



Потужний
УДАР
по болю

ДОЛОНІКА оксикодон

- ◆ Доведена ефективність у лікуванні хронічного болю¹⁻³
- ◆ Зручний режим застосування — 2 рази на добу⁴
- ◆ Індивідуальний підбір доз (таблетки 10/20/40/80 мг)⁴

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Долоніка Діюча речовина. Оксикодон гідрохлорид. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії, що містять 10, 20, 40 або 80 мг. оксикодону. Фармакотерапевтична група. Аналгетики. Опіоїди. Природні алкалоїди опію. Код АТХ N02BA A05. Фармакологічні властивості. Оксикодон проявляє афінність до «опіоїдних» та «дельта-рецепторів опію» у головному та спинному мозку. Він діє на ці рецептори як агоніст опіоїдів без антагоністичного ефекту. Терапевтичний ефект є переважно знеболювальним та седативним. Порівняно з лікарськими формами оксикодону з негайним вивільненням, які застосовують у вигляді монотерапії або в комбінації з іншими речовинами, таблетки пролонгованої дії забезпечують полегшення болю протягом значно довшого періоду без зростання частоти небажаних ефектів. Показання. Виразений больовий синдром, що може адекватно контролюватися тільки за допомогою опіоїдних аналгетиків. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, виражене пригнічення функції дихання з гіпоксією та/або гіперкапінею, тяжке хронічне обструктивне захворювання легень, легенева серцева недостатність, паралітична кишкова непрохідність, гострий живіт, затримка спорожнення шлунка. Побічні реакції. Різноманітні психологічні небажані реакції, в тому числі зміни настрою (наприклад тривожність, депресія, ейфорія), зміни активності (переважно пригнічення, що інколи супроводжується інертністю, інколи посилення зі збудженням, нервозністю та безсонням) та зміни когнітивної функції (незвичайні думки, сплутаність свідомості, амнезія, окремі випадки розладів мовлення), сонливість, запаморочення, головний біль, загальна слабкість, парестезія, зниження артеріального тиску, що рідко супроводжується такими вторинними симптомами, як посилене серцебиття, синкопе, пригнічення дихання, бронхоспазм, задишка, запор, нудота, блювання, сухість у роті, що рідко супроводжується спрагою та труднощами при ковтанні, такі розлади з боку шлунка та кишечника, як біль у животі, діарея, відрижка, диспепсія, відсутність апетиту, свербіж, ураження шкіри, включаючи висипання, рідко – посилення фоточутливості, в окремих випадках – кропив'янка або екзофоліативний дерматит, порушення сечовивідання (затримка сечі, але також посилення позивів до сечовипускання), пітливість, озноб (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: NoUA/15102/01/01, NoUA/15102/01/02, NoUA/15102/01/03, NoUA/15102/01/04; Наказ МОЗ України від 21.03.2019 No 521.2. Виробник: Асінно Фарма АГ, ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» та ТОВ «ФАРМА СТАРТ» входять до групи компаній Асінно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях для установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Schmidt-Hansen M, Bennett M, Arnold S, Bromham N. Efficacy, tolerability and acceptability of oxycodone for cancer-related pain in adults: an updated Cochrane systematic review. Version published: 09 June 2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003870.pub7>. 2. Riley J, Branford R, Droney J. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. J Pain Symptom Manage. 2015 Feb;49(2):161-72. 3. Hongming Pan, Peng Shen. Efficacy and safety of sustained-release oxycodone compared with immediate-release morphine for pain titration in cancer patients. Medicine (Baltimore). 2019 Jun; 98(24): e15505. 4. Інструкція з медичного застосування. Р. П. МОЗ України: NoUA/15102/01/01, NoUA/15102/01/02, NoUA/15102/01/03, NoUA/15102/01/04; Наказ МОЗ України від 21.03.2019 No 521.2.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
www.acino.ua

«Життя — біль»:

як допомогти паліативним пацієнтам позбутися больового синдрому?

Життя з больовим синдромом (БС) – це екзаме́н не тільки для хворого, а й для лікаря, особливо коли йдеться про клінічні стани, за яких біль стає тривалим/постійним супутником пацієнта. Хто з медичних спеціалістів повинен займатися менеджментом БС? Чи дозволено сімейному лікарю призначати опіоїдні аналгетики (ОпА)? Забезпечити гідні умови існування паліативного пацієнта чи безпорадно розвести руками зі словами «А що я можу зробити?» – чи має моральне право лікар на такий вибір, ураховуючи наявність на фармацевтичному ринку дієвих і оптимальних з точки зору безпеки опцій для знеболення? Які з інноваційних препаратів допомагають зробити фінальні акорди життя невиліковних хворих приємними (наскільки це можливо), а не моторошними?

Цих непростих питань торкнулися учасники професійної онлайн-дискусії PRO palliative, що відбулася 7 грудня 2022 р.: онкологи, психологи, клінічні фармакологи, психіатри.

Біль як ознака життя



Учасники однойменного майстер-класу – Зоя Володимирівна Максимова, завідувачка Центру паліативної допомоги медичної мережі «Добробут» (м. Київ), лікарка мобільної служби паліативної допомоги БФ «СВОЇ», й Андрій Леонідович Гардашніков, лікар-онколог КНП «Обласний клінічний онкологічний центр Кіровоградської обласної ради» (м. Кропивницький), – проаналізували величезний пласт питань, пов'язаних зі знеболенням у рамках паліативної допомоги, призначенням ОпА, зокрема морфіну, й можливих альтернатив, дотриманням професійної етики тощо.



Як зазначили спікери, багато лікарів вважають, що паліативна допомога – це допомога лікаря в підготовці до смерті. Насправді вона передбачає значно більше: це і про підхід до людини як до цілісної системи; і про можливість жити повноцінним життям до останньої хвилини; і про турботу стосовно максимально активного соціального життя й уникнення ізоляції та самотності; і про постійний контроль і менеджмент симптомів; і про переглядання плану дій, підтримку родини пацієнта та психологічного комфорту в сім'ї (рис. 1).

Невід'ємна частина паліативної допомоги – контроль болю. Його варто здійснювати з моменту встановлення діагнозу невиліковної хвороби.

Хронічним болом (ХБ) вважається той, що триває понад 3 місяці та супроводжується пролонгацією періоду загострення тканин. За різними даними, поширеність ХБ і рецидивного болю становить 7-45%. Частіше від нього страждають жінки. На жаль, попри відсутність погіршення якості життя хворих із ХБ сімейні лікарі не завжди корегують цей симптом.

Варто зауважити, що ХБ спостерігається не тільки в онкологічних пацієнтів (частота – 84%): від нього страждають 89% хворих на ревматоїдний артрит, 82% пацієнтів із хворобою Паркінсона, 67% – із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), 67% – із цирозом печінки, 64% – із цукровим діабетом, 63-80% – із вірусом імунодефіциту людини, 47-50% – із хронічною нирковою недостатністю, 47% – із хворобою Альцгеймера й деменцією, 43% – із розсіяним склерозом (Higginson I.J., 1997; Solano J.P., Higginson I.J., 2006).



Рис. 1. Розширена модель паліативної допомоги

«Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом паліативної медичної допомоги при хронічному БС (2012), який нині переглядається робочою групою, не тільки онкологічні пацієнти мають право на знеболення, – нагадав А.Л. Гардашніков. – Проте в пошуку відповіді на запитання, хто повинен призначати ОпА й виписувати рецепт паліативному хворому, сімейний лікар і онколог нагадують гравців у бадмінтон: вони безжально «ганяють по колу» пацієнта, немов вола́н. Хочу наголосити, що обидва спеціалісти (як і лікарі іншого профілю) мають рівнозначне право призначати ОпА. Не варто цього боятися! Через безпідставні упередження фахівців життя пацієнта з ХБ стає нестерпним».

Інший бік медалі – страх призначення ОпА й асоційованих із ними виникнення залежності, посилення інтенсивності болю, притаманний пацієнтам. Однак, як зауважили експерти, найчастіші побічні ефекти ОпА (зокрема морфіну), з якими вони стикаються в практичній діяльності, – нудота й закреп.

Ще один поширений міф, який циркулює й у медичному середовищі, й серед хворих, полягає в переконанні, що використання морфіну зумовлює вищий ризик летальності. «Раніше морфін призначали пацієнтам у вкрай тяжкому стані як «винагороду» перед смертю. Тобто рівень смертності в цій популяції апіорі вищий, аніж серед хворих помірної тяжкості, що й спричинило поширення такого хибного уявлення», – пояснив Андрій Леонідович.

Що ж небезпечніше: знеболення ОпА чи його відсутність? За словами Зои Максимової, незадоволена потреба в адекватному знеболенні часто стає причиною суїцидів / суїцидальних спроб, це підтверджений практикою та статистикою факт. «Деколи пацієнти просять: «Зробіть мені укол, щоб я помер, я не в змозі більше терпіти біль», – поділилася гірким досвідом доповідачка.

У цьому контексті спікери сформулювали декілька важливих тез і порад колегам.

- Що раніше пацієнт отримає адекватне знеболення, то кращим у нього буде прогноз і успішнішим – лікування.

- Довіряйте пацієнту та його опису інтенсивності болю (тільки хворий здатний визначати, наскільки сильно йому болить). Інтенсивність болю оцінюйте при кожному огляді пацієнта – в стані спокою та під час руху.

- Якість життя й гідність людини мають залишатися пріоритетом.

- Визначайте тип болю – ноцицептивний, нейропатичний, змішаний, дисфункціональний або проривний, використовуючи різні шкали оцінки інтенсивності болю (візуально-аналогова шкала (ВАШ), вербальна, мімічна – для ноцицептивного болю (НцБ), DN4 – для нейропатичного болю (НпБ), PAINAD – для пацієнтів, які не розмовляють або страждають від деменції, CPOT – для реанімаційних хворих).

- Корегуйте проривний біль. Це епізод сильного болю, що виникає в пацієнтів, які отримують стабільну терапію ОпА в режимі, що дає змогу постійно контролювати біль на рівні слабкого (Mercadante S., Portenoy R.K., 2016). Оцінюють проривний біль за опитувальниками ВРQ (2007), АВРАТ (2014). Він буває спонтанний і спровокований (рухом, кашлем, медичною процедурою), потребує обов'язкової корекції додатковою дозою ОпА.

- Уникайте висловлювань «наркотики», «наркота» стосовно ОпА.

- У разі змішаного болю комбінуйте декілька знеболювальних засобів.

«НпБ ефективно вгамовують препарати канабісу. Сподіваюся, їх застосування дозволять в Україні», – висловив припущення Андрій Гардашніков.

Основні принципи терапії хронічного БС за рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) такі:

- Віддавати перевагу пероральному прийому препаратів (таблетовані форми та трансдермальні терапевтичні системи – ТТС) протягом максимально тривалого часу.

- Застосовувати знеболювальні засоби «за годинником» (через фіксовані проміжки часу); наступну дозу вживати до моменту, коли мине ефект попередньої (працюємо на випередження).



- Призначати терапію по висхідній – від ненаркотичних аналгетиків до ОпА.
- Дотримуватися індивідуального підходу (правильна доза – та, що знеболює).
- Реєструвати всі побічні ефекти й корегувати їх.
- Обирати основний аналгетик і ад'ювантні засоби залежно від інтенсивності болю та його патогенезу.

У разі хронічного БС ВООЗ рекомендує триступеневу схему фармакологічного знеболення (рис. 2).

«Проте наведена схема не враховує досягнень сучасної фармакології, онкології та стадійність пухлинного процесу, недостатньо відображає патофізіологію болю, – уточнила Зоя Максимова. – НПЗП, що рекомендуються як 1-ша сходинка, в максимальних дозах можуть використовуватися лише 7-10 днів з огляду на гастротоксичність та інші побічні ефекти. Також хочу зауважити, що один із лідерів лікарських призначень – налбуфін – не підходить для лікування хронічного БС».

Щоби зрозуміти, коли потрібно зробити заміну ОпА, спікери порадили дотримуватися такої тактики. Варто дізнатися разову дозу (РД), яку приймає пацієнт. Час у годинах, протягом якого препарат, що прийнятий у РД, ефективний – «А». Поділивши 24 на кількість годин «А», протягом яких БС контролюється, отримаємо потрібну кратність прийому. Помноживши РД на потрібну кратність прийому, визначимо добову дозу для адекватного знеболення. Якщо розрахункова добова доза вища за максимальну добову дозу препарату, потрібно призначити потужніші ОпА.

Учасники дискусії проаналізували переваги й недоліки популярних ОпА, рекомендованих паліативним пацієнтам з інтенсивним БС.

Морфін (морфіну сульфат, морфіну гідрохлорид – таблетована форма 5 і 10 мг) діє швидко, через 30-40 хв, ефективно вгловує біль протягом 4-6 год, дає змогу контролювати проривний біль на тлі прийому інших ОпА.

Стандартної, як і максимальної добової, дози морфіну в інструкції не вказано. Правильна доза – та, яка полегшує біль (ВООЗ, 1996).

Недоліки препарату – обмежене використання при печінковій і нирковій недостатності, побічні ефекти (нудота, закреп, гістаміноподібні реакції).

3 таблетки морфіну сульфату 10 мг еквівалентні 1 ампулі морфіну гідрохлориду 10 мг/мл 1,0 мл.

У разі сильного болю також використовують фентаніл у вигляді ТТС, що доступний на українському ринку понад 2 роки (Фентавера, Асіно). Він у 100 разів потужніший за дією порівняно з морфіном, забезпечує контроль болю протягом 72 год, характеризується нижчими рівнем звикання й частотою побічних ефектів, представлений у різних варіантах дозувань.

Це препарат вибору для пацієнтів із порушенням ковтання за умови відсутності уражень шкіри. Титрація дози протягом доби до максимально можливої – 300 мкг/год.

Основними особливостями препарату, які необхідно врахувати при його застосуванні, є те, що він починає діяти не раніше ніж через 12 год; не підходить у разі вираженої жовтяниці, гіпертермії, гіпергідрозу, шкірних захворювань; може спровокувати контактний дерматит.

«Ефект у разі використання трансдермального пластиру Фентавера настає повільно, але плавно. Препарат накопичується в підшкірній жировій клітковині. Діє протягом 48-72 год. ТТС Фентавера – вихід для пацієнтів, які не можуть ковтати або погано реагують на ін'єкції», – зазначила Зоя Максимова.

Вона навила дані анкетування, здійсненого БФ «СВОІ» серед 130 пацієнтів, які використовували ТТС фентанілу. Половина опитаних відзначили зменшення споживання ОпА швидкої дії на тлі застосування пластиру, 36% – зниження інтенсивності БС на 2-3 бали за ВАШ, у 10% спостерігалася відсутність ефекту, в 4% – побічна дія (нудота, порушення свідомості).



Рис. 2. Триступенева схема знеболення в разі хронічного БС (ВООЗ, 2016)

Примітки: НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; СИЗС – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; СИЗСН – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну; ТЦА – трициклічні антидепресанти

Не можна клеїти пластр Фентавера на щойно поглену шкіру, зони з волоссяним покривом, травмовану та/або вологу шкіру, забороняється його різати. Оптимальні зони фіксації: передпліччя, спина, грудна клітка, внутрішня поверхня стегна. Слід забезпечувати повний контакт пластиру зі шкірою, а при його зміні змінювати й місце аплікації.

«Опіоїди (морфін, ТТС фентанілу), крім знеболення, впливають на задишку: всупереч побоюванням у низьких дозах ці препарати зменшують вираженість задишки, частоту дихальних рухів, у тому числі за наявності ХОЗЛ, бічного аміотрофічного склерозу», – наголосила Зоя Володимирівна.

У рамках бесіди експерти не оминули увагою й «паперові» нюанси, що регламентують використання ОпА й часто стають бар'єром, який заважає медичному спеціалісту рекомендувати саме цю групу засобів. Призначення наркотичних аналгетиків (виписування рецептів) регулюється Постановою Кабінету Міністрів від 13.05.2013 № 333, Наказами МОЗ України від 19.07.2005 № 360 і від 07.08.2015 № 494.

«Рецепт форми № 3 – ціна страждань пацієнта в разі, коли лікар боїться призначити опіоїдний аналгетик і виписати рецепт. Не ігноруйте потребу пацієнта в знеболенні! – закликав колега Андрій Гардашніков. – До речі, можна одночасно виписувати рецепт на різні лікарські форми, наприклад ампули й таблетки. На одному рецептурному бланку дозволяється виписувати препарат у кількості, потрібній на 15 днів лікування. Для таблетованого морфіну – 90-360 шт., морфіну в ампулах – 180 шт., трамадолу в капсулах – 120 шт. Виправлення на рецепті не дозволяються: якщо допущено помилку, рецепт перекреслюємо по діагоналі, а в кутку робимо позначку «На списання» й повертаємо відповідальній особі. Для виписування нового рецепту використовуємо новий бланк». «Зараз вже існує можливість виписки електронних рецептів, але в аптеці повинні приймати традиційні паперові рецепти форми № 3, не мають права відмовити», – додала Зоя Максимова. Важливо, що можливість виписати рецепт форми Ф-3 має лікар будь-якої спеціальності, у котрого є ліцензія на медичну практику. І він при цьому не повинен мати жодного спеціального дозволу на роботу з ОпА, адже йдеться про рецепт, а не про зберігання таких речовин.

Підбиваючи підсумки дискусії, спікери наголосили, що успіх лікування БС забезпечує, в тому числі, використання ад'ювантних засобів на всіх етапах терапії – антидепресантів, антиконвульсантів, глюкокортикоїдів, міорелаксантів. Роль ад'ювантів особливо важлива в разі НпБ і болю, спричиненого ураженням кісток. Ефективність призначення для ад'ювантної терапії продемонстрували прегабалін (Неогабін, Асіно); пластр із канабідіолом (CBD).

«Забезпечити паліативному пацієнту можливість контролю болю, позбавити його бюрократичних перешкод під час придбання препаратів, надати хворому шанс провести останні місяці життя гідно й комфортно – обов'язок кожного лікаря», – озвучили спільну думку учасники майстер-класу.

Не морфіном єдиним. Сучасні форми для знеболення: коли, кому, як



Властивості та можливості використання сучасних ОпА ретельно проаналізувала завідувачка кафедри фармакології Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко.

Щороку паліативної медичної допомоги потребують близько 40 млн осіб, однак отримують її лише 14%. Домінуючим симптомом, який найістотніше погіршує якість життя паліативних пацієнтів, є БС, що збільшує потребу в сучасних ОпА.

У США зареєстровано 14 монопрепаратів і 8 фіксованих комбінацій для використання в триступеневій фармакотерапії БС за ВООЗ. В Україні доступні лише 8 позицій: налбуфіну гідрохлорид (85% у структурі призначень, за даними про обсяги роздрібних продажів у групі ОпА за 2021 р.); морфін (10%); трамадол (4,5%); кодеїн + парацетамол (0,05%); бупренорфін (0,04%); фентаніл (0,02%); оксикодон (0,01%); тримеперидин (0,01%).

Для корекції помірного болю (2-га сходинка триступеневої схеми фармакотерапії) використовуються слабкі опіоїди: кодеїн, трамадол, гідрокодон, оксикодон, морфін, гідроморфін. «Хочу акцентувати увагу на оксикодоні: на 2-й сходинці він застосовується в дозі ≤20 мг як монотерапія або в комбінації з парацетамолом. На 3-й сходинці – для корекції сильного болю – оксикодон призначають у дозі понад 20 мг. Також на цьому етапі показані морфін, гідроморфін», – уточнила Г.В. Зайченко.

За хімічною структурою ОпА розподіляють на:

- похідні фенантрени (морфін, бупренорфін, кодеїн, гідрокодон, налоксон, оксикодон та ін.);
- похідні бензоморфану (пентазоцин);
- похідні фенілпиперидину (фентаніл, солі фентанілу);
- похідні дифенілпептану (метадон, пропоксифен);
- похідні фенілпропаноламіну (трамадол, тапентадол).

Продовження на стор. 5

acino

ПОЗБАВСЯ
БОЛЮ,
поринь у життя!



НЕОГАБІН
прегабалін

- ◆ Доведена ефективність при нейропатичному болю, фіброміалгії та генералізованому тривожному розладі¹⁻⁶
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному прегабаліну⁷
- ◆ Виробництво та контроль якості за стандартом GMP Європейського Союзу⁸

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату НЕОГАБІН 75, 150. Діюча речовина. Прегабалін. Лікарська форма. Капсули по 75 мг або по 150 мг. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Фармакологічні властивості. Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею (альфа 2-дельта-блока) потенціалозалежних кальцевих каналів у центральній нервовій системі. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Фіброміалгія. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої із допоміжних речовин. Побічні реакції. Запаморочення і сонливість, посилення апетиту, сплутаність свідомості, дезорієнтація, дратівливість, ейфоричний настрій, зниження лібдо, безсоння, атаксія, порушення координації, порушення рівноваги, розлади уваги, погіршення пам'яті, тремор, дизартрія, парестезія, седація, в'ялість, головний біль, летаргія, нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт, вертиго, блювання, запор, сухість у роті, метеоризм, гастроентерит, еректильна дисфункція, імпотенція, периферичний набряк, набряки, порушення ходи, відчуття сп'яніння, втоми, збільшення маси тіла тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: №УА/13702/01/01, №УА/13702/01/02, Наказ МОЗ України від 27.06.2014 №437. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» та ТОВ «ФАРМА СТАРТ» входять до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Arez J.C. et al. BMC Neurology 2008; 8:33. 2. Dworkin R.H. et al. Neurology 2003; 60; 1274-83. 3. Crord L.J. et al. Pain 2008; 136(3):419-31. 4. Arnold L.M. et al. J Pain. 2008 Sep; 9(9):792-805. 5. Rickels K. et al. Arch Gen Psychiatry. 2005 Sep; 62(9):1022-30. 6. Baldwin D.S. et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9:883-92. 7. Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів. Код дослідження: PRC-F3. Заключений звіт, 2014, стор. 8. 8. http://eudragmpd.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCompliance.do, країна – Україна, ZVA/LV/2019/018H

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
www.acino.ua

UA-NEOG-PUB-012023-070



Надійний КОНТРОЛЬ болю



ФЕНТАВЕРА фентаніл

- ◆ Для лікування хронічного болю у дорослих та дітей¹⁻²
- ◆ Тривалий контроль над болем (дія пластиру – 72 год)³
- ◆ Індивідуальний підбір доз (25/50/75/100 мкг/год)¹

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ФЕНТАВЕРА 25, 50, 75, 100 мкг/год

Діюча речовина. Фентаніл. **Лікарська форма.** Пластир трансдермальний з вивільненням 25, 50, 75 або 100 мкг фентанілу за годину. **Фармакотерапевтична група.** Анальгетики. Опіоїди. Похідні фенілпiperидину. Код АТХ N02A B03. **Фармакологічні властивості.** Фентаніл – опіоїдний анальгетик, який взаємодіє переважно з μ -рецепторами. Найголовніші терапевтичні ефекти – аналгезія і седативна дія. Концентрація, що спричиняє опіоїдні небажані ефекти, підвищується при тривалому застосуванні фентанілу. Схильність до розвитку толерантності коливається індивідуально. **Показання.** Дорослі: тривале лікування при тяжкому хронічному болю, який можна адекватно контролювати тільки при застосуванні опіоїдних анальгетиків. Діти: тривале лікування при тяжкому хронічному болю, який можна адекватно контролювати тільки при застосуванні опіоїдних анальгетиків, у дітей з толерантністю до опіоїдів, які застосовують терапію опіоїдами з 2 років. **Протипоказання.** Надмірна чутливість до активної речовини, сої, арахісу або до будь-якої з допоміжних речовин. Фентанілу не слід застосовувати у таких випадках: гострий або післяопераційний біль, оскільки титрування дози не можливе впродовж короткострокового застосування, а також може виникнути серйозна або небезпечна для життя гіповентиляція, тяжке порушення центральної нервової системи, тяжка депресія дихання. **Побічні реакції.** Гіперчутливість, анорексія, безсоння, депресія, тривожність, сплутаність свідомості, галюцинації, сонливість, запаморочення, головний біль, тремор, парестезія, кон'юнктивіт, вертіго, серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпертензія, задишка, нудота, блювання, запор, діарея, сухість у роті, біль у животі, біль у епігастрії, диспепсія, гіпергідроз, свербіж, висип, м'язові спазми, еритема, затримка сечі, втом, периферичний набряк, астения, нездухання, озноб (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. П. МОЗ України: №UA/15831/01/02, №UA/15831/01/03, №UA/15831/01/05; Наказ МОЗ України від 02.01.2019 №6. **Виробник:** Acino AG (випуск серії), Німеччина Луйе Фарма АГ (виробництво нерозфасованої продукції, первинна та вторинна упаковка, контроль якості та випуск серії), Німеччина. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» та ТОВ «АФРМА СТАРТ» входить до групи компаній Acino (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях для установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція з медичного застосування. Р. П. МОЗ України: №UA/15831/01/02, №UA/15831/01/03, №UA/15831/01/04, №UA/15831/01/05; Наказ МОЗ України від 02.01.2019 №6. 2. Zernikow B, Michel E, Anderson B. Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review. J Pain. 2007 Mar;8(3):187-207. 3. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GL, Richarz U, Simpson K. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. Curr Med Res Opin. 2004 Sep;20(9):1419-28. 4. Adapted from: Cathy L Carlson. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. J Pain Res. 2016; 9: 515-534. 5. Розробка локального протоколу паліативної медичної допомоги при лікуванні хронічного больового синдрому (методичні рекомендації) (38.16/79.16) // МОЗ, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, Київ, 2016. – 38 с. 6. Takahashi M, Ohara T, Yamataka H, Shimada A, Nakah T, Makoto Y. The oral-to-intravenous equianalgesic ratio of morphine based on plasma concentrations of morphine and metabolites in advanced cancer patients receiving chronic morphine treatment. Palliat Med 2003; 17(8): 673-8.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
www.acino.ua

«Життя — біль»: як допомогти паліативним пацієнтам позбутися больового синдрому?

Продовження. Початок на стор. .

Оксикодон – напівсинтетичний препарат, похідне алкалоїду тебаїну. Застосовується переважно перорально та ректально, рідше – парентерально, інтраназально. Синтезований у Німеччині в 1916 р. Механізм дії: стимулює μ -, κ -, σ -підвиди опіатних рецепторів, блокує міжнейронну передачу больових імпульсів у різних відділах центральної нервової системи, включно з корою головного мозку та спинним мозком. Характеризується невеликою частотою конкурентних взаємодій з іншими ліками. Тривалість знеболювальної дії – 12 год.

Долоніка (Acino) – оксикодон із повільним вивільненням, що забезпечує тривале й рівномірне надходження в кров активної речовини, 24-годинний контроль симптомів за хворювання, оптимальну абсорбцію, рівномірне насичення рецепторів, збільшення біодоступності, покращення профілю безпеки, підвищення комплаєнсу.

Долоніка характеризується меншим ризиком побічних ефектів порівняно з іншими ОпА: ймовірність появи інфекційних ускладнень, нудоти, блювання нижча, ніж така при використанні морфіну.

Переваги препарату Долоніка:

- пролонгована дія (ефект протягом 12 год);
- застосування 2 р/день;
- ефективна корекція ХБ і можливість тривалого прийому;
- широкий вибір форм, персоналізований підбір дози (10/20/40/80 мг).

Рекомендації щодо дозування препарату Долоніка наведено в таблиці 1.

Г.В. Зайченко описала ключові особливості препарату Долоніка.

- Таблетки не можна дробити або жувати через ризик швидкого вивільнення активної речовини, проте допускається їх поділ по розділювальній смужці.

- Метаболізується в печінці за участю системи цитохрому P450 – у нороксикодон (під впливом CYP3A4) й оксиморфон (під впливом CYP2D6).

- Біодоступність у разі перорального прийому – 75%, що майже вдвічі перевищує таку морфіну.

- Роль метаболітів у фармакодинамічних ефектах незначна.

- Оксикодон і його метаболіти виводяться із сечею та калом.

- Проникає крізь плацентарний бар'єр, виявляється в грудному молоці.

- Період напіввиведення форми пролонгованої дії становить 4-5 год.

При порівнянні ОпА орієнтуються на активність морфіну, яка прийнята за 1. Для оксикодону відповідний коефіцієнт становить 1,5 (тобто його знеболювальний ефект у 1,5 раза потужніший за такий морфіну), для бупренорфіну – 40, а для фентанілу – 80-100.

Фентаніл (традиційна форма) був синтезований у 1959 р. Застосовується з метою знеболення під час оперативних втручань. Взаємодіє переважно з μ -опіоїдними рецепторами. Низька молекулярна маса, висока ліпофільність, відсутність біотрансформації у шкірі дають змогу використовувати фентаніл у вигляді ТТС. У разі внутрішньовенного введення починає діяти через 15 с. Основний недолік фентанілу – короткочасність дії.

Таблиця 1. Дозування препарату Долоніка	
Профіль пацієнта до лікування оксикодоном	Рекомендована доза
Пацієнти, що не отримували ОпА	10 мг що 12 год (5 мг що 12 год для пацієнтів із нахексією, літнього віку, з порушенням функції печінки або нирок помірної тяжкості)
Пацієнти, що отримували ОпА	Для корекції болю: • не пов'язаного зі злоякісними пухлинами – 40 мг на добу; • пов'язаного зі злоякісними пухлинами – 80-120 мг на добу Перехід з інших опіатів: • 10 мг оксикодону зрівняти приблизно з 20 мг морфіну сульфату (якщо застосовуються форми пролонгованої дії); • починати прийом оксикодону після переходу з інших ОпА рекомендовано з 50-75% розрахованої дози оксикодону; • в разі потреби добову дозу оксикодону дозволяється підвищувати на 25-50% що 1-2 дні

Фентаніл представлений у вигляді декількох лікарських форм (табл. 2).

«ТТС фентанілу – оптимальні для тривалого контролю болю. Їх знеболювальний ефект триває 72 год. Показані пацієнтам зі стабільною потребою в опіоїдах, є терапією вибору у хворих із порушенням ковтання, обструкцією шлунково-кишкового тракту, поганою переносимістю морфіну або низьким комплаєнсом до пероральної терапії. Також можуть використовуватися за вираженої патології нирок. Наркогенний потенціал ТТС фентанілу нижчий, аніж інших опіатів. На відміну від традиційного «короткоживучого» фентанілу, доступний в Україні інноваційний фентаніл Фентавера (Acino) у вигляді пластиру ефективно усуває біль приблизно на 3 дні», – уточнила Г.В. Зайченко.

Фентавера належить до 3-го покоління ТТС, найбільш технологічно просунутих (рис. 3).

Переваги ТТС Фентавера:

- Ефективний, неінвазивний і зручний метод знеболення на період до 3 днів.

- Придатна для використання особами без медичної підготовки.

- Стабільний контроль болю, немає «стелі» аналгетичної дози.

- Ризик побічних ефектів (нудоти, блювання, закреп, сонливості, затримки сечі) на 30-60% нижчий порівняно з аналогічним показником для пероральних форм морфіну.

- Зручна для індивідуального дозування.

Фентаніл метаболізується за допомогою CYP3A4. Одночасне застосування з інгібіторами цього ферменту (флуконазол, вориконазол, циметидин, еритромицин, кларитромицин, грейпфрутовий сік) збільшує плазмову концентрацію фентанілу й ризик передозування; з індукторами CYP3A4 (карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, звиробій, рифампіцин) – знижує плазмову концентрацію й активність фентанілу.

Оптимальні зони для фіксації ТТС Фентавера – тулуб або верхні відділи руки (грудна клітка, плече, спина). 1-ша аплікація ТТС (пластиру) демонструє аналгетичний ефект через 12-18 год. Під час використання першої дози можливі проривний біль, що потребує терапії ОпА короткої дії протягом 2-3-го дня застосування пластиру. Потім дозу ТТС фентанілу можна збільшити з урахуванням потрібної додаткової щоденної кількості ОпА короткої дії. Корегування дози проводять із кроком 12 або 25 мкг/год відповідно до додаткової добової потреби в ОпА короткої дії. Корекція дози допускається тільки через 72 год після нанесення першого пластиру.

«Нові лікарські форми ОпА – Долоніка та Фентавера – мають оптимальний профіль ефективності/переносимості щодо усунення БС у паліативних пацієнтів і відчутно покращують якість їхнього життя», – резюмувала Г.В. Зайченко.

Біль, тривога, інсомнія: життя в патологічному трикутнику

Професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Олена Олександрівна Хаустова приділила увагу в доповіді коморбідності БС і тривоги, інсомнії, депресії в умовах війни; зупинилася на можливостях їх немедикаментозної та фармакотерапевтичної корекції.

Мембрана + матрикс з активним фармацевтичним інгредієнтом у вигляді крапель

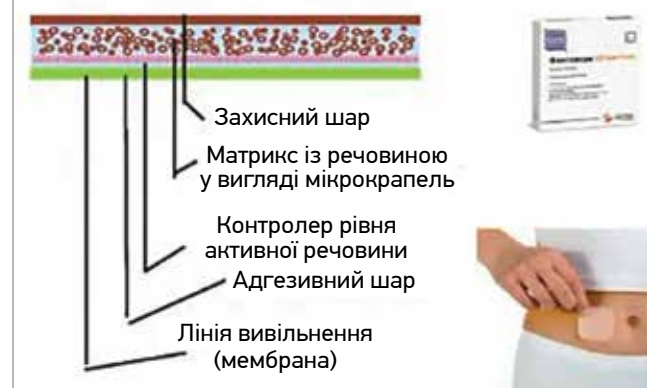


Рис. 3. Принцип дії ТТС Фентавера

Таблиця 2. Лікарські форми фентанілу				
	Форма випуску			
	Трансдермальна	Трансмукозальна	Інтраназальна	Парентеральна
Дозування	Що 3 доби	100-200 мкг що 2-4 год	100-200 мкг що 2-4 год	25-100 мкг що 30-60 хв. Внутрішньовенно або як контрольована пацієнтом аналгезія
Застосування	Довготривалий контроль болю при хронічному БС	Знеболення в дорослих пацієнтів, толерантних до ОпА, або в дітей за потреби підтримки пацієнта притомним		Іноді використовується для процедурної седативації



Як повідомила спікерка, в сучасних війнах найбільше страждають цивільні особи – від фізичних (побиття, страта, сексуальне насильство й ін.); психологічних (погрози, допити, звинувачення, викрадення, імітація страти, перебування без комунікацій, приниження, позбавлення волі); соціальних (знищення майна, втеча/міграція, розрив зв'язків у спільнотах, сім'ях) і екологічних (знищення інфраструктури, тактика випаленої землі, непридатне для життя середовище) тортури. Наразі українці перебувають в умовах гострої стресової реакції при травматичних повторювальних ситуаціях, що супроводжуються інсомнією, тривогою, болем. У багатьох спостерігається стійка соматизація, зокрема атипичний біль різної локалізації, тривалість якого перевищує 6 міс і суттєво погіршує якість життя.

Вплив емоційної складової на біль надзвичайно важливий. У дослідженні за участю людей, які пережили війну в Північному Косово, встановлено, що найпотужніший предиктор болю – гнів; із цієї емоцією асоціювалися больові відчуття, локалізовані в зоні голови, грудей, живота (Shr-Jie W. et al., 2012). Гнів, ненависть, комплекс неповноцінності посилюють відчуття болю. Люди, які страждають від інтенсивного болю та/або болю з локалізацією в ділянці шиї, плечей, верхніх кінцівок, частіше змінюють або припиняють роботу/навчання через депресію чи травму. За наявності в пацієнта нестерпного болю та гніву підвищується ризик інсомнії й суїцидальних думок.

Гострий біль часто трансформується в ХБ; ХБ може поєднуватися з тривогою, депресією, порушеннями сну, зниженням когнітивних функцій, ізоляцією / соціальним відчуженням, проблемами в стосунках, зловживанням психоактивними речовинами, почуттям зневіри, нікчемності, безпорадності (рис. 4).

Відповідно до уявлень сучасної психосоматики існує двобічний шлях розвитку від запалення й болю до тривоги та депресії.

«Біль – це завжди особистий досвід, різні пацієнти по-різному його відчують, сприймають і проживають», – поділилася спостереженнями О.О. Хаустова. – Виділяють три основні варіанти болю: НцБ, НпБ, ноципластичний (цей термін було запроваджено у 2018 р. як заміну визначенням «психогенний», «дисфункціональний»), а також змішаний біль. Нова концепція хронічного первинного болю відображена в Міжнародній класифікації хвороб 11-го перегляду: захворювання або тривалі умови, пов'язані

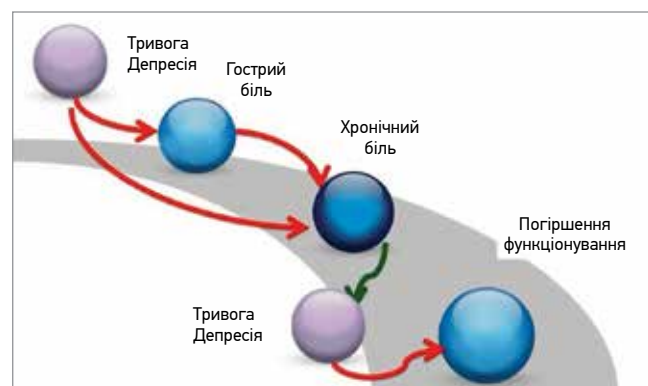


Рис. 4. Трансформація гострого болю в хронічний

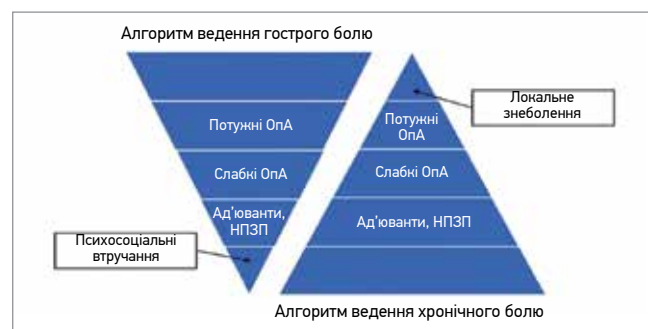


Рис. 5. Мультидисциплінарний підхід до корекції ХБ

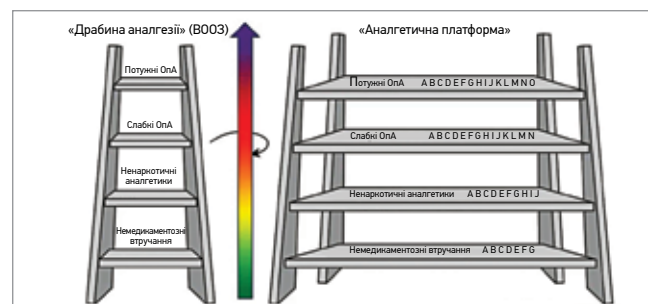


Рис. 6. Концепція менеджменту ХБ «від драбини до платформи»

Примітки: А – лікувальна фізкультура та фізіотерапія; В – інтеграція розуму й тіла (наприклад, йога, медитація, релігійна підтримка); С – гіпноз і релаксація; D – акупунктура; Е – хіропрактика; F – зовнішня терапія (лосьйони та ін.); G – інші опції комплементарної й альтернативної медицини (тай-чи тощо); H – міорелаксанти (наприклад, циклобензаприн, баклофен, дантролен); I – ін'єкційні засоби (стероїди, місцеві анестетики); J – міжособистісне підкріплення (група підтримки); K – протисудомні засоби (габепентин, прегабалін, ламотриджин); L – антидепресанти; M – сполуки, що демонструють синергічну дію з ОпА (наприклад, канабіноїди); N – когнітивна поведінкова терапія та психологічне консультування; O – хірургічні та нейрохірургічні процедури.

з ХБ, слід визнати самостійно, навіть якщо чіткого розуміння основної етіології чи патофізіології відсутнє. Це свідомий відхід від практики позначення незрозумілого болю «психічним розладом із соматичними симптомами».

У квітні 2021 р. з'явилася настанова Національного інституту здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) щодо лікування хронічного первинного та вторинного болю. У ній як ХБ визначено той, що триває понад 3 міс; як хронічний первинний біль – ХБ у ≥ 1 анатомічних зонах, що характеризується значним емоційним переживанням (тривога, гнів, фрустрація, пригнічений настрій) або функціональним порушенням (вплив на повсякденну діяльність і зменшення участі в соціальних ролях). Також у NICE розмежовано ноципластичний біль як первинний (без чіткого основного стану й непропорційний будь-якій видимій травмі чи захворюванню) та НпБ як вторинний (спричинений основним захворюванням).

Доповідка описала декілька моделей менеджменту ХБ.

• Біопсихосоціальна, відповідно до якої терапія має бути мультимодальною й мультидисциплінарною, із залученням трьох лікарів-кураторів (а якщо серед них немає психіатра, то до команди мають входити лікарі двох медичних спеціальностей і клінічний психолог), активними психосоціальними втручаннями (рис. 5).

• «Від драбини до платформи» (Leung L., 2012; рис. 6).

• 8-рівнева міжпрофесійна система лікування ХБ, розроблена в Ottawa Hospital (Bell et al., 2020).

• Шотландська модель менеджменту ХБ.

«Ефективність терапії ХБ підвищують інформування й залучення пацієнта в процес лікування, когнітивна поведінкова терапія, формування у хворого відчуття контролю над болем. Лікар не завжди може гарантувати пацієнту ліквідацію болю, тому одне із завдань – навчити його жити з болем, корегувати негативні думки про ХБ, зменшити страх, депресивні прояви», – підкреслила спікерка.

Вибір фармакотерапії залежить насамперед від варіанта болю.

• Антиконвульсанти: НцБ, Нп Б.

• Антидепресанти: НцБ, НпБ, ноципластичний біль.

• Знеболювальні локальні ін'єкції: НцБ, Нп Б.

• Поведінкові стратегії: НцБ, НпБ, ноципластичний біль.

• Нейромодуляція: НцБ, Нп Б.

• НПЗП: Нц Б.

• Опіоїди: НцБ, Нп Б.

• Фізичні вправи: НцБ, ноципластичний біль.

Важливе місце в лікуванні НпБ (діабетична нейропатія, постгерпетична невралгія тощо) посідають габепентиноїди (габепентин, прегабалін). В Україні представлений препарат прегабаліну Неогабін (Acino), який успішно застосовується в лікуванні Нп Б. Початкова доза становить 75 мг 2 р/добу, через 3-7 днів її можна збільшити до 300 мг/добу, через 7 днів – до максимальної, а саме 600 мг/добу.

У пацієнтів із поєднанням НпБ та тривоги/інсомнії прегабалін достовірно знижував рівень тривоги й покращував сон (Siddall P.J. et al., 2006; Meyer-Rosberg K. et al., 2001), зменшував потребу в снодійних. Ефективні добові дози – 300-600 мг. У таких пацієнтів прегабалін є препаратом вибору.

Якщо ж НпБ поєднується з депресією, доповідка порадила застосовувати дулоксетин (Дулоксин, Acino). Серед показань до використання дулоксетину – діабетичний периферичний Нп Б.

Доведено, що дулоксетин 120 мг/добу зіставний за ефективністю з комбінацією дулоксетин 60 мг + прегабалін 300 мг/добу та прегабаліном 600 мг/добу (Tesfaye S. et al., 2013). Проте в разі болю, що давить, або НцБ краще працює комбінація дулоксетин 60 мг + прегабалін 300 мг/добу.

При порастезії/дизестезії в разі неефективності дулоксетину 60 мг доцільніше збільшувати його дозу до 120 мг/добу, ніж додавати прегабалін. За наявності ХБ і неефективності прегабаліну 300 мг як стартової терапії краще додати дулоксетин 60 мг, а не підвищувати дозу прегабаліну.

Найдієвішим наступним кроком лікування після стартової терапії виявилася саме комбінація дулоксетин 60 мг/добу + прегабалін 300 мг/добу.

«Терапія першої лінії в разі нейропластичного болю – антидепресанти (дулоксетин, флуоксетин, пароксетин, есциталопрам, сертралін або амітриптилін), навіть якщо діагноз депресії не встановлено», – повідомила О.О. Хаустова.

Ключовий меседж, який прозвучав у кожній із доповідей, полягає в такому: адекватне знеболення відповідно до наявних рекомендацій із використанням інноваційних ТТС (зокрема, препаратів Фентавера й Долоніка), вдалих підбір ад'ювантної терапії, призначення адекватних доз ОпА – пріоритетне завдання для лікаря та чи не єдина можливість гідного життєвого фіналу для паліативних пацієнтів.

Матеріали онлайн-дискусії PRO palliative доступні за посиланням: <https://pan.ac/palliative2022rec>

Підготувала **Олександра Марченко**

UA-NEOG-PUB-012023-071



acino

Обери шлях
ЯСКРАВОГО
ЖИТТЯ



ДУЛОКСИН®
дулоксетин

- ◆ Доведена ефективність при депресії, тривожному розладі та нейропатичному болю¹⁻³
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному дулоксетину⁴
- ◆ Зручність прийому – 1 раз на добу³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДУЛОКСИН®
Склад: 1 капсула містить 33,7 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 30 мг, або 67,4 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 60 мг; **Лікарська форма.** Капсули кишковорозчинні тверді.
Фармакотерапевтична група. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X21.
Фармакологічні властивості. Дулоксетин – це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну. Він значною мірою інгібує захоплення серотоніну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними та адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, як наслідок, посиленням серотонінергічної і норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі (ЦНС). Дулоксетин також чинить безпосередню дію, що, ймовірно, є результатом уповільнення передачі болючих імпульсів у ЦНС.
Показання. Лікування великих депресивних розладів. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованих тривожних розладів.
Протипоказання. Підвищеною чутливістю до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування дулоксетину з неселективними, незворотноими інгібіторами моноаміноксидаз (ІМАО) протипоказане. Захворювання печінки, які можуть спричинити печінкову недостатність. Дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з флуоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2), оскільки комбінація призводить до підвищення концентрації дулоксетину в плазмі крові. Також протипоказано застосування дулоксетину пацієнтам із неkontrolьованою артеріальною гіпертензією, оскільки це може призвести до потенційного ризику гіпертонічного кризу.
Побічні реакції. Зниження апетиту, безсоння, збудження, зниження лібідо, тривожність, анорексія, незвичні сновидіння; головний біль, сонливість; запаморочення, летаргія, тремор, парестезія; розпливчасте зображення; дзвін у вухах; підвищене серцебиття; підвищення артеріального тиску; припливи жару; позичання, нудота, сухість у роті; запор, діарея, біль у животі; блювання, диспепсія, метеоризм; підвищене потовиділення; висипання; кістково-м'язовий біль, м'язовий спазм; дизурія, часте сечовипускання, полікіурія; еректильна дисфункція, порушення еякуляції, затримка еякуляції; падіння, втома; зниження маси тіла (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування).
Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Лабораторіюс Нормон, С.А./Laboratorios Normon, S.A. Наказ МОЗ України 02.10.2019 №2004. Р. п. №UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. Наказ МОЗ України 23.04.2020 №945.

1. EPNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. 2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. ДЕПРЕСІЯ (Наказ МОЗ України від 25 грудня 2014 року № 1003). 3. Інструкція для медичного застосування препарату Дулоксин. Р. П. МОЗ України: №UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. Наказ МОЗ України від 02.10.2019 №2004. 4. Bioequivalence Study Number – N-DUL-12-180, Clin report March, 2013.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
www.acino.ua