

¹ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. Кирова»
Минобороны России, Санкт-Петербург;
²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия»

Результаты анализа клинической эффективности применения препаратов цитопротективного действия в терапии распространенных форм псориаза

Грашин Р.А.¹, Теличко И.Н.¹, Заплутанов В.А.²

Источник:

журнал «Клиническая медицина» 2014, №6, С. 75-78

Проведен сравнительный анализ эффективности терапии с применением препаратов цитопротективного действия и базисной терапии распространенных форм псориаза. Установлено, что препараты цитопротективного действия (ремаксол и адеметионин) в комбинации с базисной терапией повышают эффективность лечения на 23%, о чем свидетельствует регресс индекса PASI у 89,6% больных с $23,6 \pm 2,2$ до $5,7 \pm 2,2$ балла.

Сведения об авторах:

Военно-медицинская академия им. СМ. Кирова, Санкт-Петербург

Грашин Роман Арикович – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. клинической биохимии и лабораторной диагностики.

Теличко Игорь Николаевич – д-р мед. наук, проф.; главный врач «Кожно-венерологический диспансер № 4» Санкт-Петербурга.

Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия

Запутанов Василий Андреевич – ассистент каф. фармакологии и клинической фармакологии;

В формировании и реализации клинических проявлений псориаза участвуют многочисленные факторы, включая и те, которые усиливают окислительное давление, оказывая влияние на формирование окислительно-восстановительного потенциала крови и тканей [1].

Важную роль в регуляции окислительно-восстановительного статуса клеток и организма в целом играют легкоокисляющиеся пептиды, в состав которых входят SH-содержащие аминокислоты; среди последних особое место занимает глутатион [2, 3]. Это подтверждается успешным применением глутоксима, S-адметионина, эссенциале и других препаратов цитопротективного действия при разных нозологических формах, влияющих на метаболизм тиолов и дисульфидов в печени и других тканях, а следовательно, на обмен веществ в целом [4, 5].

Влияние препаратов цитопротективного действия на состояние систем естественной цитопротекции у больных псориазом изучено недостаточно, а сравнительная эффективность терапии с их применением не установлена.

Цель исследования — изучить влияние препаратов цитопротективного действия на течение псориаза и установить эффективность их применения в составе базисной терапии.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели обследовано 60 пациентов, разделенных на 3 группы: 24 больных, получавших базисную терапию, 15 пациентов, получавших базисную терапию + ремаксол, и 14 больных, получавших базисную терапию + адметионин. Все пациенты, получавшие препараты цитопротективного действия, страдали распространенной формой псориаза с индексом PASI 20 баллов и более.

Критерием включения в исследование являлось наличие заболевания в течение 12 мес. и более, подтвержденное медицинской документацией. При поступлении больных, а также в процессе лечения проводили клинические исследования крови, мочи, биохимические исследования: определение содержания белков, включая С-реактивный белок и ревматоидный фактор, иммуноглобулинов классов М и G; показатели липидного обмена – триглицеридов и холестерина; активности ферментов – аланин- и аспаратаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, α -амилазы; уровня креатинина, мочевины, билирубина, глюкозы и электролитов – натрия, калия, хлора. Кроме того, по показаниям проводили рентгенологические и функциональные исследования – электрокардиографию, исследование функции внешнего дыхания и др. На основании результатов обследования у всех пациентов был диагностирован вульгарный псориаз. Больных с артропатическим псориазом (4 пациента) и псориатической эритродермией (3 пациента) в план научных исследований не

включали. На момент включения в исследование все больные находились в прогрессирующей стадии заболевания.

Тяжесть болезни оценивали по индексу площади и тяжести псориатических поражений PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [6]: легкая степень – менее 12 баллов, средняя – от 12 до 20 баллов, тяжелая – более 20 баллов. Результаты и эффективность лечения оценивали на основании регресса индекса PASI: снижение на 50% и более по сравнению с исходными данными считали значительным улучшением, снижение менее чем на 50% – незначительным улучшением.

Ремаксол вводили внутривенно капельно по 400 мл в сутки через день в течение 14 дней, адеметионин – также внутривенно по 400 мг в сутки через день в течение 14 дней. Базисная терапия включала фолиевую и аскорбиновую кислоты внутрь, цианкобаламин и глю-конат кальция внутримышечно. Наружно на пораженные участки кожи наносили 2% салициловую мазь.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что анализ индекса PASI, клиническая оценка течения заболевания не позволили нам выявить значимые различия показателей у больных, получавших ремаксол и адеметионин (табл. 1), поэтому мы объединили их в одну группу (табл. 2).

Таблица 1. Динамика значений индекса PASI (в баллах) у больных с распространенным псориазом, получавших цитопротективные препараты ($\bar{X} \pm m$)

Терапия	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя
Базисная + ремаксол (n=15)	24,8 ±1,6	19,6 ±2,1	7,9 ±2,8	4,8 ±2,5
Базисная + адеметионин (n=14)	22,5 ± 2,8	21,1 ±4,1	11,3 ±2,2	6,6 ±1,9

Введение в схему базисной терапии препаратов цитопротективного действия, дающих детоксикационный и антиоксидантный эффект, прежде всего определило динамические изменения клинической картины по сравнению с таковой у пациентов, получавших только базисную терапию.

После 4 нед наблюдения отмечено, что у больных, получавших базисную терапию, индекс PASI снизился с 24,2 ± 3,2 до 11,3 ± 2,3 балла в 1-ю и на 4-й неделе соответственно, что составило 46,7% от исходного уровня. У пациентов, получавших ремаксол и адеметионин регресс индекса PASI был более

выраженным и к концу 4-й недели показатель составил $5,7 \pm 2,2$ балла, что на 76,4% ниже исходных значений. При этом наиболее динамичной оказалась 3-я неделя наблюдений, когда этот показатель резко снизился на 52,7% (с $20,3 \pm 3,1$ на 2-й неделе до $9,6 \pm 2,5$ на 3-й) и достоверно отличался от показателей у больных, получавших базисную терапию в этот же период (см. табл. 2).

Таблица 2. Динамика значений индекса PASI (в баллах) у больных распространенным псориазом ($X \pm m$)

Терапия	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя
Базисная (n = 24)	$24,2 \pm 3,2$	$22,8 \pm 2,7$	$15,2 \pm 2,2$	$11,3 \pm 2,3$
Базисная + препараты цитопротективного действия (n = 29)	$23,6 \pm 2,2$	$20,3 \pm 3,1$	$9,6 \pm 2,5^{**}$	$5,7 \pm 2,2^{**}$

Примечание.

** – различия показателей в один и тот же период наблюдения достоверны ($p < 0,05$).

Этому предшествовали наиболее значимые изменения показателей обмена тиолов: увеличение содержания сульфгидрильных групп белков, восстановленного глутатиона, снижение активности глутатионпероксидазы, которые были зафиксированы в конце 2-й недели наблюдения у больных, получавших ремаксол [7, 8]. При этом у пациентов, получавших указанный препарат, отмечено более интенсивное и достоверное уменьшение содержания диеновых конъюгатов, чем в группе, получавших адеметионин [7, 8]. Окончание периода наблюдений характеризовалось более выраженным разрешением псориазных бляшек, что проявлялось в снижении индекса PASI до $5,7 \pm 2,2$, т. е. ниже ($p < 0,05$), чем у больных, получавших базисную терапию (см. табл. 2). Кроме того, у больных, получавших ремаксол, отмечены значимый рост показателей общей антиокислительной активности и нормализация показателей супероксиддисмутазы по сравнению с показателями у больных, получавших адеметионин. Показатели обмена тиолов (концентрация сульфгидрильных групп белков и активность глутатион-Б-трансферазы) в этот же период практически нормализовались, но только у больных, получавших ремаксол [7, 8].

Анализ показал, что у 26 (89,6%) больных, получавших ремаксол и адеметионин отмечено значительное улучшение, т. е. индекс PASI снизился по сравнению с исходными значениями более чем на 50%. У этих больных большая часть элементов кожной сыпи полностью редуцировалась с образованием вторичных пятен, остались «дежурные» бляшки в области нижних конечностей, индекс PASI снизился с $23,6 \pm 2,2$ до $1,4 \pm 0,7$ балла.

Таким образом, процесс на коже из прогрессирующей или стационарной стадии трансформировался в регрессирующую стадию (табл. 3).

Клиническая эффективность применения препаратов цитопротективного действия составила 89,6% (см. табл. 2). У 3 пациентов, получавших препараты цитопротективного действия, индекс PASI снизился с $23,6 \pm 2,2$ до $10,1 \pm 2,3$ балла, что было определено как незначительное улучшение. Следует также отметить, что число пациентов, у которых применение в составе базисной терапии препаратов цитопротективного действия оказалось недостаточно эффективным, вошли больные с длительно текущим псориазом, резистентным к терапии. Динамика течения болезни у этих пациентов при применении комплексного лечения неоднозначна, и для получения значимых клинических изменений требуется более длительный период наблюдения.

У 16 (66,6%) больных, получавших базисную терапию, констатировано значительное улучшение. Индекс PASI при этом снизился с $24,2 \pm 3,2$ до $7,1 \pm 1,7$ балла (табл. 3). Незначительное улучшение отмечено у 8 (33,3%) больных. Индекс PASI в конце периода наблюдения составлял $15,5 \pm 3,1$ балла (см. табл. 3).

Таблица 3. Клиническая эффективность применения препаратов цитопротективного действия у больных с распространенным псориазом ($M \pm m$)

Терапия	Результат лечения	Значения индекса PASI, баллы	
		1 -я неделя	4-я неделя
Базисная (n = 24)	Значительное улучшение у 16 (66,6%) больных	24,2 ± 3,2	7,1 ± 1,7*
	Незначительное улучшение у 8 (33,3%) больных		15,5 ± 3,1
Базисная + препараты цитопротективного действия (n = 29)	Значительное улучшение у 26 (89,6%) больных	23,6 ± 2,2	1,4 ± 0,7*
	Незначительное улучшение у 3 (11,4%) больных		10,1 ± 2,3

Примечание.

* – различия показателей у больных со значительным и незначительным улучшением в один и тот же период наблюдения достоверны ($p < 0,05$).

Таким образом, клиническая эффективность базисной терапии составила 66,6 %. Следовательно, применение препаратов цитопротективного действия у больных с распространенными формами псориаза повышает эффективность лечения на 23%. Отсутствие эффекта проводимой терапии не отмечено.

Переносимость препаратов все больные оценивали как хорошую. Побочных эффектов, аллергических проявлений, а также ухудшения клинико-лабораторных показателей ни в процессе лечения, ни после его окончания не выявлено.

Таким образом, результаты исследования показали, что ремаксол и адеметионин могут эффективно и безопасно применяться для терапии распространенного вульгарного псориаза, о чем свидетельствует высокий процент (89,6) значительного улучшения в исследуемой группе больных.

На основании полученных результатов наблюдений, следует сказать, что ремаксол и адеметионин повышают эффективность базисной терапии более чем на 20% (это в первую очередь сказывается на скорости разрешения псориазических элементов) и могут быть использованы как в прогрессирующем, так и в стационарном периоде заболевания.

Приводим клинические наблюдения.

1. *Больной И., 54 года.* Страдает зимней формой псориаза в течение 18 лет, обострения ежегодные. Процесс на коже имеет распространенный характер. Высыпания представлены в виде множественных папул, слившихся в бляшки. По поводу последнего обострения распространенного вульгарного псориаза получал комплексное лечение в виде базисной терапии в сочетании с внутривенным введением адеметионина. К концу 1-й недели псориазические бляшки побледнели, инфильтрация уменьшилась, в центре бляшек появились очаги разрешения. К концу 4-й недели остались очаги пигментации, единичные «дежурные» бляшки в области передней поверхности голени.

2. *Больной С, 56 лет.* Страдает зимней формой псориаза в течение 30 лет. Последнее обострение сопровождалось обильными папулезными высыпаниями на животе, спине, в области ягодиц и конечностей, индекс PASI при поступлении составлял 22,4 балла. Лечение проводили с применением базисной терапии в комбинации с внутривенным введением ремаксола. Отмечалось уплощение, побледнение бляшек и их разрешение в центре в течение первых 2 нед наблюдения, а к концу 4-й недели отмечен значительный регресс псориазических высыпаний. Индекс PASI составлял 2,2 балла.

Заключение

Псориаз – источник эндогенных токсичных метаболитов, в том числе и липофильной природы. В генерации липофильных эндогенных токсикантов ведущая роль принадлежит активированным процессам свободнорадикального окисления [9, 10]. Основным местом детоксикации указанных соединений

является печень, а в ней – система цитохрома Р 450, активно работающая в гепатоцитах. Образующиеся в ходе детоксикации гидрофильные метаболиты могут быть еще более токсичными, чем их липофильные предшественники. И если при относительно низком уровне токсического воздействия, т. е. при ограниченных формах заболевания, метаболиты вступают в реакции конъюгации и обезвреживаются, то увеличение его интоксикации, что характерно для распространенного псориаза, может приводить к истощению возможностей системы конъюгации, накоплению метаболитов в тканях и взаимодействию их с молекулами белка, ДНК, РНК, что негативно отразится на течении болезни [11].

Введение в схему базисной терапии препаратов цитопротективного действия, дающих детоксикационный и антиоксидантный эффект, определило динамические изменения клинической картины у больных с распространенными формами псориаза.

Отсутствие различий клинического течения заболевания у пациентов, получавших ремаксол и адеметионин, вероятно, связано с тем, что оба препарата прежде всего обладают выраженной тропностью к ткани печени и депонируются там, оказывая основное метаболическое действие прежде всего в гепатоцитах.

Таким образом, стабилизация функций печени, усиление ее детоксикационной способности, холеретической и холекинетической активности значительно влияют на клиническое течение, что выражается прежде всего в ускоренном разрешении псориатических бляшек. Тиолы и восстановленный глутатион обеспечивают успешную конъюгацию [10]. Недостаточность указанного механизма неизбежно приведет к ухудшению метаболизма в коже и как следствие к повышению индекса PASI, увеличению сроков лечения, развитию осложнений. Это во многом объясняет положительный эффект использованных препаратов.

Вероятно, успешность применения ремаксола и адеметионина связана с одновременным включением в состав базисной терапии фолиевой, аскорбиновой кислот и цианкобаламина, метаболизм которых тесно связан с обменом тиолов, дисульфидов и процессов свободнорадикального окисления в тканях и прежде всего в ткани печени. Можно сказать, что использованные в терапии средства синергично дополняют друг друга, обеспечивая усиление лечебного эффекта, проявляющегося антипролиферативным действием в клетках кожи и детоксикационным в печени. Видимо, этим можно объяснить ускоренное разрешение псориатических элементов кожи и улучшение течения заболевания при применении ремаксола и адеметионина, выражающиеся в значимом снижении индекса PASI по сравнению с показателями при применении только базисной терапии.

Литература

1. Владимирова И.С., Монахов К.Н. Возможности повышения эффективности комплексной терапии псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 2: 58-63.
2. Бакулев А.Н., Кравченя С.С. Применение препаратов цитопро-тективного действия при псориазе: сравнительная клиничко-лабораторная и ультрасонографическая оценка эффективности. Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 1: 112-7
3. Балтабаев М.К., Хамидов Ш.А., Валиханов У.А., Хамидов Ф.Ш. Псориаз и метаболизм желчных кислот. Вестник дерматологии и венерологии. 2005; 4: 25-8.
4. Притуло О.А. и др. Клинический эффект эссенциальных фосфо-липидов (препарат «Ливенциале форте») в комплексном лечении некоторых форм псориаза. Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2007; 2: 38-40.
5. Матусевич С.Л., Медведева И.В. Возможности использования адеметионина в терапии больных псориазом с патологией органов гепатобилиарной системы. Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 6: 77-82.
6. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Медицинская книга; 2004.
7. Грашин Р.А., Полякова А.В., Теличко И.Н. Активность про- и антиоксидантных процессов в эритроцитах больных псориазом. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2011; 3 (35): 83-6.
8. Грашин Р.А., Полякова А.В., Теличко И.Н. Гепатоцитопротекторы в лечении больных псориазом и их влияние на тиолдисульфидный обмен. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2012; 3 (39): 123-7.
9. Vijaykumar M.P., Adinath N.S., Shankargouda I. Oxidants and antioxidant status in psoriasis patients. Biomedical Research. 2010; 21(2): 221-3.
10. Zhou Q., Mrowietz U., Rustami-Yazdi M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. Free Radical Biol. Med. 2009; 47 (7): 891-905.
11. Boyd N. Biochemical mechanisms in chemical-induced injury: role of metabolic. CRC Crit. Rev. Toxicol. 1980; 7(2): 103-76.

РЕМАКСОЛ®

(REMAXOL®)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
21.09.2015 № 614
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14648/01/01

Склад:

діючі речовини: 1 л розчину містить кислоти янтарної – 5,280 г; меглюміну – 8,725 г; інозину – 2,000 г; метіоніну – 0,750 г; нікотинаміду – 0,250 г;

допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, калію хлорид, магнію хлорид гексагідрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин зі слабким характерним запахом.

Фармакотерапевтична група. Гепатотропні засоби. Код АТХ. А05В А.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. РЕМАКСОЛ® – збалансований інфузійний розчин, який чинить гепатопротекторну дію. Під дією препарату прискорюється перехід анаеробних процесів в аеробні, поліпшується енергетичне забезпечення гепатоцитів, збільшується синтез макроергів, підвищується стійкість мембран гепатоцитів до перекисного окислення ліпідів, відновлюється активність ферментів антиоксидантного захисту. РЕМАКСОЛ®

- знижує цитоліз, що проявляється в зниженні індикаторних ферментів: аспартат-амінотрансфераз, аланінамінотрансфераз;
- сприяє зниженню білірубину і його фракцій, покращує екскрецію прямого білірубину в жовч. Знижує активність екскреторних ферментів гепатоцитів – лужної фосфатази і гамма-глутамілтранспептидази, сприяє окисленню холестерину в жовчні кислоти;
- не пригнічує цитохроми, що відповідають за метаболізм лікарських препаратів (СYP 1A2, СYP 3A4, СYP 2C9, СYP 2C19, СYP 2D6);
- не скасовує протипухлинну дію цитостатиків (препарати платини, антиметаболіти, алкалоїди), не посилює їх токсичну дію на організм, не стимулює ріст пухлин.

Фармакокінетика. При внутрішньовенному краплинному введенні природні компоненти, що входять до складу, включаються в клітинний метаболізм і швидко утилізуються. Продукти метаболізму виводяться з сечею і не накопичуються в організмі.

При внутрішньовенній інфузії зі швидкістю близько 2 мл/хв янтарна кислота утилізується практично миттєво і в плазмі крові не визначається.

Інозин метаболізується в печінці з утворенням глюкуронової кислоти й подальшим її окисненням. У незначній кількості виділяється нирками.

Нікотинамід швидко розподіляється по всіх тканинах, проникає крізь плаценту й у грудне молоко, метаболізується в печінці з утворенням N-метилнікотинаміду, виводиться нирками.

При одноразовому інфузійному введенні зі швидкістю 60 крапель на хвилину препарату обсягом 400 мл:

- для кислоти янтарної: $C_{max}=5,9\pm 0,8$ мкг/мл, $T_{max}=15,0\pm 0,0$ хв, $AUC_{0-t}=685,21\pm 144,5$ мкг*хв/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}, 0,009\pm 0,001$ хв-1;
- для інозину: $C_{max}=173,9\pm 62,9$ нг/мл, $T_{max}=2,6\pm 0,5$ год, $AUC_{0-t}=6014,3\pm 2243,2$ нг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0291\pm 0,0019$ год-1;
- для метіоніну: $C_{max}=5,9\pm 0,8$ мкг/мл, $T_{max}=2,2\pm 0,2$ год, $AUC_{0-t}=142,9\pm 20,6$ мкг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0418\pm 0,0033$ год-1;
- для S-аденозил-L-метіоніну: $C_{max}=61,4\pm 9,0$ нг/мл, $T_{max}=4,0\pm 0,8$ год, $AUC_{0-t}=142,9\pm 20,6$ нг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0435\pm 0,0091$ год-1;
- для нікотинаміду: $C_{max}=73,1\pm 14,8$ мкг/мл, $T_{max}=2,6\pm 0,3$ год, $AUC_{0-t}=2401,4\pm 714,9$ мкг*год/мл, $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0314\pm 0,0051$ год-1.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Порушення функції печінки внаслідок гострого чи хронічного її пошкодження (токсичні, алкогольні, медикаментозні гепатити);
- Комплексне лікування вірусних гепатитів (додатково до етіотропної терапії).

Протипоказання.

Індивідуальна чутливість до компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кислота янтарна, інозин, нікотинамід сумісні з іншими лікарськими засобами.

Інозин при одночасному застосуванні з серцевими глікозидами може попереджати виникнення аритмій, підсилювати позитивну іотропну дію.

При одночасному застосуванні інозину з бета-адреноблокаторами ефект інозину не зменшується. Інозин може посилювати ефекти гепарину, збільшуючи тривалість його дії.

Можливе одночасне застосування з нітрогліцерином, ніфедипіном, фуросемідом, спіронолактоном. Несумісний в одній ємності з алкалоїдами: при взаємодії з ними відбувається відділення основи алкалоїду та утворення нерозчинних сполук. З таніном утворює осад. Несумісний з кислотами та спиртами, солями важких металів. Несумісний з вітаміном В6 (піридоксину гідрохлоридом) через дезактивацію обох сполук.

Зменшує й попереджає побічні ефекти хлорамфеніколу (порушення гемопоезу, неврит зорового нерва).

Сумісний з препаратами, що стимулюють гемопоез, антигіпоксичними засобами, анаболічними стероїдами.

Особливості застосування. З обережністю: нефролітіаз, подагра, гіперурикемія.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Протипоказано.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Препарат застосовується тільки в умовах стаціонару. У разі виникнення запаморочення утриматись від керування автотранспортом та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози: РЕМАКСОЛ® вводять тільки внутрішньовенно крапельно в добовій дозі від 400 мл до 800 мл протягом 3–12 днів, залежно від тяжкості захворювання. Швидкість введення 40-60 крапель (2-3 мл) на хвилину.

Діти. Протипоказано.

Передозування. Відомості про передозування препарату відсутні.

Побічні реакції.

При швидкому введенні розчину можлива поява небажаних реакцій (гіперемія шкірних покривів різного ступеня, відчуття жару, подразнення в горлі, сухість у роті), це не потребує відміни препарату. Можливі алергічні реакції у вигляді висипання і свербіжу, які усуваються застосуванням антигістамінних препаратів. До рідкісних небажаних реакцій належать нудота, головний біль і запаморочення.

Через активацію препаратом аеробних процесів в організмі можливе зниження концентрації глюкози і збільшення рівня сечової кислоти в крові.

Термін придатності. 3 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. В захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не рекомендується змішувати в одному флаконі з іншими лікарськими засобами для внутрішньовенного введення.

Упаковка. Флакон скляний по 400 мл, у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Науково-технологічна фармацевтична фірма «ПОЛІСАН» (ТОВ «НТФФ «ПОЛІСАН»), Російська Федерація.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Російська Федерація, 192102, м.Санкт-Петербург, вул.Салова, 72, к.2, літ.А, т./ф.(812)710-82-25