреччина. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №148 від 11.01.2014 р. за №148/1622/01/01. Інформація надана скорочено. Для повної інформації про препарат можна ознайомитися з інструкцією для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розуміння людини в рамках спеціалізованої задоволення медичної потреби. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Політики та інформація щодо фармакозаступу за тел.: +38 097 693 71 18 / farmscondor@ukr.net



Wm PHARMACEUTICAL COMPANY

тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

ознак енцефаліту [22]. Саме тому патогенез болі при нейроCOVID має включати запальну реакцію як проміжну ланку між вірусом і ураженням нервової системи [20]. Мікрогліальні клітини, які беруть участь у цьому процесі, можуть сприяти або регенерації, або токсичному нейрозапаленню [23] залежно від багатьох факторів (наприклад, стану секреції статевих стероїдних гормонів). Це може лежати в основі гендерних відмінностей у клінічній картині [24]. Мікроглія також може бути залучена до запальних реакцій у спинному мозку. На жаль, зв'язок між аналітиками та роллю інфламасом у передачі болі є недостатньо з'ясованим [20].

Лікування нейропатичного болю

Нейропатичний біль слід відрізняти від інших видів болю, спричиненого COVID-19, адже тактика лікування суттєво відрізняється [7]. Прості анальгетики (метамізол, парацетамол) і нестероїдні протизапальні препарати є неефективними при нейропатичному болю, оскільки основна мішень їхньої дії – фермент циклооксигеназа, що каталізує біосинтез прозапальних цитокінів (лежить поза межами уражених структур нервової системи) [4].

Основа фармакотерапії нейропатичного болю – габапентиніди (габапентин і прегабалін), антидепресанти групи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічні антидепресанти (ТЦА), засоби для місцевого застосування (пластир з лідокаїном, з високою концентрацією капсаїцину). Опіоїди можуть розглядатися у випадках рефрактерного болю [25].

Габапентин і прегабалін – ліганди потенціалзалежних кальцієвих каналів $\alpha 2\delta$; мають протисудомні й анкісміотичні властивості, але використовуються переважно для лікування нейропатичного болю. Хоча показники NNT 50% (кількість пацієнтів, яким потрібно призначити препарат для досягнення 50% знеболення в одного хворого) для цих двох молекул подібні (7,2 – габапентин; 7,7 – прегабалін) [25, 26], прегабалін діє швидше за габапентин [27]. Європейська федерація неврологічних товариств (EFNS) рекомендує прегабалін як першу лінію терапії для більшості станів, що супроводжуються нейропатичним болем.

Прегабалін – перша лінія терапії

Аналгетичні властивості прегабаліну обумовлені його зв'язуванням з $\alpha 2\text{-}\delta$ -субодиницею кальцієвих каналів на мембранах аферентних нейронів, унаслідок чого до синаптичної щільності не надходить кальцій, який спричиняє вивільнення із пресинаптичної мембрани збуджувальних медіаторів. Отже, послаблюється висхідна передача больових імпульсів у структуру ЦНС, починаючи з нейронів задніх рогів спинного мозку [28].

Додаткові переваги прегабаліну – сприятливий вплив на сон та анкілолітична (протитривожна) дія, що особливо актуально для пацієнтів із хронічним нейропатичним болем. Неспокійний сон, що порушує денну працездатність, часто спостерігається в пацієнтів, які страждають на хронічний біль. Прегабалін покращує якість сну шляхом консолідації фрагментарного сну, що спричиняє збільшення сумарної тривалості відновлювальної повільнохвильової фази [29].

Для прегабаліну характерна швидка, лінійна та передбачувана фармакокінетика. Концентрація в плазмі збільшується пропорційно до підвищення дози, піковий рівень досягається протягом 1 год після перорального прийому. Прегабалін виводиться здебільшого за рахунок екскреції нирками в незмінену вигляді, не метаболізується в печінці, тому має відносно низький потенціал взаємодій з іншими ліками. Саме це робить його використання безпечним, у т. ч. у пацієнтів літнього віку із супутніми захворюваннями [28].

Прегабалін продемонстрував ефективність та безпеку в багатьох рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях

при різних типах нейропатичного болю, включаючи пацієнтів з периферичною діабетичною поліневропатією, постгерпетичною невралгією, нейропатичним болем після ураження спинного мозку [28]. Анагетична дія претабіліну починає відрадітис від палець вже в перші 1-2 дні після початку терапії. Клінічно значимий ефект спостерігається в більшості хворих протягом 3-4 тиж [30].

Дослідження в реальній клінічній практиці Данії (NER-TUNE) підтвердило позитивні ефекти прегабаліну щодо полегшення болю в пацієнтів з периферичним нейропатичним болем після 3 міс лікування. Призначення прегабаліну значно знижувало інтенсивність болю і покращувало самопочуття, зокрема в пацієнтів з резистентним болем, які раніше застосовували інші засоби терапії (ТІЦ та/або габапентин) без задовільного полегшення болю. Щобільшу інтенсивність мав біль до лікування, то виразнішим було зниження оцінки болю після 3 міс терапії [31].

Дозування прегабаліну

Наразі немає задокументованого досвіду застосування прегабаліну для лікування нейропатичного болю, асоційованого з COVID-19. Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) рекомендує розпочати прийом прегабаліну зі 150 мг/добу, розподіливши дозу на два чи три прийоми залежно від виразності нейропатичного болю. Поступово її можна збільшувати до максимальної (300 мг/добу) – для хворих на діабетичну периферичну полінейропатію і до 600 мг/добу – для пацієнтів з посттерпетичною полінейропатією або нейропатичним болем унаслідок ушкодження спинного мозку. Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) схвалено прегабалін для лікування всіх типів нейропатичного болю в дозуванні до 600 мг/добу в два чи три прийоми. З огляду на вищезазначені механізми нейропатичного болю пацієнти з COVID-асоційованим болем можуть потребувати вищих доз прегабаліну (до 600 мг/добу), але розпочинати терапію слід за загальними правилами, титруючи від 150 мг/добу до досягнення бажаного анагетичного ефекту чи до появи неприйнятних побічних ефектів.

У лікуванні хронічних захворювань, що супроводжуються болем, важливу роль має фармакоекономічний аспект. Часто лікарі та пацієнти змушені шукати доступнішу альтернативу оригінальному препарату претабігаліну, щодо якого зібрана первинна доказова база. В Україні доступний генеричний претабігалін представлений компанією «Юрлд Медисин» під торговою назвою Галара. 1 капсула містить претабігалін 75 або 150 мг, що полегшує підбір і титрування дози відповідно до індивідуальної відповіді на терапію та переносимості.

Метаболічна терапія нейропатій

З огляду на багатфакторний патогенез уражень нервової системи та нейропатичного болю при COVID-19 перспективним є застосування в комплексній терапії таких пацієнтів нейротропних вітамінів і метаболітів, які виявили здатність покращувати трофіку нервової тканини, а також чинять додаткову анальгетичну дію [32]. Зокрема, на вітчизняному ринку представлений комбінований ін'єкційний препарат Кокарніт, 1 ампула якого містить нікотинамід 20 мг, кокарбосилази 50 мг, ціанкобаламін 0,5 мг, динатрію аденозин трифосфат тригідрат 10 мг.

Трифосаденін динатрію тригідрат є похідним аденозину, чинить вазодилатувальну дію (зокрема, на коронарні артерії та артерії головного мозку), покращує метаболізм і енергозабезпечення тканин.

Кокарбоксілаза – кофермент, що утворюється в організмі з екзогенного тіаміну (вітаміну В₁). Входить до складу ферменту карбоксилази, що каталізує карбоксилювання і декарбоксилювання альфа-кетокислот. Опосередковано сприяє синтезу нуклеїнових кислот, білків і ліпідів, засвоєнню глюкози, покращує трофіку нервової тканини.

Ціанокобаламін (вітамін В₁₂) в організмі перетворюється в метилкобаламін і 5-дезоксиденозилкобаламін. Метилкобаламін бере участь у перетворенні гомоцистеїну в метіонін і 8-аденозилметіонін – ключовий субстрат у метаболізмі піримідинових і пуринових основ (отже, ДНК і РНК). 5-дезоксиденозилкобаламін – кофактор при ізомеризації L-CoA в суцциніл-CoA (є важливою ланкою в метаболізмі вуглеводів і ліпідів). Дефіцит вітаміну В₁₂ спричиняє порушення проліферації клітин кровотворної тканини й епітелію, а також утворення мієлінової оболонки нервів.

Нікотинамід – одна з форм вітаміну РР, бере участь в окисно-відновних процесах у клітині, покращує вуглеводний і азотний обмін, регулює тканинне дихання.

Препарат Кокарніт вивчався в клінічних дослідженнях за нейропатій різного походження; звичайні його застосування становили 1 р/добу внутрішньом'язово в дозі 2 мл у складі комплексної терапії. У дослідженні за участю 30 пацієнтів з невротичним болем, пов'язаним з периферичною поліневропатією, така терапія сприяла статистично значимому зниженню загальної оцінки за опитувальником PDQ (painDETECT Questionnaire) і зниженню інтенсивності болю. Застосування Кокарніту надало змогу обмежити призначення анальгетиків [33].

Ефективність комплексної терапії, що включає Коркарін, виявилася досить високою в хворих з дистальною симетричною сенсорнимоторною поліневропатією на тлі цукрового діабету 2 типу [34]. В пацієнтів основної групи, котрі отримували в комплексному лікуванні препарат Коркарін, спостерігалася позитивна динаміка за даними візуальної аналогової шкали інтенсивності болю ($p=0,0001$), загальної шкали симптомів – TSS ($p=0,0001$), шкали неврологічних симптомів – NSS ($p=0,001$), шкали нейропатичної дисфункції – NDS ($p=0,0431$). Пацієнти повідомили про покращення якості життя за допомогою опитувальника SF-36 ($p=0,0008$). У хворих контрольної групи

спостерігалася нестійка позитивна динаміка суб'єктивної неврологічної симптоматики, при цьому показники клінічних шкал не досягали ступеня достовірності.

За даними електроенцефалографії застосування препарату Кокарніт покращує провідність моторними та сенсорними волокнами периферичних нервів верхніх і нижніх кінцівок [35]. Найвиразніші поліпшення спостерігалися в уражених сенсорних нервах. Виявлено достовірне підвищення амплітуди потенціалів діл на поверхні n. peroneus, що підтверджує вплив Кокарніту на аксональну функцію. Також було відзначено достовірне поліпшення якості життя і полегшення відчуття нейропатичного болю самими пацієнтами за показниками шкал TSS, NSS і NDS. Ці дані переконливо свідчать про позитивний вплив препарату Кокарніт на основні симптоми нейропатії.

ВИСНОВКИ

• Біль – частий супутник COVID-19. У пацієнтів із хронічним боєм, інфікованих SARS-CoV-2, спостерігається загострення симптомів. З іншого боку, сам коронавірус теж може бути причиною як гострого, так і хронічного болю різної локалізації.

- Оскільки SARS-CoV-2 має нейротропні властивості та часто спричиняє неврологічні ускладнення, низка хронічних больових ускладнень COVID-19 є нейропатичною.

- Перша лінія терапії нейропатичного болю полягає у призначенні прегабаліну, починаючи з дози 75 мг 2 р/день; за потреби її слід титрувати, орієнтуючись на ефективність та переносимість до максимальної 600 мг/добу.

- Раціональним доповненням терапії нейропатичного болю є комбінація нейротропних вітамінів і метаболітів – Кокарніт, що продемонструвала ефективність у лікуванні нейропатій різного походження.

Список літератури знаходиться в редакції.

АТФ +
Нікотинамід
+ vit. B₁₂

пост-COVID-19 терапія!

ПІДРИМУЄ ЖИТТЯ НЕЙРОНА

ліофілізат / розчинник

НЕ МАЄ АНАЛОГІВ в Україні!

Кокарніт

WORLD MEDICINE Pharmaceuticals Company

НІКОТИНАМІД 20 мг КОКАРБОКСИЛАЗА 50 мг ЦΙΑНОКОБАЛАМІН 0,5 мг АТФ 10 мг

+ гліцин

КОКАРНІТ. Показання. Неврити, нейропатії; невралгії різного походження; міалгії, ішіалгії; люмбаго, радикуліти; бурсити, тендиніти; ішіальна хвороба серця; міокардити міокардіопатії. **Протипоказання.** Для препаратів Кокарніт підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; кардіосклероз шлуночків та інші види ішемічного серцевого недостатності; синдром пролонгованої інтервали QT; тяжкі форми брадикардії, аортенарієвальної блокади II-II ступеня, гострий інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, тяжкі форми артеріальної гіпертензії, гіперкальціємія, інсульт, обструктивне захворювання бронхіальною системою (хронічний, переривчастий), тяжка форма бронхіальної астми, еритроцитоз, ниркова недостатність, за винятком випадків, що супроводжуються метаболічним алкалозом та дефіцитом вітаміну В₁₂; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення. **Побічні реакції.** Більшовий біль, запаморочення, короткочасна втома, сонливість, відсутність спостережень у вигляді нечіткості зору, такеадія, біль у динній сировці, діарея, брадикардія, запаморочення, головний біль, нудота, набряки, підвищення тиску крові, біль у руках, спині. **Категорія вірусної безпеки.** Верифікований, EPLI Lko, Еулетек, Завалинск, ТОВ «СІРІД МЕДІАДІВ», Україна, ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №281 від 05.12.2019 р. ПР МДА 0520/01/1 у відповідності з інформацією щодо скринінгу. Повсюдною інформацією про препарат можна ознайомитися в Інтернеті для медичного застосування препарату. Інформація для медичних працівників про фармакологічний препарат, а також для розуміння особливостей у разі необхідності заходів з медичної технікою. Інформація про реєстраційні ліцензійні акти для професійної діяльності спеціалістів у حوزه عمومی здоровья. Ліцензії та інформація щодо фармакологічної компанії: +38 098 959 56 02 / farmaco@worldmedicine.ua

+38 044 495 25 30 • info@wm-marketing.com.ua