

ДОБРОЯКІСНА ГІПЕРПЛАЗІЯ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ, ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*Л.В.Яковлева, Н.Я.Музика**

Національний фармацевтичний університет
Буковинський державний медичний університет*

Ключові слова: доброякісна гіперплазія; передміхурова залоза; діагностика; лікування

Згідно зі статистичними даними доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) — це одне з найпоширеніших захворювань сечостатевої системи чоловіків середнього та похилого віку. Зазначена патологія характеризується розростанням тканин передміхурової залози навколо пароксизмального сегменту сечового каналу, що призводить до виникнення цілого ряду клінічних симптомів обструктивного та іритативного характеру. Сучасний рівень діагностичних знань дозволяє діагностувати захворювання на ранніх стадіях і призначати необхідне лікування. Хоча на сьогоднішній день існує декілька методів лікування (контрольоване очікування, хірургічне втручання, консервативна фармакотерапія), спостерігається тенденція починати лікування з фармакотерапії. З огляду на те, що найчастіше застосовують консервативну терапію, проведений аналіз фармакологічних характеристик лікарських засобів, які застосовують для лікування ДГПЗ: інгібіторів 5 α -редуктази, α -адреноблокаторів, гормональних лікарських засобів, фітопрепаратів. Аналіз літературних джерел показав, що рослинні препарати за фармакологічними властивостями не поступаються синтетичним лікарським засобам і мають значно вищий рівень безпеки.

Населення європейських та інших країн світу поступово старіє. Згідно з даними ООН кількість людей віком 60 років на кінець ХХ ст. зросла в порівнянні з його серединою більш ніж у три рази [14]. Збільшується число чоловіків похилого віку, а разом з тим і кількість хворих із доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ). Це одне з найпоширеніших захворювань сечостатевої системи чоловіків середнього та похилого віку, яке характеризується розростанням тканин передміхурової залози [9, 19, 32].

За даними аутопсій ДГПЗ виявляють у 30% чоловіків віком 40-50 років, у 65% — віком 51-60 років і 80-90% чоловіків віком 70-80 років [2, 12, 14, 15, 25]. В Україні у 2004 р. кількість зареєстрованих хворих на ДГПЗ скла-

ла понад 125 тисяч осіб [21]. У Росії за розрахунками не менше 2,2-6,3 млн чоловіків старших за 50 років (14-40% населення) хворіють на ДГПЗ, у США — 34,4 на 1000 населення, в Японії — 50% чоловіків віком 60-70 років, в Італії — в середньому 17,4% від загальної кількості чоловіків. Цікавий і той факт, що ДГПЗ на 41% частіше спостерігають у чоловіків чорної раси у порівнянні з білою расою [10].

У результаті розвитку захворювання знижується якість життя хворих, 50% чоловіків, старших за 50 років, скаржаться на еректильну дисфункцію, а це свідчить про те, що це не тільки медична, але й соціальна проблема. Прогресування захворювання зумовлює появу низки симптомів обструктивного та іритативного

характеру, серед яких найбільш поширені: розлади сечовипускання, слабкий струмінь сечі, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, затримка сечі, переривчасте сечовипускання, почастищення денного та нічного сечовипускання, неможливість відкласти сечовипускання. До того ж у значній частині хворих протягом багатьох років не спостерігається жодних симптомів прогресуючого захворювання, що врешті призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) або ж гострої затримки сечі (рис.) [6, 29].

Розвиток ДГПЗ варто розглядати як наслідок порушення механізмів регуляції функціональної системи гіпоталамус — гіпофіз — гонади — передміхурова залоза. Сьогодні існує декілька теорій етіології та патогенезу ДГПЗ (табл. 1) [18].

До основних факторів ризику виникнення ДГПЗ відносять: вік пацієнта, гормональні зміни, гіпертонію, цукровий діабет, надмірну сексуальну активність, соціальні і географічні умови, надлишкову

Л.В.Яковлева — доктор фармац. наук, професор, завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Н.Я.Музика — асистент кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці)

Таблиця 1

Механізми патогенезу доброякісної гіперплазії передміхурової залози

№ п/п	Назва теорії	Механізми патогенезу
1	Теорія “стволової клітини”	Збільшення популяції “стволових клітин” веде до проліферації андроген-залежних транзиторних клітин
2	Теорія пригнічення апоптозу (запрограмована смерть клітин)	Дисбаланс у рівновазі між клітинною проліферацією і клітинною загибеллю веде до подовження життєдіяльності клітин строми передміхурової залози
3	Теорія стромально-епітеліальних взаємодій	Різка підвищення рівня факторів росту епітелію і фібробластів (Epithelial Growth Factor, Fibroblast Growth Factor) та зменшення рівня трансформуючого фактора росту — викликає гіперплазію строми і епітелію залози
4	Дигідротестостеронова теорія	У тканинах ПЗ підвищується рівень 5 α -редуктази і неароматизованих андрогенів, що викликає гіперплазію епітеліальних і стромальних клітин
5	Теорія андрогенно/естрогенного дисбалансу	Підвищення в циркулюючій крові рівня естрогенів і зменшення рівня тестостерону викликає стромальну гіперплазію
6	Тестостерон-компенсаційна теорія	У зв'язку зі зниженням рівня андрогенів у крові у простаті з'являються групи-острівки клітин, які беруть на себе функцію секреції ТС. Гіперфункція цих клітин веде до гіперплазії ПЗ

Патогенез розвитку порушення сечовипускання у хворих на ДГПЗ

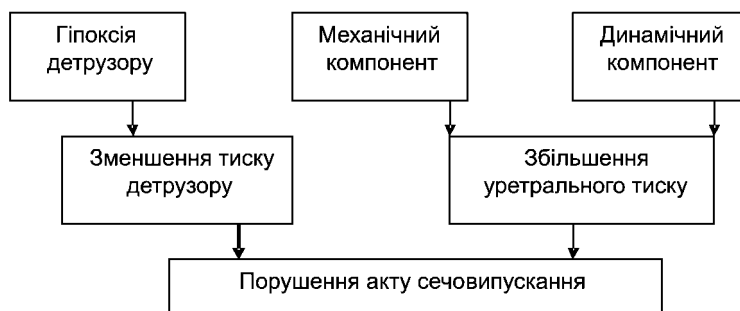


Рис. Патогенез розвитку порушення сечовипускання у хворих на ДГПЗ

вагу, куріння та вживання алкоголю [33].

У теперішній час існують різні підходи до лікування ДГПЗ (А.С.Переверзев, 2004):

1. Контрольоване очікування: пацієнт систематично відвідує лікаря, який окрім застерігаючих рекомендацій ніякого лікування не призначає.

2. Оперативні методи лікування: трансуретральна резекція простати, трансуретральна інцизія (розсікання) простати та ін.

3. Консервативне лікування із застосуванням:

А. α -адреноблокаторів, що зменшують або повністю ліквідують тонус м'язів простати і шийки сечового міхура;

Б. інгібіторів 5 α -редуктази (фінастерид, проскар або дутастерид — аводарт), що перешкоджають перетворенню тестостерону на дигідротестостерон, що веде

до припинення розростання передміхурової залози;

В. гормональних лікарських засобів (антиандрогенів, гестагенів, андрогенів, естрогенів, антиестрогенів, інгібіторів ароматази);

Г. фітопрепаратів, здатних нейтралізувати запалення, зменшити частоту сечовипускань і забезпечити організм необхідними вітамінами [16, 34].

Серед хірургічних методів лікування порушення сечовипускання при ДГПЗ “золотим стандартом” у всьому світі визнана трансуретральна резекція передміхурової залози. Ефективність хірургічних втручань складає 80-90%, однак поряд з високою ефективністю існує певний ризик інтра- і післяопераційних ускладнень, таких як кровотеча, склероз шийки сечового міхура, ретроградна еякуляція, нетримання сечі, стриктура уретри, запалення ложа ви-

даленої передміхурової залози. Такі ускладнення трапляються в середньому у 15-30% пацієнтів. До того ж не всім пацієнтам показане хірургічне лікування через наявність супутньої патології, яка часто спостерігається у хворих похилого віку [12].

Поряд з хірургічним лікуванням застосовують фармакотерапію, однак перш ніж призначити консервативне лікування, лікар повинен отримати відповіді на такі питання (А.В.Сівков, 1999): 1) чи є у пацієнта абсолютні показання до оперативного лікування, можливо, йому достатньо призначити фармакотерапію; 2) наскільки великий ризик оперативного втручання; 3) чи згідний хворий на операцію; 4) чи є у хворого обструктивні та іритативні симптоми ДГПЗ, їх оцінка за 35-бальною шкалою IPSS (табл. 3); 5) слід оцінити якість життя за 6-бальною шкалою QOL (табл. 2); 6) та ступінь уродинамічних порушень; 7) визначити наявність запальних процесів в органах сечостатевої системи; 8) з'ясувати, чи збережена у пацієнта статеві активність; 9) який рівень PSA. Для того щоб дати відповідь на ці питання, запропоновані конкретні методи їх виявлення та чіткі критерії оцінки (табл. 3) [2, 13, 20].

Відповідно до рекомендацій Міжнародних нарад, які присвячені ДГПЗ (Париж, 1991, 1993, 1997, 2000 та Монте-Карло, 1997),

Таблиця 2

Міжнародна система сумарної оцінки симптомів захворювання простати в балах (IPSS) (розроблена Американською урологічною асоціацією)

Протягом останнього місяця як часто...	Ні	Рідше, ніж один раз на 5 випадків	Менше 50% випадків	У 50% випадків	Більше 50% випадків	Майже завжди
1) ... виникало відчуття неповного випорожнення сечового міхура	0	1	2	3	4	5
2) ... була потреба помочитися скоріше, ніж через дві години після попереднього сечовипускання	0	1	2	3	4	5
3) ... акт сечовипускання відбувається з перервами	0	1	2	3	4	5
4) ... важко тимчасово утриматись від сечовипускання	0	1	2	3	4	5
5) ... відчували слабкий потік сечі	0	1	2	3	4	5
6) ... необхідно було прикладати зусилля, щоб почати сечовипускання	0	1	2	3	4	5
7) в середньому скільки разів прийшлося вставати, щоб помочитися, починаючи з того часу, коли ви лягаєте спати і закінчуючи часом пробудження	0 ні	1 1 раз	2 2 рази	3 3 рази	4 4 рази	5 5 і більше разів
Сумарний бал IPSS =						
Якість життя за умови порушення сечовипускання						

Таблиця 3

Основні критерії і методи їх виявлення, які допомагають правильно призначати лікування хворим на доброякісну гіперплазію передміхурової залози

Критерії	Методи дослідження
Співвідношення обструктивних та іритативних симптомів	Анкета IPSS
Показники якості життя	Анкета QOL
Розміри і ехоструктура передміхурової залози	ТРУЗД
Об'єм залишкової сечі	УЗД
Характер уродинамічних порушень та ступінь інфравезикальної обструкції	1) Урофлоуметрія 2) Щоденник сечовипускань 3) Визначення максимальної швидкості сечовипускання
Функціональний стан верхніх сечових шляхів	1) Біохімічний аналіз крові 2) УЗД нирок
Наявність інфекції в органах сечостатевої системи	1) Загальний аналіз сечі 2) Посів сечі 3) Аналіз секрету простати
Виключення раку передміхурової залози	1) Ректальне пальцеве дослідження 2) PSA 3) Біопсія простати
Загальний стан хворого	1) Анамнез 2) Огляд 3) Додаткові дослідження
Стан статевої функції	Анкетування

медикаментозне лікування захворювання повинно відповідати наступним критеріям: бути ефективним, безпечним, патогенетично обгрунтованим, забезпечувати значне покращення симптоматики при мінімальному ризику ускладнень [9, 16, 17, 19].

Досить часто для лікування ДГЗП застосовують селективні α_1 -адреноблокатори (празозин, індорамін, теразозин, доксазозин, альфузозин) та суперселективний $\alpha_{1A/D}$ -адреноблокатор (тамсулозин), які сповільнюють експресію α_1 -адренорецепторів, скупчених у великій кількості біля шийки сечового міхура і передміхурової залози. І цим самим: 1) нормалізують тонус гладкої мускулатури простатичної частини уретри, капсули простати і сім'яних пухирців; 2) покращують кровообіг у сечовому міхурі; 3) покращують резервуарну функцію сечового міхура; 4) зменшують розлади сечовипускання.

Всі α_1 -адреноблокатори можуть викликати подібні побічні реакції: артеріальну гіпотензію, запа-

Таблиця 4

**Лікарські рослини, які застосовуються для лікування
доброякісної гіперплазії передміхурової залози**

Субстрат лікарських рослин	Лікарський засіб
Сагова пальма	Перміксон, простасерен, простаплант, строген, серпенс, простамол-уно, простес
Африканська слива	Таденан, тріаном
Африканська картопля	Харзон
Гарбуз звичайний	Номон, тиквеол, пепонен
Тополя чорна	Аденол-форте
Сагова пальма, ехінацея	Спазмо-ургенін
Екстракт кореня кропиви	Логопед, уртирон, базотон-уно, уртика-плюс, простафіт, проставерн, простагален
Екстракт квіткового пилку	Цернілтол
Екстракт тропічних рослин	Спеман
Комбіновані препарати	Простатофіт, простагут, простапол, простамед, номон, евіпростат, просталад

морочення, головний біль, риніт, порушення сну, загальну слабкість, нудоту, підвищене серцебиття, часте сечовипускання, патологічну еякуляцію. До того ж після припинення лікування прояви захворювання повертаються [3, 16].

Найбільш широко вживаними та ефективними лікарськими засобами є інгібітори 5- α редуктази (фінастерид, дутастерид), які пригнічують перетворення тестостерону на дигідротестостерон, а також через специфічні протеази активують апоптоз в епітелії і стромі передміхурової залози, що приводить до зменшення розміру передміхурової залози та покращення відтоку сечі. Рекомендується застосовувати дані лікарські препарати протягом не менше 6-12 місяців. Побічна дія: імпотенція — 3,7%, зниження лібідо — 3,3%, зменшення об'єму еякуляту — 2,8%; побічні ефекти зникають лише через 2 місяці після припинення прийому препарату [1, 2].

З огляду на те, що розвиток ДГПЗ в основному пов'язаний з віковими гормональними змінами, існує патогенетичне підґрунтя для застосування гормональної терапії. В результаті застосування препаратів з гормональною активністю (антиандрогени, гестагени, андрогени, естрогени, антиестрогени, інгібітори ароматази) у хворих на ДГПЗ спостерігається

ступове зменшення об'єму простати, зменшення симптоматики та покращення уродинамічних показників в середньому на 30-50%. Однак, близько 80% пацієнтів скаржаться на побічні ефекти лікування, такі як: імпотенція, зниження лібідо, погіршення діяльності серця та ін. Тому на теперішній час гормональна терапія досить рідко застосовується [13].

Фітопрепарати мають велику популярність як серед лікарів, так і серед хворих і в багатьох країнах утримують домінуючу позицію серед лікарських засобів, які застосовують хворі на ДГПЗ. Наприклад, у США рослинні препарати щорічно продаються на суму 1,5 млрд доларів [22, 23, 28, 30]. В Італії 50% хворих на ДГПЗ, яким призначене медикаментозне лікування, приймають фітопрепарати [27]. У Німеччині та Австрії фітопрепарати складають 90% всіх засобів, які застосовуються для лікування ДГПЗ [24, 31]. Доведено, що це безпечні лікарські засоби, а їх застосування супроводжується мінімальним ризиком побічної дії [8, 11, 16, 26].

Нині широко використовуються фітопрепарати, збагачені фітостеролами, фітоестрогенами, терпеноїдами, жирними кислотами, рослинною олією, полісахаридами та флавоноїдами (табл. 4). За-

значені діючі речовини: 1) пригнічують активність 5- α -редуктази, ароматази та виділення факторів росту; 2) виявляють антиандрогенний вплив; 3) проявляють протизапальний та протинабряковий ефекти; 4) зменшують вміст глобуліну, який зв'язує статеві гормони в крові; 5) виступають у ролі сквенджерів (пасток) вільних радикалів; 6) знижують тонус сечових шляхів.

Фітотерапія ДГПЗ має цілу низку переваг.

1. Виражена терапевтична активність, малий спектр побічних ефектів порівняно з синтетичними препаратами, широкий діапазон терапевтичної дії і незначна токсичність дозволяють тривалий час застосовувати фітопрепарати без ризику серйозних ускладнень.

2. Фармакодинаміка більш багата, що дозволяє впливати одночасно на декілька патогенетичних ланок.

3. Завдяки наявності біологічно активних речовин спостерігається моделюючий вплив на імунітет та обмін речовин.

4. Лікування фітопрепаратами можливе в амбулаторних умовах.

5. Фармакоекономічні характеристики курсу лікування фітопрепаратами вигідно відрізняються у порівнянні з іншими схемами, у яких використовуються лікарські засоби синтетичного походження [18, 21].

Отже, можна сказати, що лікарські засоби, виготовлені на основі рослинних субстанцій, є одними з найбезпечніших та найефективніших ліків, які здатні проявляти широкий спектр дії на фоні незначної токсичності і з мінімальним ризиком виникнення побічних ефектів.

ВИСНОВКИ

1. ДГПЗ — найбільш розповсюджене захворювання сечостатевої системи чоловіків у розвинутих країнах світу, яке впливає на фізичний стан і якість життя хворих, тому є не тільки медичною, але й соціальною та економічною проблемою.

2. Проаналізувавши дані сучасної літератури, ми дійшли висновку, що в основному використовую-

ються 2 методи лікування ДГЗП — хірургічний та консервативний. І хоча хірургічний метод має високу ефективність, однак існує ризик інтра- і післяопераційних ускладнень. Тому сьогодні спостерігається тенденція розпочинати лікування з фармакотерапії і тільки у випадку її неефективності застосувати оперативне втручання.

3. Незважаючи на те, що в комплексному консервативному лікуванні використовують 4 групи лікарських засобів, найбільш поширеними є рослинні препарати, які володіють виразною терапевтичною активністю, широким діапазоном дії та малим спектром побічних ефектів порівняно з їх синтетичними аналогами.

4. Таким чином, враховуючи широкий спектр побічних ефектів, відносну токсичність, високу вартість синтетичних препаратів, які хворий вимушений приймати тривалий час для лікування ДГЗП, актуальним є створення нових вітчизняних лікарських засобів на основі рослинних субстанцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Чиненов Д.В. // *Лечащий врач*. — 2007. — №4. — С. 70-73.
2. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н., Корниенко В.И., Лукьянов А.Э. // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. — 2005. — №1. — С. 45-52.
3. Бухтиарова Т., Литовченко А., Дроговоз С., Хоменко В. // *Вісник фармакол. та фармацевції*. — 2003. — №9. — С. 36-39.
4. Вовк Е.И., Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Мишутченко О.П. // *Архив патол.* — 2008. — Т. 70, №2. — С. 55-58.
5. Глыбочко П.В. // *Мед. сестра*. — 2005. — №5. — С. 2-3.
6. Горюловский Л.М., Зингеренко М. // *Лечащий врач*. — 2003. — №7. — С. 32-35.
7. Горпинченко И.И., Судариков И.В., Мирошников Я.О., Гурженко Ю.Н. // *Здоровье мужчины*. — 2003. — №3. — С. 69-74.
8. Захматов Ю.М., Варенцов Г.И., Корнев А.И., Ответчиков И.Н. // *Рос. мед. журн.* — 2001. — №1. — С. 20-25.
9. Кирилук М.Л. // *Здоровье мужчины*. — 2008. — №4. — С. 148-150.
10. Лесін А.І., Попадинець О.Г. // *Галицький лікарський вісник*. — 2003. — Т. 10, №2. — С. 122-125.
11. Личковський О.Е. // *Практична медицина*. — 2002. — №3. — С. 101-104.
12. Логинов О.В. // *Вестник семейной медицины*. — 2008. — №1. — С. 20-22.
13. Локшин К. // *Врач*. — 2006. — №8. — С. 15-20.
14. Миллер А.М., Ярошенко В.П., Сорока П.В., Стахнев Е.Ю. // *Урол.* — 2008. — №5 — С. 50-54.
15. Пасечников С.П., Никитин О.Д. // *Здоровье мужчины*. — 2006. — №1. — С. 89-93.
16. Переверзев А.С. // *Здоровье мужчины*. — 2004. — №1. — С. 87-93.
17. Пирогов В.О., Нікітаєв С.В. // *Журн. практичного лікаря*. — 2008. — №1. — С. 35-38.
18. Дроговоз С.М., Бухтиарова Т.А., Россихин В.В. и др. *Простатопротекторы / Под ред. С.М.Дроговоз*. — Х.: ООО Производственное предприятие "Плеяда", 2005. — 184 с.
19. Серняк Ю.П., Грінь В.В., Рева О.С., Фуксзон О.С. // *Урол.* — 2003. — №1. — С. 67-70.
20. Стаховский Э.А., Бильк В.И., Войленко О.А., Котов В.А. // *Журн. практ. лікаря*. — 2001. — №6. — С. 29-31.
21. Строй О.О., Борис Ю.Б., Мисик Ю.О. та ін. // *Практична медицина*. — 2004. — №2. — С. 71-75.
22. Avins A.L., Bent S. // *Curr. Urol. Rep.* — 2006. — Vol. 7 (4). — P. 260-265.
23. Bent S., Kane C., Shinohara K. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 557-566.
24. Buck A.C. // *Br. J. Urol.* — 1996. — Vol. 78. — P. 325-326.
25. Chapple C.R. // *Eur. Urol.* — 1999. — Vol. 36. — P. 16.
26. Cunninqham G.R., Kadmon D. // *Новые мед. технол.* — 2002. — №2. — С. 23-25.
27. Di Silverio F., Flammia G.P., Sciarra A. et al. // *Minerva Urol. Nefrol.* — 1993. — Vol. 45. — P. 143-149.
28. Ernst E. // *Am. J. Med.* — 1998. — Vol. 104. — P. 170-178.
29. Girman C.J., Jacobsen S.J., Guess H.A. // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 153. — P. 1510-1015.
30. Gordon A.E., Shaughnessy A.F. // *Am. Fam. Physicians.* — 2003. — Vol. 67. — P. 1281-1283.
31. Hutchison A., Farmer R., Verhamme K. et al. // *Eur. Urol.* — 2007. — Vol. 51. — P. 207-215.

32. Pecoraro S., Abbecchiarico A., Gambardella M.C., Sepe G. //J. Urol. — 2004. — Nov; Vol. 172 (5 Pt 1). — P. 1792-1799.
33. Pientka L. Epidemiologie. In: Benigne Prostatahyperplasia. — Springer, 2000. — P. 3-25.
34. Wilt T.J. //Br. J. Urol. International. — 2002. — Vol. 324. — P. 1047-1048.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 714-27-15.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 16.06.2009 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **доксидиклін** (Антибактеріальний засіб для системного застосування. Код АТС J01A A02)

Хворий Д. (18 років) з діагнозом: назофаринготрахеїт було призначено препарат, який містить доксидиклін (перорально по 100 мг 2 рази на добу). Через чотири дні після початку прийому препарату, який містить доксидиклін, у хворого з'явилися слабкість, нудота, біль в епігастрії, дисбактеріоз. Одночасно хвора приймала копацил, трайфед. Препарат, який містить доксидиклін, було відмінено, реакцію купірували за допомогою препарату хілак форте. Після проведеної терапії зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Львівського регіонального відділення ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **нафтидрофурилу гідрогеносалат** (Периферичні вазодилататори. Код АТС C04A X21)

Хворий М. (67 років) з діагнозом: полінейропатія нижніх кінцівок було призначено препарат, який містить нафтидрофурилу гідрогеносалат (перорально по 100 мг 3 рази на добу). Через сім днів після початку прийому препарату, який містить нафтидрофурилу гідрогеносалат, у хворого з'явилися головний біль, артеріальний тиск знизився до 90/60 мм рт.ст. (при нормі 140/90 мм рт.ст.) Препарат, який містить нафтидрофурилу гідрогеносалат, було відмінено, реакцію купірували за допомогою кордіаміну, АТФ. Після проведеної терапії зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Харківського регіонального відділення ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.