



Вопросы лечения заболеваний верхних дыхательных путей: актуальные подходы

В общей структуре патологии детского возраста ведущее место по-прежнему занимают болезни органов дыхания. Какое место в схеме лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей занимает Полиоксидоний? Рассмотрению данного вопроса были посвящены доклады ведущих российских экспертов, прозвучавшие в рамках IX Петербургского форума оториноларингологов России.



Профессор, д.м.н.
В.П. Вавилова

Гипертрофия аденоидов у детей

воспаления в полости носа, возникают осложнения, продолжаются частые простуды.

В когортном проспективном исследовании S.G. Byars и соавт. установлена связь отсроченного риска респираторных, аллергических и инфекционных заболеваний с удалением аденоидов и небных миндалин в детстве¹. В популяционном исследовании изучали большую когорту детей (1 189 061 ребенок), родившихся в Дании в период с 1979 по 1999 г. Исследование проводили с использованием национальных реестров до 2009 г. (период наблюдения за детьми – 10–30 лет). В частности, за указанный период 17 460 детей были подвергнуты аденоидэктомии, 11 830 – тонзиллоэктомии, 31 377 – аденотонзиллоэктомии. Аденоидэктомия и тонзиллоэктомия были определены как причины увеличения в два-три раза числа заболеваний верхних дыхательных путей. Кроме того, аденотонзиллоэктомия ассоциировалась с повышенным риском инфекционных и аллергических заболеваний. Ученые сделали вывод, что хирургическая операция – причина отсроченного риска респираторных, инфекционных и аллергических заболеваний. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что в случае принятия решения о про-

ведении тонзиллоэктомии или аденотонзиллоэктомии необходимо учитывать потенциальный отсроченный риск.

В справочнике Европейского респираторного общества (2013 г.) сказано, что у детей с хроническим тонзиллитом удаление миндалин (небных или глоточной) препятствует рецидиву тонзиллита, но не предотвращает повторное возникновение ангины².

Как показал метаанализ исследований, у детей с рецидивирующим тонзиллитом польза от адено- и тонзиллоэктомии незначительна: подобная процедура позволяет избежать лишь 0,6 эпизода боли в горле любого типа в течение первого года после операции по сравнению с хирургическим лечением. Качественных данных для определения эффектов хирургического вмешательства во втором и последующих годах после операции не получено³.

В 2012 г. профессорами В.П. Вавиловой и Т.И. Гаращенко был разработан протокол консервативного лечения заболеваний лимфоидно-глоточного кольца. Он включает элиминационную, антимикробную (местную, реже системную), противовоспалительную (топические глюкокортикостероиды (ГКС)) и противоаллергическую терапию, иммунокорректоры (Полиокси-

¹ Byars S.G., Stearns S.C., Boomsma J.J. Association of long-term risk of respiratory, allergic, and infectious diseases with removal of adenoids and tonsils in childhood // JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. 2018. Vol. 144. № 7. P. 594–603.

² ERS handbook of paediatric respiratory medicine, 2013.

³ Burton M.J., Glasziou P.P., Chong L.Y., Venekamp R.P. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 11. CD001802.



IX Петербургский форум оториноларингологов России

доний), вакцинацию и физические методы.

Почему выбор сделан в пользу препарата Полиоксидоний? Дело в том, что Полиоксидоний помимо иммуномодулирующего характеризуется детоксицирующим, антиоксидантным и умеренным противовоспалительным действием⁴. Препарат увеличивает резистентность организма к локальным и генерализованным инфекциям вирусной этиологии.

Уникальные свойства Полиоксидония позволяют значительно расширить границы его клинического применения. Препарат можно использовать в качестве профилактического средства при COVID-19. Профессор В.П. Вавилова перечислила основные факторы, способствующие этому:

- ✓ Полиоксидоний повышает экспрессию рецептора, способного распознать проникновение коронавируса в клетку, MDA5 (рецептор системы врожденного иммунитета распознает вирусные молекулы РНК), раннее распознавание позволяет сдерживать инфекцию и элиминировать ее до появления симптомов;
- ✓ стимулирует антителообразование;
- ✓ используется как адъювант в вакцине Гриппол плюс, позволяя выработать иммунный ответ на дозу антигена, в три раза меньшую, чем в других вакцинах;
- ✓ характеризуется профилактическим эффектом у пожилых пациентов и взрослых с хроническими заболеваниями, у детей с гипертрофией миндалин и часто болеющих детей (ЧБД).

Кроме того, Полиоксидоний демонстрирует защитное действие у медицинских сотрудников, работающих в «красной зоне».

Препарат Полиоксидоний был создан в 1990 г. профессором А.В. Некрасовым на базе Института иммуноло-

гии путем направленного химического синтеза. С 1996 г. препарат разрешен к применению в России, с 2004 г. – в ряде стран СНГ и Евросоюза. На основании данных 20-летнего мониторинга Полиоксидоний отнесен к препаратам с высоким профилем безопасности.

Полиоксидоний не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 цитохрома P450, поэтому совместим со многими лекарственными средствами – противовирусными, антигистаминными, цитостатическими, антибактериальными, антимикотическими, ГКС и др.

Важно, что Полиоксидоний не несет в себе чужеродной антигенной нагрузки, растительных компонентов и может применяться даже у пациентов с аллергией. Не случайно президиум Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) рекомендовал включение препарата в схемы лечения заболеваний, сопровождающихся развитием вторичных иммунодефицитных состояний. Он может назначаться без предварительного исследования иммунного статуса.

Эффективность Полиоксидония изучали в комплексном лечении детей с гистиоцитозом и лимфомой (Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва), при иерсиниозной инфекции (Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург), хроническом гингивите (Московский научно-исследовательский центр педиатрии и детской хирургии), патологии лимфоглоточного кольца (Кемеровская государственная медицинская академия, детская клиническая больница № 7).

Профессор В.П. Вавилова прокомментировала результаты собственного исследования эффективности

Полиоксидония при патологии лимфоглоточного кольца у детей⁵. Участники исследования были разделены на две группы. Первую группу составили 140 пациентов в возрасте 3–6 лет с хронической носоглоточной инфекцией, получавших Полиоксидоний интраназально в дозе 0,15 мг/кг/сут ежедневно в течение десяти дней. Во вторую группу вошли 43 школьника с хронической носоглоточной инфекцией, которым назначали симптоматическую терапию (деконгестанты, промывание носоглотки физраствором).

На фоне применения Полиоксидония отмечались активация неспецифических факторов защиты слизистых оболочек и улучшение состояния гуморального иммунитета, уменьшение размеров гипертрофированной глоточной миндалины, частоты и тяжести течения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Применение Полиоксидония способствовало нормализации микробного пейзажа носоглотки и элиминации бета-гемолитического стрептококка.

Следует отметить, что после местного применения Полиоксидония восстановление функциональной активности нейтрофилов слизистой оболочки верхних дыхательных путей (ВДП) сохраняется более двух месяцев, а повышение содержания иммуноглобулина (Ig) А – свыше 3,5 месяца.

Полиоксидоний назначают при остром фарингите, хроническом тонзиллите, фарингомикозе, отомикозе, аденоидите, остром и хроническом среднем отите⁶.

Недавно были опубликованы результаты исследования влияния Полиоксидония на противомикробную защиту слизистых оболочек при гипертрофии небных миндалин у детей и симптоматику заболевания⁷. Полиоксидоний оказывал

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний.

⁵ Тарасов Н.И., Вавилова В.П., Караульнова Т.А., Чернюк О.С. Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоглоточного кольца // Лечащий врач. 2011. № 6. С. 99–102.

⁶ Оториноларингология. Клинические рекомендации / под ред. В.Т. Пальчуна, А.И. Крюкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

⁷ Карпова Е.П., Ганковская Л.В., Возгомент О.В. и др. Гипертрофия небных миндалин – возможные подходы в лечении // Вестник оториноларингологии. 2020. Т. 85. № 3. С. 57–63.



иммуномодулирующее действие на уровень экспрессии генов антимикробных пептидов бета-дефензинов HBD1 и HBD2, способствовал снижению частоты ОРВИ на 21% и выраженности нарушения носового дыхания. Доказано, что применение Полиоксидония в комплексном лечении гипертрофии небных миндалин эффективно и безопасно. Полиоксидоний выпускается в разных формах, не имеет вкуса и запаха. Препарат в форме лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и местного применения (3и6мг) используется интраназально и сублингвально: по 1–3 капли раствора в один носовой вход или под язык ежедневно в течение десяти дней у детей с шести месяцев для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний ВДП. Полиоксидоний в таблетках 12 мг применяется у детей с трех лет: детям 3–9 лет назначают по 1/2 таблетки два раза в день в течение семи дней, детям от десяти лет и взрослым – по одной таблетке два раза в день в течение семи дней. Полиоксидоний в форме суппозиторий 6 мг назначают детям с шести лет с интоксикацией и рвотой на фоне ОРВИ, рецидивами и хронической инфекцией ежедневно. Курс – десять суппозиторий.

Полиоксидоний включен в методические рекомендации по лечению ОРВИ и гриппа в период эпидемии COVID-19.

В 2017 г. завершилось европейское многоцентровое проспективное открытое исследование безопасности Полиоксидония у 502 взрослых пациентов (18–85 лет) в рутинной практике⁸. Улучшение состояния отмечалось у 90% пациентов. Высокий профиль безопасности препарата Полиоксидоний подтвержден у всех категорий пациентов.

В настоящее время Полиоксидоний представлен на сайте FDA (Food and Drug Administration).

По словам профессора В.П. Вавиловой, Полиоксидоний занимает важное место в алгоритме подготовки и проведения вакцинации против пневмококковой инфекции детей с хроническими заболеваниями носоглотки с помощью пневмококковой конъюгированной вакцины Превенар-13. Полиоксидоний назначали пациентам по 0,15 мг/кг интраназально один раз в день за десять дней до вакцинации. Установлено, что предвакцинальная подготовка Полиоксидонием с последующей вакцинацией вакциной Превенар-13 способствует достоверному снижению частоты острых средних отитов (-85%), хронического аденоидита (-52,9%) и хронического тонзилли-

та (-92,7%) через 12 месяцев после вакцинации. В итоге назначение Полиоксидония перед иммунизацией пневмококковой конъюгированной вакциной Превенар-13 к концу года ассоциировалось с отсутствием случаев внебольничных пневмоний, уменьшением гипертрофии носоглоточной миндалины со второй до первой степени у детей с хроническими заболеваниями носоглотки.

Профессор В.П. Вавилова представила данные собственного исследования эффективности топического ГКС мометазона фууроата при сочетанной терапии с антилейкотриеновым препаратом (монтелукастом) у пациентов с аллергическим ринитом и хроническим аденоидитом. Показано, что применение мометазона фууроата в сочетании с антилейкотриеновым препаратом в течение месяца способствует уменьшению гипертрофии глоточной миндалины у 2/3 детей с хроническим аденоидитом и аллергическим ринитом.

Резюмируя сказанное, профессор В.П. Вавилова подчеркнула, что предлагаемые способы консервативного лечения позволяют ускорить развитие клинической ремиссии хронического аденоидита, достигнуть уменьшения выраженности гипертрофии глоточной и небных миндалин и в большинстве случаев избежать хирургического лечения.



Профессор, д.м.н.
О.В. Карнеева

Новые возможности повышения качества жизни часто болеющих детей

По словам Ольги Витальевны КАРНЕЕВОЙ, д.м.н., профессора, заместителя директора по учебной и научной работе Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии, ОРВИ и гриппу, доля которых в структуре всех инфекционных заболеваний достигает 95%, представляют серьезную опасность для здоровья, особенно у детей, из-за высокого

риска развития осложнений в любые сроки от начала заболевания⁹. На фоне часто возникающих острых респираторных инфекций (ОРИ) нарушается морфофункциональное состояние растущего организма и создаются условия для раннего развития хронической патологии.

Следует отметить, что в каждой возрастной группе имеются дети, отличающиеся от сверстников

⁸ Pružinec P., Chirun N., Sveikata A. The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia // Immunotherapy. 2018. Vol. 10. № 2. P. 131–137.

⁹ Williams B.G., Gouws E., Boschi-Pinto C. et al. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections // Lancet Infect. Dis. 2002. Vol. 2. № 1. P. 25–32.



IX Петербургский форум оториноларингологов России

более высоким уровнем респираторной заболеваемости. Речь идет о ЧБД. По данным Всемирной организации здравоохранения, группе ЧБД составляют дети, которые болеют до 18 раз в год.

Высокий уровень заболеваемости респираторными инфекциями у детей дошкольного возраста обусловлен рядом причин, среди которых наиболее значимыми считаются особенности иммунитета. Незрелость иммунных механизмов лежит в основе недостаточности мукозального иммунитета у детей. Незрелость иммунных механизмов проявляется в несовершенстве физико-химических свойств барьеров слизистых оболочек и кожи, сниженном синтезе секреторного IgA, незрелости фагоцитов, высокой супрессорной активности регуляторных Т-клеток. Кроме того, на большинство антигенов развивается первичный иммунный ответ с образованием IgM без формирования стойкой иммунной памяти. Недостаточность мукозального иммунитета ассоциируется с частыми заболеваниями ВДП и высоким риском развития аллергической патологии.

Инфекционные заболевания также усугубляют недостаточность иммунитета, поскольку многие вирусы поражают иммунокомпетентные клетки с соответствующими последствиями (нарушение эпителия респираторного тракта, уменьшение количества и функции Т-клеток, гиперактивация В-клеток и др.).

Респираторные вирусы, проникающие в слизистую оболочку ВДП, служат триггерами развития бронхоспазма, усиления выброса медиаторов воспаления. В то же время инфильтрация тканей при аллергическом воспалении эозинофилами и нейтрофилами приводит к активации межклеточных молекул адгезии (ICAM-1), являющихся рецептором для 90% риновирусов, используя

щих межклеточные молекулы адгезии для проникновения в эпителиальные клетки макроорганизма.

Частые респираторные инфекции у детей – фактор риска хронической патологии лимфоузлов. Дополнительным патологическим звеном гипертрофии миндалин у пациентов с ОРВИ считается гипоксия ткани, способствующая уменьшению эпителиального компонента слизистой оболочки и разрастанию соединительной ткани. Хроническое воспаление глоточной и небных миндалин сопровождается локальной иммуносупрессией, что приводит к частым респираторным инфекциям и гипертрофии миндалин.

Как осуществляется защита организма от респираторных инфекций? Макрофаги при контакте с патогеном синтезируют провоспалительные цитокины и хемокины, например интерлейкин 8. Под воздействием последнего к месту проникновения инфекции из сосудистого русла мигрируют нейтрофилы, которые осуществляют защитную функцию.

Сегодня выделяют три основных вида защитной стратегии нейтрофилов:

- фагоцитоз – поглощение патогена и его переваривание в фагосоме. При этом токсическое воздействие распространяется только на захваченный патоген, что приводит к быстрому разрешению воспаления;
- дегрануляцию – высвобождение протеолитических ферментов и антибактериальных пептидов во внеклеточное пространство, что характеризуется генерализацией воспалительного процесса;
- нетоз – формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ).

При нетозе нейтрофилы выбрасывают во внеклеточное пространство

сети, состоящие из ДНК, гистонов и содержимого секреторных гранул. Нейтрофильные ловушки способны захватывать бактерии, вирусы и другие патогены. Токсичные компоненты, содержащиеся в нейтрофильных ловушках, воздействуют не только на патогены, но и на собственные клетки организма. Уровень образования НВЛ коррелирует с тяжестью заболевания.

Формирование нейтрофильных ловушек негативно отражается на воспалительном процессе: усиливается выраженность симптомов воспаления ВДП, утяжеляется течение заболевания, возникает вероятность развития бактериальных осложнений. Между тем наиболее актуальными возбудителями респираторных инфекций способны ускользать от НВЛ. В связи с этим особый интерес представляет препарат Полиоксидоний, который продемонстрировал в исследовании *in vitro* способность достоверно ($p < 0,05$) подавлять образование НВЛ¹⁰.

Полиоксидоний (азоксимера бромид) обладает комплексным фармакологическим действием: иммуномодулирующим, детоксицирующим/антиоксидантным, противовоспалительным.

Применение Полиоксидония не ассоциируется с гиперактивацией иммунной системы, поэтому препарат может назначаться без предварительного исследования иммунного статуса у ЧБД в острой фазе воспаления, стадии ремиссии и в целях профилактики заболевания. Препарат модулирует синтез интерферона (усиливает его синтез в случае недостаточности), оказывая противовирусное воздействие. Он стимулирует эффективное антителообразование, в том числе у детей с иммунопатологией, помогая снизить частоту ОРИ, провести вакцинацию и аллергенспецифическую иммунотерапию¹¹.

¹⁰ Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пащенко М.В. Влияние азоксимера бромида на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек // РМЖ. 2019. Т. 27. № 1–2. С. 42–46.

¹¹ Харит С.М., Галустян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. № 2. С. 55–61.



В рекомендациях РААКИ сказано, что включение Полиоксидония в схему комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний позволяет уменьшить количество назначений этиотропных и симптоматических препаратов и токсичность лечения. При острых заболеваниях его детоксицирующие свойства важны для ускорения регрессии признаков воспаления и купирования повышенной температуры. Препарат незаменим при хронических, вялотекущих, рецидивирующих заболеваниях вирусной, грибковой, бактериальной этиологии.

В исследовании профессора Б.В. Пинегина и соавт. (2010 г.) на фоне применения Полиоксидония отмечалось повышение фагоцитарного звена иммунитета¹². Полиоксидоний способствует созреванию дендритных клеток, увеличивает экспрессию маркеров созревания – ко-стимулирующих молекул CD80 и CD86, без которых невозможна продукция антител и клеток памяти. Препарат повышает продукцию интерферона гамма, активность Т-хелперов, продукцию иммуноглобулинов. Как следствие, эти изменения сопровождаются существенным улучшением клинической картины и снижением частоты рецидивов заболевания в три раза.

Кроме того, на фоне применения Полиоксидония достоверно уменьшается степень гипертрофии аденоидов¹³, в три раза снижается заболеваемость ОРВИ и гриппом у ЧБД¹⁴. Недавно завершилось многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности местного применения препарата Полиоксидоний у детей с ОРВИ¹⁵.

В исследовании участвовали 155 детей в возрасте от года до 12 лет с ОРВИ, сопровождавшейся явлениями ринита или риносинусита средней степени тяжести. Основную группу составили 76 детей, которые в составе комплексной терапии получали Полиоксидоний интраназально или сублингвально в течение восьми дней. В группу сравнения вошли 79 детей, которым назначали комплексную терапию и плацебо.

Согласно полученным результатам, в отличие от группы сравнения в основной группе местное применение Полиоксидония позволило статистически значимо уменьшить выраженность симптомов, таких как выделения из носа и заложенность носа, к пятому дню терапии. Добавление Полиоксидония к схеме комплексной терапии способствовало снижению тяжести течения инфекционно-воспалительного процесса, что подтверждено данными осмотра пациентов и более низ-

кими общими оценками по шкале симптомов на третий и пятый дни заболевания по сравнению с группой комплексной терапии и плацебо. Высокий профиль безопасности Полиоксидония подтвержден результатами 21 клинического исследования и 18 научно-исследовательских работ с участием свыше 2600 пациентов.

В формировании иммунологической защиты организма особую роль играет лимфоидная ткань глотки. Не случайно показания к хирургическому лечению заболеваний небных и глоточной миндалин сегодня значительно сужены. Приоритетными в педиатрической практике считаются профилактика и консервативное лечение. Как отметила в заключение О.В. Карнеева, возможности терапии ЧБД, предотвращения хронизации воспаления, гипертрофии лимфаденоидной ткани с помощью Полиоксидония делают это направление особенно актуальным.

Заключение

В настоящее время целесообразность применения высокомолекулярного иммуномодулятора с широким спектром фармакологического действия Полиоксидония в целях профилактики и лечения инфекционно-воспалительного процесса при ОРВИ и хронической патологии лимфо-глоточного кольца в детском возрасте не вызывает сомнений. Использование Полиоксидония в монорежиме или составе комплексного лечения позволяет в короткий срок добиться снижения выраженности интоксикационного синдрома и симптомов воспаления

ВДП. Препарат обеспечивает благоприятный исход обострения хронической патологии ЛОР-органов, улучшает показатели мукозального иммунитета, снижает частоту ОРВИ у ЧБД и улучшает качество их жизни. Применение Полиоксидония перед иммунизацией пневмококковой конъюгированной вакциной Превенар-13 повышает ее эффективность и переносимость. Уникальные свойства Полиоксидония позволяют значительно расширить границы его клинического применения и использовать как профилактическое средство для предотвращения ОРВИ и COVID-19.

¹² Пинегин Б.В., Варфоломеева М.И. Влияние иммуномодулятора на синтез интерферонов // Лечащий врач. 2010. № 10. С. 88–91.

¹³ Вавилова В.П. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфо-глоточного кольца // Иммунология. 2003. № 1. С. 43–46.

¹⁴ Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения Полиоксидония // Иммунология. 2005. № 4. С. 214–217.

¹⁵ Таращенко Т.И., Карнеева О.В., Тарасова Г.Д. и др. Влияние местного применения Полиоксидония на симптомы и характер течения острой респираторной вирусной инфекции у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования // Concilium Medicum. 2020. Т. 22. № 3. С. 80–86.

ПОЛИОКСИДОНИЙ®

При респираторных вирусных инфекциях



ПОЛИОКСИДОНИЙ® СПОСОБСТВУЕТ:

- Активации собственного иммунного ответа организма на борьбу с вирусами¹
- Увеличению резистентности организма в отношении вирусных, бактериальных и грибковых инфекций¹
- Уменьшению длительности и тяжести течения заболевания^{2,3}
- Укреплению иммунитета и снижению рисков повторного заражения⁴

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний®

² Меланичева Т.Г., Агафонова Е.В. Эффективность иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у часто болеющих детей. // Детские инфекции. – 2018. – 17 (4). – с. 38-43

³ Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромид в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований. Журнал инфектологии, Том 11, №4, 2019, с. 31-41

⁴ Харит С.М., Галустьян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. Педиатрия (Поил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 2

 **Петровакс**

Реклама

Телефон: 8 495 730-75-45
www.polyoxidonium.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА.