

COVID-19. Перспективи застосування альфа-ліпоєвої (тіоктової) кислоти

Препарати альфа-ліпоєвої (тіоктової) кислоти (АЛК) добре вивчені й займають чільне місце у клінічній практиці спеціалістів усього світу, зумовлюючи позитивні полівекторні ефекти при цілому ряді захворювань, у патогенезі яких провідну роль відіграють оксидативний стрес, запалення, надмірні клітинні й гуморальні імунні реакції. Завдяки таким цінним багатогранним ефектам і при позитивному профілю переносимості нині АЛК викликає інтерес дослідників як перспективна молекула при інфекції, спричиненій коронавірусом нового типу SARS-CoV-2. Для напрацювання необхідної доказової бази під час спалаху в Китаї коронавірусної інфекції проведено багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження (**ChiCTR2000029851**) **ефективності й безпеки** застосування АЛК в лікуванні нової коронавірусної пневмонії при COVID-19. Триває ще одне, більш масштабне випробування (**ChiCTR2000030471**), **спрямоване на оцінку ефективності й безпеки** внутрішньовенного введення АЛК для зниження ризику прогресування нової коронавірусної пневмонії при COVID-19, яке закінчиться у квітні 2020 (www.chictr.org.cn).

Згідно з даними нещодавно опублікованого дослідження, проведеного науковцями з США, збагачення раціону деякими антиоксидантами може сприяти формуванню фізіологічної імунної відповіді при зараженні оболонковими РНК-вірусами, такими як грип і коронавірус (McCarty M.F., DiNicolantonio J.J., 2020). За висновками дослідників, альфа-ліпоєва кислота (АЛК), N-ацетицистеїн, селен, ферулова кислота, бета-глюкан дріжджів та деякі інші речовини можуть сприяти зменшенню вираженості деяких симптомів при цих захворюваннях, а також підвищити фізіологічну противірусну активність організму шляхом продукції інтерферону.

У публікації йдеться, зокрема, про потенційну здатність антиоксидантів сприяти запобіганню респіраторного дистрес-синдрому — провідної патогенетичної ланки тяжкого, потенційно летального перебігу COVID-19. Антиоксиданти, у тому числі АЛК, пригнічуючи надмірні запальні реакції, можуть захищати легені під час вірусних атак. З одного боку, вони сприяють пригніченню розповсюдження вірусу, з другого — послаблюють прозапальну медіацію в ендотеліальних клітинах, пов'язану із підсиленням міграції клітинних елементів у вогнище запалення.

Від чого залежить тяжкість перебігу COVID-19?

Перебіг більшості підтверджених випадків COVID-19 відбувається із симптомами легкого та середнього ступеня тяжкості, як звичайне гостре респіраторне захворювання. Згідно з аналізом найбільшого на сьогодні набору даних про новий спалах коронавірусу, опублікованим 17 лютого 2020 р. Китайським центром з контролю і профілактики захворювань, у 81% хворих відзначено перебіг COVID-19 із синдромами легкого ступеня тяжкості (Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, 2020). Тяжкий перебіг відзначено у 14% випадків, а ще у 5% пацієнтів стан розцінювали як критичний (у зв'язку з наявністю тяжкої дихальної недостатності, септичного шоку і/або поліорганної недостатності). Життя майже 2,3% пацієнтів зберегти не вдалося. На думку багатьох експертів, імовірно, оцінка рівня смертності є завищеною, оскільки багато легких випадків могли залишитися не діагностованими.

Аналіз близько 45 тис. підтверджених випадків дозволяє припустити, що до розвитку тяжких форм COVID-19 особливо схильні пацієнти з наявними хронічними захворюваннями та люди літнього віку. У той час, як загальний коефіцієнт летальності (case-fatality rate — CFR) у хворих без попередньої патології становив менше 1%, на тлі серцево-судинних захворювань він становив 10,5%, при цукровому діабеті — 7,3% і близько 6% — у пацієнтів із хронічними захворюваннями дихальних шляхів, артеріальною гіпертензією чи онкопатологією.

Пацієнти віком старше 80 років піддаються найвищому ризику, причому 14,8% з них помирають. Летальні результати

при COVID-19 відзначали в кожній віковій групі, окрім дітей віком до 9 років. «Зареєстровано відносно небагато випадків серед дітей», — заявив під час спалаху в Китаї генеральний директор Всесвітньої організації охорони здоров'я Тедрос Адханом Гебре-есус.

Ця картина зростаючої тяжкості з віком відрізняє COVID-19 від деяких епідемій інших вірусних хвороб, зокрема пандемії грипу 1918 р., смертність при якій була високою у маленьких дітей і людей віком 20–40 років. Проте це в цілому узгоджується з даними про спалахи коронавірусних інфекцій інших типів — тяжкого гострого респіраторного синдрому 2002 р. (Severe Acute Respiratory Syndrome — SARS) і близько-східного респіраторного синдрому 2012 р. (Middle East respiratory syndrome — MERS).

Ще невідомо достеменно, чому особливо тяжкий перебіг хвороби саме у старших вікових групах. Але з урахуванням досліджень інших респіраторних вірусів експерти припускають, що несприятливий розвиток клінічної ситуації пов'язаний з імунною відповіддю людини. «Вірус, звичайно, важливий, але відповідь організму хазяїна має не менше, або навіть більше значення», — відзначають дослідники (Channarpanavar R. et al., 2019).

SARS-CoV-2 — остання крапля для перевантаженого органа

Назва вірусу пов'язана з його будовою: на поверхні є шиповидні відростки, що нагадують сонячну корону. Коронавіруси не проникають через мембрану клітини в довільних місцях, як багато інших. S-протеїни, закріплені на «короні», імітують корисні для організму речовини, що ускладнює розпізнавання самого вірусу системою імунітету. Так, SARS-CoV-2 «обманним» шляхом прикріплюється до трансмембранних рецепторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ, або ACE2). «Ошукані» рецептори клітин епітелію дихальних шляхів самі надійно прикріплюють вірус до своєї мембрани, зчіплюючись із фальшивими молекулами S-протеїнів «корони» (рис. 1). Потім коронавірус відкріплює рецептор від мембрани і продавляє його всередину клітини, впрорскуючи свої РНК в цитоплазму клітини. Як тільки SARS-CoV-2 проникає у клітини, що утворюють епітеліальну вистилку дихальних шляхів, він починає в них розмножуватися. Кожна заражена клітина може випустити мільйони копій вірусу, перш ніж остаточно зруйнується і загине. Віруси можуть інфікувати оточуючі клітини або покинути легені разом із крапельками рідини. Пошкодження, що виникає у клітинах внаслідок життєдіяльності вірусів, запускає реакцію імунної системи з формуванням запалення, перебіг якого у більшості людей локальний, із залученням прилеглих імунних клітин, що знищують збудника. При нормальному функціонуванні імунної системи з часом імунна відповідь стихає, і пацієнт одужує.

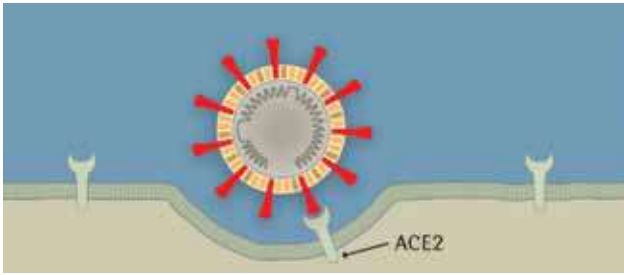


Рис. 1. Приєднання клітинами дихальних шляхів вірусів SARS-CoV-2 за допомогою «ошуканих» трансмембранних рецепторів АПФ, або ACE2

Деякі люди, особливо літнього віку з хронічними захворюваннями, можуть мати дисфункцію імунної системи, що утруднює контроль реакції на певні патогени. Це може викликати лавиноподібне наростання імунної відповіді, що призводить до цитокінового шторму і бомбардування легеневої тканини імунними клітинами. У такій ситуації настає виражена запальна трансформація паренхіми легень із подальшим формуванням фіброзу і зниженням дихальної функції. Масивний запальний процес у легенях чинить також системну дію на інші органи і тканини. Вихід імунної відповіді з-під контролю також може статися, якщо реалізація імунних механізмів запізнюється, як це нерідко буває у людей літнього віку.

Через які механізми реалізується підвищена вразливість легень до коронавірусу?

Зазначимо, що «насосні станції» нашого організму піддаються впливу 8 тис. л насиченого киснем повітря, а також агресивних і токсичних часток (Santín A.M. et al., 2007). Проведені дослідження свідчать, що вихлопні гази також поглиблюють наслідки грипоподібної інфекції у клітинах респіраторного епітелію (Ito T. et al., 2006).

У пошуках лікування та профілактики тяжких ускладнень COVID-19

Чому АЛК привертає увагу спеціалістів?

1. Імуномодулювальний ефект

Накопичено багато доказів про те, що АЛК може чинити імуномодулювальний ефект на імунну систему. Патогенетично ці ефекти мають місце як на тлі патологічно зміненої, так і нормальної імунної відповіді (табл. 1).

Таблиця 1. Реалізація імуномодулювальних ефектів АЛК на тлі різних патологічних станів і у здоровому організмі (адаповано за: Liu W. et al., 2019)

Патофізіологічний фон	Ефекти
Вірусна інфекція (ВІЛ, грип, гепатит)	<ul style="list-style-type: none"> • Збільшення кількості клітин Т-хелперів (Th); • індукція проліферації лімфоцитів; • поліпшення порушеної функції мітохондрій Т-клітин; • зниження активності прозапальних цитокінів; • посилення активності інтерференової відповіді
Онкопатологія	<ul style="list-style-type: none"> • Індукція дозрівання лімфоцитів від G0/G1 до S-фази; • інгібування активації ядерного чинника каппа-В (NF-κB), • зменшення міграції Т-клітин, лімфоцитів і моноцитів
Норма	<ul style="list-style-type: none"> • індукція синтезу циклічного аденозину монофосфату (цАМФ), який впливає на проліферацію та активацію Т-клітин; • пригнічення експресії молекул CD4; • підтримка інтерференової відповіді та ослаблення міграції В-клітин

Таким чином, завдяки імуномодулювальним ефектам АЛК є універсальним регулятором механізмів клітинного протипатогенного захисту.

2. Потужна антиоксидантна дія

Ліквідація «locus minoris resistentiae» (місце найменшого опору)

Як антиоксидант АЛК здатна відігравати ключову роль у терапії при деяких захворюваннях шляхом захисту від окиснювального пошкодження (Tibullo D. et al., 2017). Оскільки окислювальний стрес із накопиченням вільних радикалів несприятливо впливає

на здатність клітин ефективно чинити опір інфекції, попередня нейтралізація вільних радикалів здатна сприяти зменшенню ураження легень. Виявилося, що введення потужного антиоксиданту АЛК підвищує опірність клітин зараженню людським коронавірусом (Wu Y.H. et al., 2008). Автори цього дослідження зробили висновок, що АЛК може захистити пацієнтів з порушеним окиснювальним потенціалом клітин від тяжких наслідків вірусних інфекцій.

Потенціє дію інших антиоксидантів

Є дані, що АЛК ефективніша щодо усунення окислювального стресу, ніж вітаміни С і Е (El-Senousey H.K. et al., 2018). Однак за наявності цих сполук у клітинах АЛК сприяє прояву ними антиоксидантної активності (рис. 2).



Рис. 2. Потенціуюча дія АЛК на основні антиоксидантні клітинні системи

АЛК бере участь у каскаді відновлення коензиму Q10 (Архипов В.В., 2016). Також АЛК виконує роль редуктанту при зниженні редокс-потенціалу і бере участь у відновленні глутатіону (Корнякова В.В. та ін., 2017). Здатність підвищувати внутрішньоклітинний рівень глутатіону (Tibullo D. et al., 2017) і компенсувати окиснювальний стрес є дуже важливою для нормального функціонування імунної системи, і може бути корисною у подоланні наслідків інфікування коронавірусами.

3. Протизапальна дія та зменшення вираженості надмірної запальної реакції

Однак АЛК захищає тканини від пошкодження не тільки завдяки потужній антиоксидантній активності та регуляції імунної відповіді (Morini M. et al., 2004). Її присутність у клітинах оберігає їх від непропорційно сильних, надмірних реакцій як на зовнішні (бактерії та віруси), так і на внутрішні (гіперчутливість) фактори.

АЛК чудово справляється із запобіганням гіперергічним реакціям при запаленні, запобігаючи експансії імунокомпетентних клітин (подібне спостерігається при COVID-19). АЛК надає інгібувальний ефект відносно експресії прозапальних цитокінів та хемокинів (Hwang S. et al., 2016). Вчені з Сеула повідомили, що АЛК пригнічує запалення за рахунок зниження активності циклооксигенази-2 і продукції захисних простагландинів (PGE2) (Ha N. et al., 2006). За даними японських авторів, вона знижує експресію синтази оксиду азоту у стимульованих цитокінами клітинах (Yamada M. et al., 2012). Китайські фахівці з відділення інтенсивної терапії детально вивчили клітинні механізми зменшення вивільнення фактора некрозу пухлини (TNF)-α та інших цитокінів (Chang P. et al., 2017). Зазначимо, що АЛК знижувала прозапальну відповідь у дозах, що не мали суттєвого впливу на життєздатність клітин.

Оскільки посилена продукція цитокінів і дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази визначені як фактори, що підсилюють негативні наслідки коронавірусної інфекції у людини (Zhang L., Liu Y., 2020), автори на підставі викладених відомостей припустили, що АЛК може використовуватися як додаткова терапія при COVID-19.

За даними цілого ряду досліджень, АЛК є ендогенним антиоксидантом зі значною протизапальною дією (Evans J.L., 2000; Negazy S.K. et al., 2013; Zhao L., Hu F.X., 2014; Saygin M. et al., 2016). Під впливом АЛК клітинна відповідь на вірусну інфекцію стає більш результативною (рис. 3). Зокрема, її присутність при атаці вірусами грипу типу А істотно пригнічує активність каспаз-3 і підвищує активність інтерферонів I типу (Bai S.-W. et al., 2012).

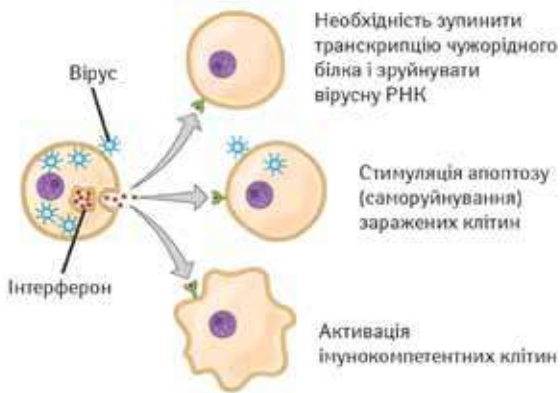


Рис. 3. Інтерферони, що виділяються клітиною, зараженою респіраторним РНК-вірусом, спонукають сусідні клітини допомогти зупинити інфекцію (Clark M.A. et al., 2018)

АЛК може пригнічувати поширення вірусу і зменшувати вираженість прозапальної реакції в ендотеліальних клітинах, що супроводжується міграцією лейкоцитів.

Рекомендації щодо дозування

Зазвичай АЛК (тіоктову кислоту) дорослим призначають по 600 мг 1 раз на добу. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання.

Однак автори вищезазначеного дослідження (McCarty M.F., DiNicolantonio J.J., 2020) рекомендують таке дозування активних речовин, у тому числі АЛК, що з високою вірогідністю буде ефективним для контролю РНК-вірусів, імовірно, і SARS-CoV-2, що викликає COVID-19 (табл. 2).

Таблиця 2. Рекомендовані дозування деяких активних речовин, що мають властивості, які сприяють фізіологічній імунній відповіді при інфекціях, спричинених оболонковими РНК-вірусами, в тому числі SARS-CoV-2

Активна речовина	Добова доза
Ліпоєва кислота	1200–1800 мг
Спіруліна	15 г
N-ацетилцистеїн	1200–1800 мг
Селен	50–100 мкг
Цинк	30–50 мг
Бета-глюкан дріжджів	250–500 мг

У фокусі уваги – пацієнти з цукровим діабетом (ЦД)

Оскільки ризик тяжкого перебігу COVID-19 на фоні наявних хронічних захворювань, яким є і ЦД, різко підвищується, то вкрай важливо цих пацієнтів тримати у фокусі уваги спеціалістів. Головне завдання — підтримувати організм пацієнта з ЦД у такому стані, щоб у разі захворювання на COVID-19 перебіг хвороби був якомога легшим. Для цього необхідно: підтримувати оптимальний глікемічний контроль, не допускати тяжкого перебігу вже наявних ускладнень ЦД (наприклад діабетичної полінейропатії).

Саме діабетична полінейропатія (ДПН) — найчастіше ускладнення ЦД, що характеризується прогресуючою загибеллю нервових волокон периферичних нервів, порушенням різних видів чутливості, формуванням виразок стопи, зниженням працездатності, погіршенням якості життя і в результаті — підвищенням смертності хворих на ЦД.

Доведено, що одним із ключових патогенетичних механізмів формування ДПН є оксидативний стрес, що призводить до пошкодження ендотелію судин і нервових волокон. Саме тому золотим стандартом патогенетичної терапії з фундаментальною доказовою базою вже багато років вважаться АЛК.

Загальноприйнята схема терапії АЛК при ДПН: 600 мг 1 раз на добу парентерально 10–20 днів із подальшим переходом на пероральний прийом 600 мг 1 раз на добу протягом 1–2 міс.

Комплексна полівекторна дія АЛК. Перспективи при COVID-19

Таким чином, комплексна полівекторна дія АЛК: потужний антиоксидантний ефект, імуномодуляторний та протизапальний ефект привертають увагу клініцистів світу.

З огляду на вищенаведені дані спеціалісти вбачають чималі перспективи застосування АЛК у боротьбі з новою коронавірусною інфекцією.

Список використаної літератури

Архипов В.В., Городецкая Г.И., Журавлева М.В. и др. (2016) Влияние вспомогательных веществ на эффективность и безопасность препаратов тиоктовой кислоты. Медицинское обозрение, 26: 1788–1794.

Корнякова В.В., Конвай В.Д., Степанова И.П. и др. (2017) Перспективы применения альфа-липоевой кислоты при оксидативном стрессе. Междунар. журн. приклад. фундамент. исслед., 11 (1): 63–67.

Bai S.-W. & Chen, Cuiying & Ji, Jun & Xie et al. (2012) Inhibition Effect of Alpha-Lipoic Acid on the Propagation of Influenza A Virus in MDCK Cells. Pakistan Veterin. J., 32: 101–106.

Cantin A.M., White T.B., Cross C.E. et al. (2007) Antioxidants in cystic fibrosis: conclusions from the CF Antioxidant Workshop, Bethesda, Maryland, November 11–12, 200, Free Radic. Biol. Med., 42: 15–31.

Chang P., Liu J., Yu Y. et al. (2017) Alpha-Lipoic Acid Suppresses Extracellular Histone-Induced Release of the Inflammatory Mediator Tumor Necrosis Factor- α by Macrophages. Cell Physiol. Biochem., 42: 2559–2568.

Channappanavar R., Fehr A.R., Zheng J. et al. (2019) IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. J. Clin. Invest., 130: 3625–3639.

Clark M.A., Douglas M., Choi J. (2018) Biology 2e by OpenStax. XanEdu Publishing Inc; 2nd ed. Mar. 28, 1578 p.

El-Senousey H.K., Chen B., Wang J.Y. et al. (2018) Effects of dietary vitamin C, vitamin E, and alpha-lipoic acid supplementation on the antioxidant defense system and immune-related gene expression in broilers exposed to oxidative stress by dexamethasone. Poultry Sci., 97(Iss. 1): 30–38.

Evans J.L., Goldfine I.D. (2000) Alpha-lipoic acid: A multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. Diabetes Technol. Ther., 2: 401–413.

Ha H., Lee J.H., Kim H.N. et al. (2006) Alpha-lipoic acid inhibits inflammatory bone resorption by suppressing prostaglandin e2 synthesis. J. Immunol., 176: 111–117.

Hegazy S.K., Tolba O.A., Mostafa T.M. et al. (2013) Alpha-lipoic acid improves subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type 1 diabetes. Rev. Diabet Stud., 10: 58–67.

Hwang S., Byun J.W., Yoon J.S., Lee E.J. (2016) Inhibitory Effects of α -Lipoic Acid on Oxidative Stress-Induced Adipogenesis in Orbital Fibroblasts From Patients With Graves Ophthalmopathy. Medicine, 95(Iss. 2): e2497.

Ito T., Okumura H., Tsukue N. et al. (2006) Effect of diesel exhaust particles on mRNA expression of viral and bacterial receptors in rat lung epithelial L2 cell, Toxicol Lett, 165: 66–70.

Liu W., Shi L.J., Li S.G. (2019) The Immunomodulatory Effect of Alpha-Lipoic Acid in Autoimmune Diseases. Biomed Res Int., 8086257. Mar. 20.

McCarty M.F., DiNicolantonio J.J. (2020) Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. Progr. Cardiovasc. Dis., 1(https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.02.007)(http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062020300372).

Morini M., Roccatagliata L., Dell’Eva R. et al. (2004) Alpha-lipoic acid is effective in prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. J. Neuroimmunol., 148(1–2): 146–153.

Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team (2020) The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 41(2): 145–151.

Saygin M., Asci H., Cankara F.N. et al. (2016) The impact of high fructose on cardiovascular system: Role of alpha-lipoic acid. Hum. Exp. Toxicol., 35: 194–204.

Tibullo D., Li Volti G., Giallongo C. et al. (2017) Biochemical and clinical relevance of alpha-lipoic acid: Antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. Inflamm. Res., 66: 947–959.

Wu Y.H., Tseng C.P., Cheng M.L. et al. (2008) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances human coronavirus 229E infection. J. Infect. Dis., 197: 812–816.

Yamada M., Kaibori M., Tanaka H. et al. (2012) Alpha-lipoic acid prevents the induction of inos gene expression through destabilization of its mrna in proinflammatory cytokine-stimulated hepatocytes. Dig. Dis. Sci, 57: 943–951.

Zhang L., Liu Y. (2020) Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med. Virol., 92(5): 479–490. doi: 10.1002/jmv.25707.

Zhao L., Hu F.X. (2014) Alpha-lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci, 18: 3715–3719.

Дар'я Полякова

α-ліпоєва (тіоктова) кислота

еспа-ліпон®

Ключ до зцілення

Р.П. № UA/4179/02/02, UA/4179/01/02



АНТИОКСИДАНТ



ОРГАНОПРОТЕКТОР



НЕЙРОПРОТЕКТОР



ДЕТОКСИКАНТ

КОМПЛЕКСНА ПОЛІВЕКТОРНА ДІЯ

- Імуномодулювальний ефект
- Потужна антиоксидантна дія
- Потенціуюча дія на основні антиоксиданти: vit C, E, глутатіон, коензим Q10
- Протизапальна дія та зменшення вираженості надмірної запальної реакції
- Патогенетична терапія діабетичної периферичної та автономної нейропатії

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ЕСПА-ЛІПОН®. **Склад:** діюча речовина: 1 таблетка містить тіоктової кислоти 600 мг; 1 ампула містить 755 мг етилендіамінової солі кислоти тіоктової (еквівалентно 600 мг кислоти тіоктової). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Кислота тіоктова. Код АТХ А16А Х01. **Показання.** Лікування діабетичної полінейропатії. **Противоказання.** Підвищена чутливість до тіоктової кислоти або до одного з інших компонентів препарату. **Спосіб застосування та дози.** Еспа-ліпон у формі розчину для ін'єкцій. Дорослим застосовують 1 раз на добу 24 мл розчину у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Розчин вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії; застосовують протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Як подальше продовження терапії можна застосовувати Еспа-ліпон у вигляді внутрішньовенної інфузії; застосовують протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Як подальше продовження терапії можна застосовувати Еспа-ліпон у формі таблеток. Еспа-ліпон у формі таблеток. Дорослим застосовують внутрішньо по 1 таблетці 1 раз на добу. Таблетки не розжовувати та запивати достатньою кількістю рідини. Тривалість лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Оскільки діабетична полінейропатія — хронічне захворювання, терапія може бути тривалою. **Категорія випуску.** За рецептом. **Виробник.** Еспа-ліпон 600. Фарма Вернігероде ГмбХ, Німеччина. Еспа-ліпон ін'єкції 600. Еспа-ліпон ГмбХ, Німеччина. За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Еспа-ліпон 600 РП UA/4179/01/02 та Еспа-ліпон ін'єкції 600 РП UA/4179/02/02. Наказ МОЗ від 11.01.2016 № 6.

esparma®

www.esparma.com.ua