



# Современные аспекты лечения акне

В связи с распространенностью, частой хронизацией процесса и снижением качества жизни пациентов особую медицинскую значимость имеют заболевания, сопровождающиеся развитием патологического процесса в коже. Рассмотрению современных аспектов успешного лечения акне был посвящен симпозиум компании «ЯДРАН», состоявшийся в рамках XXII Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов (Москва, 21 сентября 2022 г.).



Профессор, д.м.н.  
О.Ю. Олисова

## Новые возможности терапии акне

Акне – андрогензависимое заболевание с хорошо изученным патогенезом. Выделяют четыре основных звена патогенеза данного дерматоза: высвобождение медиаторов воспаления, избыточный фолликулярный кератоз, увеличение продукции кожного сала, пролиферация (размножение) *Cutibacterium acnes*<sup>2</sup>. Воспаление считается одним из ключевых компонентов патогенеза акне.

Акне – одно из наиболее распространенных заболеваний кожи. В мире распространенность акне достигает 9%. Пик заболеваемости приходится на подростковый возраст. По данным, представленным членом-корреспондентом РАН, профессором, д.м.н., заведующей кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Ольгой Юрьевной ОЛИСОВОЙ, акне встречается у 85% подростков, у 30–50% из них заболевание приобретает хронический характер с формированием поздних акне (*acne tarda*). У 40% больных акне наблюдается формирование рубцов<sup>1</sup>. Наличие воспалительных проявлений акне, а также косметические дефекты, остающиеся после разрешения воспалительных элементов, способствуют существенному снижению качества жизни пациентов.

К факторам вирулентности *S. acnes* относятся: способность бактерии к адгезии к эпителию волосяного фолликула (ВФ); выработка белков фибронектина и липогликана, которые, в свою очередь, способствуют прилипанию бактерии к эпителию ВФ; способность образовывать биопленку (конгломерат микроорганизмов в полости ВФ, погруженных в выделяемый ими внеклеточный матрикс), что является защитой от антибиотиков; способность активировать Toll-подобные рецепторы (TLR2/TLR-4) на кератиноцитах, что приводит к активации путей MAPK и NF-kb с последующим продуцированием кератиноцитами интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), матриксных металлопротеиназ; способность штаммов *S. acnes*, связанных с вульгарными угрями, произво-

дить больше порфирина, который генерирует активные формы кислорода (АФК) и может вызвать воспаление в кератиноцитах.

Терапия акне остается одной из сложных проблем современной дерматологии. Особого внимания заслуживает препарат Зеркалин Интенсив, выпускаемый в форме геля для наружного применения. Действующим веществом препарата является фиксированная комбинация бензоила пероксида 5% с клиндамицином 1%. Согласно европейским клиническим рекомендациям по лечению акне (European Academy of Dermatology and Venereology – EADV 2016), комбинация бензоила пероксида (БПО) и клиндамицина имеет максимально высокий уровень профессиональных рекомендаций при акне легкой и средней степени тяжести.

Благодаря своему составу Зеркалин Интенсив обладает двойным механизмом действия: клиндамицин 1% оказывает антибактериальное, противовоспалительное действие и антикомедогенный эффект, бензоила пероксид 5% – кератолитическое действие и антибактериальный эффект. Кроме того, бензоила пероксид снижает риск развития устойчивости к антибиотикам, что особенно важно в связи с ростом антибиотикорезистентно-

<sup>1</sup> Vos T, Flaxman A.D., Naghavi M., et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2163–2196.

<sup>2</sup> Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60 (5): 1–50.



## Симпозиум компании «ЯДРАН»

сти и доказанной связью между резистентностью *S. acne* к соответствующему антибиотику и плохим исходом терапии. Бензоила пероксид обладает специфическим бактерицидным механизмом действия, образуя активные формы кислорода, которые препятствуют появлению резистентных к клиндамицину микроорганизмов. Включение бензоила пероксида в состав комбинированного препарата, содержащего 1% клиндамицина и 5% бензоила пероксида, снизило количество резистентных к клиндамицину организмов *S. acne*. Таким образом, фиксированная комбинация БПО с клиндамицином способствует не только увеличению терапевтической эффективности препарата Зеркалин Интенсив, но и снижению риска развития бактериальной резистентности. Накоплена солидная доказательная база эффективности применения БПО с клиндамицином в лечении больных акне<sup>3-7</sup>. В многоцентровом рандомизированном проспективном 12-недельном исследовании оценивали эффективность наружной терапии комбинацией «БПО 5% + клиндамицин 1%» по сравнению с монотерапией адапаленом 0,1% у пациентов с акне<sup>5</sup>. В исследовании были включены 69 пациентов с акне легкой и средней степени тяжести, которые были разделены на две группы терапии. 31 пациенту первой группы была назначена терапия гелем БПО 5% с клиндамицином 1%, 38 пациентам второй группы – гелем адапален 0,1%.

Было показано преимущество применения фиксированной комбинации «БПО 5% + клиндамицин 1%» (Зеркалин Интенсив) в терапии акне легкой и средней степени тяжести. Уже после двух недель лечения наблюдалось более быстрое уменьшение числа воспалительных элементов в первой группе по сравнению со второй: с 31,6 до 9,3 и с 26,6 до 14,8 соответственно. Через 12 недель лечения у пациентов первой группы на фоне применения фиксированной комбинации БПО с клиндамицином удалось достичь практически чистой кожи (3,2 воспалительных элемента) по сравнению с пациентами второй группы, применявшими гель адапален (9,7 воспалительных элемента).

В другом исследовании оценивали эффективность и безопасность комбинации БПО с клиндамицином (Зеркалин Интенсив) по сравнению с комбинацией БПО с адапаленом<sup>6</sup>. Было показано, что обе комбинации имеют схожую эффективность, однако при применении комбинации БПО с клиндамицином достигается лучший результат терапии в более короткое время с лучшим профилем переносимости.

Таким образом, Зеркалин Интенсив представляет собой наиболее эффективную комбинацию компонентов. Использование комбинации «БПО + клиндамицин» способствует более высокой эффективности в сравнении с однокомпонентными препаратами; снижается риск появления как воспалительных, так и невоспалительных элементов сыпи уже

со второй недели применения; отмечен сопоставимый с комбинацией «адапален + бензоила пероксид» эффект, который был достигнут в более короткое время<sup>3,5,6</sup>. Важно, что в первые недели лечения достигнута высокая удовлетворенность пациентов благодаря заметному эффекту терапии гелем Зеркалин Интенсив, что способствует приверженности назначенной терапии этим препаратом. Зеркалин Интенсив лучше переносится в сравнении с другими комбинированными препаратами для терапии акне<sup>6,7</sup>. Лучший профиль переносимости фиксированной комбинации «БПО + клиндамицин», в свою очередь, обеспечивает высокую приверженность пациентов назначенному лечению и, соответственно, его эффективность.

Благодаря хорошему профилю безопасности Зеркалин Интенсив рекомендован к применению для лечения воспалительных акне у женщин, планирующих беременность. Важно, что Зеркалин Интенсив может применяться при терапии *acne tarda* у женщин после 24 лет.

Благоприятное воздействие на переносимость препарата Зеркалин Интенсив оказывают входящие в его состав дополнительные компоненты глицерол (хумиктант) и диметикон (силиконовый полимер), которые способствуют повышению увлажнения кожи, защите кожи от сухости и раздражения. В завершение выступления профессор О.Ю. Олисова перечислила основные преимущества геля Зеркалин Интенсив:

<sup>3</sup> Leyden J.J., Hickman J.G., Jarratt M.T., et al. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product. *J. Cutan. Med. Surg.* 2001; 51 (1): 37–42.

<sup>4</sup> Jackson J.M., Fu J.J., Almekinder J.L. A randomized, investigator-blinded trial to assess the antimicrobial efficacy of a benzoyl peroxide 5%/clindamycin phosphate 1% gel compared with a clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris. *J. Drugs Dermatol.* 2010; 9 (2): 131–136.

<sup>5</sup> Ko H.C., Song M., Seo S.H., et al. Prospective, open-label, comparative study of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel with adapalene 0.1% gel in Asian acne patients: efficacy and tolerability. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23 (3): 245–250.

<sup>6</sup> Zouboulis C.C., Fischer T.C., Wohlrab J., et al. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis.* 2009; 84: 223–229.

<sup>7</sup> Green L., Cirigliano M., Gwazdauskas J.A., Gonzalez P. The tolerability profile of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel vs. adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel for facial acne: results of two randomized, single-blind, split-face studies. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2012; 5 (5): 16–24.



- современный комбинированный препарат для местной терапии акне;
- уменьшает риск развития бактериальной резистентности;
- подтвержденная эффективность уже на второй неделе применения;
- рекомендован для терапии легких и средних форм акне, особенно с преобладанием воспалительных элементов сыпи;
- хороший профиль переносимости;
- имеет в своем составе дополнительные компоненты для увлажнения кожи;
- европейское качество, сертификат производства по стандартам GMP.

Зеркалин Интенсив (25 мг) применяется один раз в сутки. Гель

наносится тонким слоем на всю пораженную область сухой и чистой кожи. Средний курс лечения составляет от двух до пяти недель, одной упаковки препарата хватает на 1–1,5 месяца применения. Препарат Зеркалин Интенсив отпускается по рецепту и разрешен к применению с 12 лет.



Профессор, д.м.н.  
Е.А. Аравийская

По словам д.м.н., профессора кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова Елены Александровны АРАВИЙСКОЙ, за более чем 30-летний опыт изучения изотретиноина получено много интересных данных, свидетельствующих об эффективности препарата в терапии разных форм акне.

На сегодняшний день изотретиноин включен в современные отечественные и международные рекомендации в качестве препарата первой линии терапии тяжелых и резистентных форм акне. Так, например, в рекомендациях Американской академии дерматовенерологии по лечению акне (American Academy of Dermatology, AAD) (2015) показанием для назначения системной терапии изотретиноином

### Терапия изотретиноином: современные тренды

являются тяжелые и среднетяжелые акне при резистентности к терапии и склонности к рубцеванию. В европейских рекомендациях (European Academy of Dermatology and Venereology, EADV) (2016) изотретиноин показан при лечении папулопустулезных, умеренных узловатых акне, тяжелых узловатых и конглобатных акне. Аналогичные принципы терапии представлены в российских клинических рекомендациях терапии акне.

По-прежнему актуальной остается проблема выбора оптимальной дозы изотретиноина. В международных рекомендациях назначаемая доза изотретиноина в среднем составляет 0,3–0,5 мг на кг массы тела. В российских рекомендациях указано, что для лечения узловатых акне умеренной и тяжелой степени тяжести, конглобатных акне среднетяжелой и тяжелой форм изотретиноин назначается в дозе 0,5 мг на кг массы тела перорально, при этом кумулятивная доза находится в диапазоне от 120 до 150 мг/кг. Длительность лечения зависит от тяжести процесса и переносимости препарата.

По мнению профессора Е.А. Аравийской, имеет право на существование рекомендация международного консенсуса экспертов, согласно которой следует продол-

жать лечение в течение еще одного месяца после полного очищения кожи.

Длительность ремиссии зависит от курсовой дозы изотретиноина. Кумулятивная доза должна составлять не менее 120 мг/кг, поскольку при курсовой дозе меньше 120 мг/кг высока вероятность рецидива заболевания. Установлено, что дозозависимое плато терапевтического эффекта находится в диапазоне 120–150 мг/кг<sup>8</sup>.

Активно обсуждается нижний возрастной порог начала терапии изотретиноином при акне в подростковом возрасте. Согласно европейским рекомендациям (2016), не исключена возможность обязательного назначения изотретиноина у детей младше 12 лет. Однако важно учитывать, что акне в предпубертативном возрасте – первый признак гиперандрогении. Статистика указывает на то, что в последние десятилетия существенно снизился средний возраст пациентов с акне именно вследствие истинного преждевременного полового созревания<sup>9</sup>.

Использование сниженных суточных доз изотретиноина при тяжелом течении акне с целью уменьшения риска побочных явлений способствует снижению эффективности лечения и является фактором риска возникновения реци-

<sup>8</sup> Nast A., Dréno B., Bettoli V., et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2016; 30 (8): 1261–1268.

<sup>9</sup> Goldberg J.L., Dabade T.S., Davis S.A., et al. Changing age of acne vulgaris visits another sign of earlier puberty? Pediatr. Dermatol. 2011; 28: 645–648.



## Симпозиум компании «ЯДРАН»

дива. Таким пациентам необходим более продолжительный курс фармакотерапии, чем при использовании стандартных схем<sup>10</sup>.

Установлено, что полимер гликокаликса может изменять клиническое проявление акне, и это оправдывает применение длительных курсов изотретиноина. Терапевтический эффект изотретиноина в виде редукции биопленки *S. acnes* возникает при длительном применении<sup>11</sup>.

Тем не менее в европейском руководстве с низким уровнем рекомендательной силы включена возможность применения изотретиноина в качестве поддерживающей терапии. В рекомендациях указано, что системный изотретиноин в низких дозах может рассматриваться в качестве поддерживающей терапии взрослых пациентов с тяжелыми папулопустулезными и умеренными узловатыми акне<sup>12</sup>.

Определены предикторы низкой эффективности изотретиноина, которые включают: наследственный фактор, большое количество ретенционных высыпаний, вовлечение туловища, возраст младше 14 лет и старше 25 лет, гипергликемическую диету и признаки гиперандрогении у женщин, высокий индекс массы тела, курение<sup>13</sup>.

Важным аспектом практического применения системного изотретиноина является необходимость приема лекарственного препарата совместно с богатой жирами пищей с целью улучшения биодоступности. В этой связи непоследовательные пищевые при-

страстия во время курса терапии системными ретиноидами могут привести к вариациям уровней изотретиноина в плазме и негативно сказаться на результатах лечения<sup>14</sup>.

Была предпринята попытка создания микронизированной версии оригинального изотретиноина, но достигнуть с ее помощью стабильной субоптимальной концентрации в плазме не удалось.

Существенно повысить биодоступность изотретиноина удалось в результате применения инновационной запатентованной технологии Lidose (Laboratoires SMB S.A., Бельгия), суть которой заключается в инкапсуляции липофильных лекарств совместно с липидными агентами, что создает оптимальные условия для их абсорбции. Эта технология позволяет сочетать твердую оболочку препарата с показателями усвояемости жидкой формы.

Повышение биодоступности за счет увеличения доли растворенной части изотретиноина в препарате Акнекутан, изготовленном по технологии Lidose, способствует уменьшению разовой и курсовой дозы препарата на 20% при сохранении терапевтического эффекта, что потенциально снижает риск развития побочных эффектов. Акнекутан выпускается в капсулах 8 и 16 мг. Сравнительные фармакологические исследования продемонстрировали, что 8 мг Акнекутана эквивалентны 10 мг обычного изотретиноина, а 16 мг – 20 мг обычного изотретиноина.

Результаты исследований изотретиноина, произведенного по технологии Lidose, обосновали его одобрение регуляторными органами во многих странах, в том числе Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Минздравом Канады.

В России также накоплен большой опыт применения Акнекутана. Общее количество пролеченных больных составило более 1000, клиническое выздоровление регистрировалось в 91–100% случаев, количество нежелательных явлений (хейлит, сухость кожи) было сопоставимо со стандартным изотретиноином.

По данным систематического обзора, более 50% НЯ при применении изотретиноина ассоциированы с ксерозом<sup>15</sup>. Пути улучшения переносимости системной терапии и профилактики выраженности возможных побочных эффектов заключаются в применении дерматокосметики, в том числе увлажняющих средств<sup>11, 16</sup>.

В связи с этим представляет интерес дерматокосметическое средство с эктоином – крем Перфектоин. Входящий в его состав эктоин образует прочные связи с молекулами воды, в итоге эктоин-гидрокомплекс создает на поверхности клетки «водный щит». Дерматологическое средство с эктоином благодаря инновационной формуле удерживает воду, препятствует воздействию раздражителей и аллергенов, снижает воспаление и уменьшает зуд.

<sup>10</sup> Tan J., Humphrey S., Vender R., et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171: 1508–1516.

<sup>11</sup> Shaheen B., Gonzales M. Acne sans P. acnes. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27: 1–10.

<sup>12</sup> Nest A., Dréno B., Bettoli V., et al. European evidence-based (s3) guideline for treatment of acne. *JEAVD.* 2016; 30 (8): 1261–1268.

<sup>13</sup> Tan J., Knezevic S., Boyal S., et al. Evaluation of evidence for acne remission with oral isotretinoin cumulative dosing of 120–150 mg/kg. *J. Cutan. Med. Surg.* 2016; 20: 13–20.

<sup>14</sup> Tan J., Knezevic S. Improving bioavailability with a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose). *Skin Therapy Lett.* 2013; 18 (6): 1–3.

<sup>15</sup> Vallerand I.A., Lewinson R.T., Farris M.S., et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2018; 178: 75–85.

<sup>16</sup> Layton A.M., Cunliffe W.J. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 27: 2–7.



Эффективным средством для поддерживающей терапии и коррекции провоспалительных изменений кожи у пациентов с акне считается гель Постакнетин, основными действующими веществами которого являются мукополисахарид полисульфат, пионин, экстракт лука репчатого, аллантоин и ниацинамид.

Экстракт лука репчатого оказывает противовоспалительное, фибринолитическое действие. Мукополисахариды используются для регенерации клеток кожи и способны влиять на коллаген. Ниацинамид представляет собой водорастворимую амидную форму витамина B<sub>3</sub>, уменьшает пигментацию, снижает продукцию себума, улучшает микроциркуляцию, стимулирует выработку эластина. Пионин оказывает антимикробное действие на *S. acnes*, а также обладает противогрибковой активностью. Аллантоин смягчает роговой слой, способствует отделению отмерших клеток, стимулирует регенерацию тканей, оказывает противозудное действие.

Постакнетин выпускается в форме геля, состав которого был специально разработан для быстрого и легкого впитывания в кожу. Он имеет нежирную текстуру и может быть использован в комбинации с любыми препаратами для терапии акне, а при необходимости – под макияж.

Результаты клинического теста показали хорошую эффективность геля Постакнетин в терапии постакне: 86,5% респондентов были согласны с тем, что рубцы от прыщей стали меньше, а кожа более гладкой; 95,5% – с тем, что пигментные и красные пятна от прыщей стали светлее; 79,2% респондентов не наблюдали рецидива акне на коже в местах применения геля.

Получены данные, указывающие на синергический эффект изотретиноина и антигистаминного препарата дезлоратадин в терапии акне<sup>17</sup>.

Результаты рандомизированного двойного слепого исследования показали, что сочетанное применение изотретиноина с омега-3 жирными кислотами по сравнению с монотерапией изотретиноином у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми акне сопровождалось менее выраженными побочными эффектами в виде хейлита, ксероза, сухости слизистой носа и сухости глаз<sup>18</sup>.

По словам профессора Е.А. Аравийской, постепенно расширяется спектр процедур, оптимизирующих переносимость изотретиноина. Собственный клинический опыт показывает, что применение сосудистого лазера в мягком режиме на фоне терапии изотретиноином способствует регрессу воспалительных элементов.

Публикуются первые данные об успешном использовании неабляционного фракционного лазера у пациентов, получающих системную терапию изотретиноином. Бесспорно, эффективность системной терапии акне во многом зависит от комплаентности пациентов, особенно подросткового возраста. Для обеспечения большей приверженности пациентов назначенной терапии компания

«ЯДРАН» разработала мобильное приложение «Акнекутан» для пациентов и виртуальный кабинет врача для специалистов. Такой современный мониторинг повышает приверженность, обеспечивает возможность дистанционного контроля, позволяет знакомиться с новыми научными данными, задать вопрос консультанту, рассчитать дозу, оценить соответствие набранной дозировки рекомендованному диапазону. Диапазон терапевтических возможностей изотретиноина продолжает изучаться. Определенный интерес представляют данные исследования, демонстрирующие благоприятное влияние изотретиноина на когнитивные функции подростков.

В заключение профессор Е.А. Аравийская сформулировала следующие выводы:

- накоплены сведения об эффективности и безопасности изотретиноина, изготовленного по технологии Lidose;
- показана роль дерматокосметики для профилактики и купирования ретиноидного дерматита, а также для профилактики формирования симптомокомплекса постакне;
- ряд косметологических процедур может применяться на фоне терапии изотретиноином, исследования препарата продолжаются.

## Заключение

**Т**ерапия акне остается одной из актуальных проблем современной дерматологии. Линейка препаратов компании «ЯДРАН» для местной и системной терапии акне (Зеркалин Интенсив, Акнекутан), а также дерматокосметических средств для

профилактики и купирования ретиноидного дерматита, формирования симптомокомплекса постакне (Перфэктоин, Постакнетин) существенно расширяет возможности эффективного лечения пациентов с акне с учетом их индивидуальных особенностей. ●

<sup>17</sup> Lee H.E., Chang I.K., Lee Y., et al. Effect of antihistamine as an adjuvant treatment of isotretinoin in acne: a randomized, controlled comparative study. *J. Eur. Dermatol. Venereol.* 2014; 28 (12): 1654–1660.

<sup>18</sup> Mirnezami M., Rahimi H. Is oral omega-3 effective in reducing mucocutaneous side effects of isotretinoin in patients with acne vulgaris? *Dermatol. Res. Pract.* 2018; 6974045.

# Акнекутан®

## ИЗОТРЕТИНОИН ДЛЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ С УВЕЛИЧЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

### ИЗОТРЕТИНОИН:

- международный стандарт лечения тяжелых и резистентных форм акне\*
- обеспечивает наименьшую частоту развития рецидивов\*



### ТЕХНОЛОГИЯ «LIDOSE®»:

- Увеличение биодоступности изотретиноина\*\*
- Сокращение суточной и курсовой доз\*\*
- Снижение зависимости от приема с пищей\*\*\*

ООО «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII.  
Тел.: +7 (499) 143-3371, jadran@jgl.ru.

[www.jadran.ru](http://www.jadran.ru)

\*Nast A., Dreno B., Bettoli V. et al. EuropeanDermatologyForum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. JEurAcadDermatolVenereol 2012; 26: 1: 1–29.  
\*\*Регистрационное досье на препарат «Акнекутан» от производителя СМБ Технолоджи С.А.  
\*\*\* Отчет от производителя СМБ Технолоджи С.А. по исследованию ISOPK 03.04 Version 1. 2003.  
РУ: ЛСР - 004782/09 от 16.06.2009.



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ