

О.І. Сміян, д.м.н., професор, Т.П. Бинда, к.м.н., Сумський державний університет

Застосування Едему у комплексній терапії алергічних захворювань

Стрімке збільшення поширеності алергічних захворювань у дітей пов'язують не тільки зі змінами оточуючого середовища, способу життя, харчування та збільшенням алергенного навантаження на дитячий організм, а й з покращенням діагностики цих захворювань. Завдяки цьому з алергією/гіперчутливістю асоціюється ряд симптомів і станів у дітей раннього віку, таких як зміни на шкірі, кольки, діарея, риніт, повторні захворювання верхніх дихальних шляхів, які раніше не пов'язували з алергією на харчові продукти. Певну роль у розвитку алергічних захворювань відіграє генетична схильність. Майже у третини дітей, у яких розвинулися алергічні прояви, можна знайти прямих родичів з такими захворюваннями. Маніфестація алергічних патологій у дитячому віці має чітку залежність від віку. У малюків переважно спостерігають різноманітні гастроінтестинальні симптоми, ознаки atopічної екземи, обструктивні симптоми, що супроводжуються свистячим видихом. Підлітки частіше страждають на астму та ринокон'юнктивіт.

Таким чином, у дитячому віці необхідно дотримуватися певного способу життя. Зовсім непросто індивідуально підібрати такий спосіб для кожного пацієнта і ще складніше домогтися його практичної реалізації. Адаптація дитини хоче почуватися повноцінною і відчувати всю ту радість, яку несе в собі дитинство. У цьому контексті професор Л.В. Беш (2000 р.) звертає увагу на те, що велике значення має не лише індивідуальна робота з дитиною та її оточенням, але й спеціальні освітні програми для батьків і педагогів. Саме ці люди – завжди поруч з дитиною, і вони мають допомогти їй адаптуватися до ситуації і вийти з неї переможцем.

До найбільш поширених і тяжких за клінічним перебігом алергічних захворювань, що, як правило, розпочинаються в дитячому віці, традиційно відносять atopічний дерматит (АД). За даними ВООЗ, на АД щорічно хворіє до 1 млн чоловік. У загальній структурі дерматологічної захворюваності питома вага цієї нозології становить до 20%. Захворюваність на АД в Україні за даними офіційної статистики коливається в межах 3-10%.

За сучасними уявленнями, АД (розділ 30 за МКБ 10-го перегляду) – алергічне захворювання шкіри, що виникає в ранньому дитячому віці в осіб зі спадковою схильністю до atopічних патологій, має хронічний рецидивуючий перебіг, вікові особливості локалізації й морфології вогнищ запалення, характеризується свербіжем шкірних покривів та гіперчутливістю як до специфічних (алергенних), так і до неспецифічних подразників.

Розвиток АД на сучасному етапі розглядають як наслідок складних взаємодій генетичних факторів, оточуючого середовища, інфекційних агентів, дефектів бар'єрної функції шкіри та порушень імунологічної відповіді.

Починаючись у ранньому віці, АД швидко набуває хронічного перебігу, спричиняючи значні страждання у хворої дитини, суттєво погіршує якість її життя і є економічним, психологічним і соціальним тягарем як для пацієнта, так і для членів його сім'ї.

Професор Л.В. Беш, даючи відповідь на запитання «Кому пропонувати і коли розпочинати первинні профілактичні заходи?», звертає увагу на те, що виникнення алергічної патології зумовлюється двома групами чинників: генетичними і факторами зовнішнього середовища. Передусім слід організувати адекватне харчування пацієнтів. Відомо, що більшість алергічних захворювань починаються у дітей першого року життя і, як правило, з харчової алергії. Протягом багатьох років акцент у профілактичних діях щодо розвитку харчової алергії робився на заходи, які проводилися після народження дитини, і лише впродовж останніх років інтерес науковців зосередився на внутрішньоутробному періоді.

Комплекс нефармакологічних заходів, безперечно, може суттєво впливати на прояви алергії, однак практика доводить, що він дуже рідко реалізується у повному обсязі. Саме тому особливої актуальності сьогодні набуває фармакологічна профілактика прогресування «алергічного

маршу». Над пошуком її оптимальних варіантів працюють науковці і практики всього світу. Існує дуже багато публікацій, маса серйозних контрольованих досліджень, присвячених пошуку фармакологічних засобів, які дозволять загальмувати або запобігти трансформації АД у бронхіальну астму. Серед них особлива увага приділена антигістамінним препаратам (АГП), що зумовлено роллю гістаміну в патогенезі алергічних реакцій.

Значимим досягненням фармакології стала поява АГП II покоління, які відрізняються більшою безпекою. Їх характеризує висока специфічність і спорідненість до H1-рецепторів, швидкий початок дії, відсутність седативного ефекту та зв'язку абсорбції з прийманням їжі, тахіфілаксії, проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, а також достатня тривалість ефекту (до 24 год). Проте і у цього покоління препаратів може виникати кардіотоксична дія. Результатом спроби її попередження стали фармакологічно активні метаболіти або стереоізомери АГП II покоління, до яких належать левоцетиризин, фексофенадин, дезлоратадин.

Сьогодні завершені довготривалі програми з вивчення профілактичного ефекту цих препаратів. Зокрема, за даними мультицентрового дослідження ЕТАС, тривале (впродовж багатьох років) застосування цетиризину виявляє незначний гальмівний вплив на «атопічний марш». Не можна вважати доведеним сьогодні і превентивний ефект тривалого курсу лоратадину щодо формування бронхіальної астми. Тому великі надії покладаються на ефективність профілактичного застосування найновішої генерації АГП – дезлоратадину, левоцетиризину. Дослідження з цими препаратами сьогодні продовжуються, а перші результати є оптимістичними.

Результати генетичних, епідеміологічних та фармакоеконічних досліджень дозволили визначити нові напрями досліджень і нові можливості для лікування алергічних захворювань. Змінилися кінцеві точки ефективності протиалергічного лікування. Нові протиалергічні препарати впроваджують у системний алергічний запальний каскад, вони мають широкі клінічні ефектності при різних алергічних захворюваннях та переваги у порівнянні з існуючими препаратами, позитивно впливаючи на порушену хворобою якість життя.

Особливої уваги у лікуванні АД заслуговує АГП нового покоління дезлоратадин, який є активним метаболітом лоратадину. Дезлоратадин блокує медіатори як ранньої, так і пізньої фаз, тим самим є не тільки найпотужнішим на сьогоднішній день антигістамінним, але також протиалергічним і протизапальним препаратом, що діє як на ранній, так і на пізній фазі алергічного запалення.

Дезлоратадин – селективний блокатор периферичних H1-рецепторів гістаміну тривалої дії. Він гальмує каскад реакцій алергічного запалення, у тому числі вивільнення прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкіни IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, вивільнення прозапальних хемокінів, продукції супероксидних аніонів активованими поліморфноядерними нейтрофілами, адгезію і хемотаксис еозинофілів, виділення молекул адгезії, таких як P-селектин, IgE-залежне вивільнення гістаміну, простагландину D2 і лейкотриєну C4. Дезлоратадин не чинить седативної і снодійної дії, не порушує координації рухів, концентрації уваги, не викликає звикання, атаксії, запаморочення, головного болю, зниження артеріального тиску, сухості у роті, болю у шлунку, закрепів, нудоти, розладів сечовипускання, не здійснює парадоксальної дії на центральну нервову систему.

У проведених останніми роками дослідженнях показано, що в дезлоратадину спостерігається найвища афінність і селективність до H1-гістамінових рецепторів (у 15-50 разів вища, ніж до H2-гістамінових і мускаринових рецепторів) серед відомих сьогодні АГП.

Згідно з даними зарубіжних авторів, перевагами дезлоратадину в порівнянні з такими АГП, як лоратадин і цетиризин, є більш швидке настання ефекту, через те

що не потрібно часу для утворення активної речовини в організмі. Дана хімічна речовина не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, має протизапальну властивість, володіє найвищою в даний час специфічністю і спорідненістю до H1-рецепторів, тривалою дією (27 год) і, відповідно, зручністю в застосуванні (1 раз на добу). Абсорбція препарату не залежить від прийому їжі, не потребує корекції дози у хворих із захворюваннями печінки і нирок. Його біодоступність не змінюється при вживанні пацієнтом фруктових соків, жирної і солоної їжі, антацидних препаратів. До теперішнього часу не описані небажані взаємодії з іншими фармакологічними препаратами.

Одним із активних метаболітів АГП II покоління є вітчизняний препарат Едем (дезлоратадин) фірми «Фармак» (РС МЗ України № UA/7746/01/01 від 19.11.2008 р.), вигідною відмінністю якого від аналогів є значно доступніша вартість і відсутність у складі сиропу ароматизаторів, які можуть викликати або посилювати алергію. Препарат зареєстрований у двох лікарських формах: таблетки по 5 мг і сироп (0,5 мг в 1 мл).

Метою нашого дослідження було вивчення клінічної ефективності та безпеки препарату Едем у дітей з АД.

Матеріали та методи

Нами обстежено 46 дітей віком від 6 міс до 5 років (середній вік – 3,2 роки ± 11 міс), які знаходилися на амбулаторному і стаціонарному лікуванні у базовому лікувальному закладі кафедрі педіатрії післядипломної освіти з курсами пропедевтики педіатрії і дитячих інфекцій медичного інституту Сумського державного університету – КУ «Міська дитяча клінічна лікарня св. Зинаїди».

Діагноз «атопічний дерматит» встановлювали на підставі клінічних і анамнестичних даних, результатів алергологічного обстеження (у всіх дітей був підвищений рівень IgE у сироватці крові).

Критерії включення:

- вік дітей від 6 міс до 5 років;
- АД різного ступеня тяжкості;
- відсутність протипоказань до призначення препарату відповідно до інструкції щодо медичного застосування;

Таблиця 1. Розподіл дітей з АД за ступенем тяжкості

Ступінь тяжкості	Основна група			Контрольна група			p
	n	p±s	середнє значення індексу SCORAD	n	p±s	середнє значення індексу SCORAD	
Легкий	16	44,4±8,4	17,9±0,6	3	30,0±15,3	16,80,4	>0,05
Середньотяжкий	14	38,9±8,2	32,1±1,1	4	40,0±16,3	31,30,8	>0,05
Тяжкий	6	16,7±6,3	57,6±2,8	3	30,0±15,3	57,12,1	>0,05

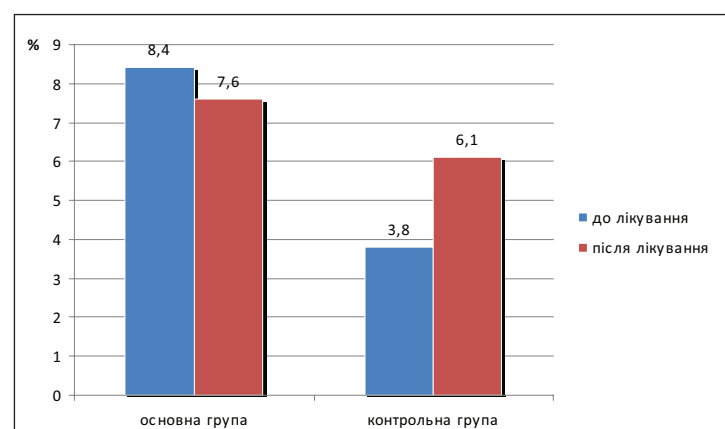


Рис. 1. Кількість еозинофілів у периферичній крові дітей з АД до та після лікування (на 14-й день)

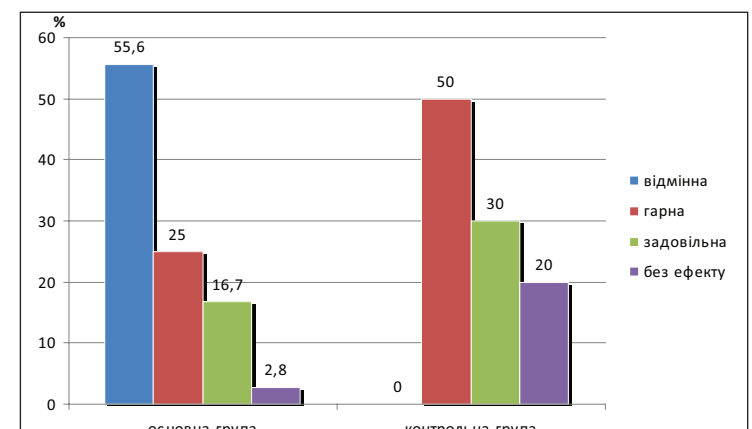


Рис. 2. Результати ефективності терапії АД в дітей

• інформована згода на участь пацієнтів у дослідженні.

Критерії виключення:

- вік дітей до 6 міс і старше 5 років;
- гіперчутливість до препарату в анамнезі;
- наявність протипоказань до призначення препарату відповідно до інструкції щодо медичного застосування;
- прийом інших протиалергічних препаратів;
- відмова виконувати основні процедури дослідження і дотримуватися режиму прийому препарату.

Для об'єктивної оцінки тяжкості клінічних симптомів використовувалася шкала SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), розроблена і затверджена Європейською робочою групою з проблем АД в Женеві (1994), яка враховує поширеність шкірного процесу (A), інтенсивність клінічних проявів, а саме еритеми, інфільтрації/ліхеніфікації, мокнуття, сухості (B) та суб'єктивні симптоми (свербіж, порушення сну) (C). Інтенсивність ознак оцінювали в балах від 0 до 3 (0 – відсутність симптому, 1 бал – слабо виражений, 2 бали – помірно виражений, 3 бали – досить виражений). Інтенсивність суб'єктивних симптомів (свербіж, порушення сну) оцінювали в балах від 0 до 10. Для легкого ступеня величина індексу коливається від 0 до 20 балів, середнього ступеня тяжкості – від 20 до 40 і тяжкого – більше 40 балів.

У всіх пацієнтів до і після лікування визначалася кількість еозинофілів і лімфоцитів у периферичній крові; методом імуноферментного аналізу із застосуванням тест-систем встановлювався рівень IgE у крові.

За методом випадкової вибірки хворі діти були розподілені на дві групи: контрольну (10 дітей) і основну (36 дітей). Діти контрольної групи отримували комплексну терапію АД, яка включала призначення гіпоалергенної дієти, сорбенту, пробіотику, гепатопротектора і зовнішнє лікування у вигляді індиферентних кремів. Хворим основної групи додатково до комплексної терапії призначався АГП дезлоратадин (Едем) по 2,5 мг (1/2 дозувочої ложки) 1 раз на день увечері впродовж 14-28 днів. Завдяки відсутності неприємного смаку прийом препарату не викликав складнощів.

Оцінка ефективності лікування проводилася щоденно за динамікою ступеня прояву клінічних симптомів АД упродовж 2 тиж із наступним спостереженням упродовж 2 тиж.

Клінічні результати лікування хворих оцінювалися за такими критеріями: клінічне видужання, тобто повне розрешення усіх елементів; значне покращення, тобто значне розрешення елементів висипання; покращення, тобто розрешення симптомів не менш ніж на 50%. Без ефекту, тобто видимих змін ознак, захворювання не спостерігалось.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювався за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel і STATISTICA. При перевірці статистичних гіпотез використовували t-критерій. Критичне значення рівня значимості критерію приймали за 0,05. Різницю середніх вважали статистично значимою при досягнутому рівні значимості $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Повоючими факторами дебюту та наступних загострень АД у переважної більшості хворих були погіршеності у харчуванні (87,0%) і значно рідше ГРВІ (8,7%) або нервовий стрес і психоемоційне напруження (4,3%).

У клінічному статусі дітей до початку терапії провідними симптомами були почервоначення, сухість і свербіж шкіри. У 65,2% ($p < 0,05$) було відмічено наявність набряку на фоні почервоначення шкіри. У 19 дітей (41,3%) на шкірі спостерігалися чисельні червоні плями з нечіткими краями і зі слідами розчухів, у місцях розчухів на шкірі виявлялися ерозії, які супроводжувалися мокнуттям, наявністю гнійничків.

Зниження апетиту виявлялося у 93,5% пацієнтів.

Розподіл обстежених дітей відбувався за ступенем тяжкості клінічних симптомів: легкий ступінь тяжкості АД мали 19 дітей (41,3%), середнє значення індексу SCORAD яких дорівнювало $17,5 \pm 0,5$; середньотяжку форму дерматиту – 18 дітей (39,1%), у яких індекс SCORAD становив $31,6 \pm 0,9$, і тяжку форму шкірних проявів АД виявляли у 9 дітей (19,6%), у яких індекс SCORAD – $57,5 \pm 2,9$ (табл. 1).

Усі діти знаходилися у періоді загострення процесу на шкірі. Тривалість захворювання становила від 1 до 5 років.

У загальноклінічному аналізі крові виявлено анемію 1 ступеня у 21,7% дітей, лімфоцитоз – у 39,1% хворих. У всіх пацієнтів у клінічному аналізі крові відмічалася еозинофілія від 5 до 10%: у дітей основної групи – $8,4 \pm 2,6\%$, у пацієнтів контрольної групи – $7,6 \pm 1,9\%$ ($p > 0,05$).

Рівень IgE перевищував вікову норму у 66,7% дітей основної і у 40,0% хворих контрольної групи ($p > 0,05$).

Отже сформовані групи дітей до початку лікування були репрезентативні.

Після призначення препарату дезлоратадин (Едем) характер змін на шкірі відзначався вже з початку третьої доби: зменшився свербіж, сухість, почервоначення шкіри, діти стали більш спокійні, покращився апетит. Так, у більшості хворих (85,3%) на 3-ю добу лікування препаратом Едем виявлялося зменшення симптомів АД, а саме інтенсивність свербежу була меншою і спостерігалася тенденція до нормалізації сну. У дітей контрольної групи динаміка змін на шкірі була повільнішою, а саме поліпшення самопочуття і перші зміни на шкірі виявлено лише на 5-й день призначення терапії.

У всіх пацієнтів основної групи прийом препарату Едем сприяв відновленню апетиту на 5-6-й день від початку лікування, покращення загального самопочуття. У дітей контрольної групи відновлення апетиту відбувалося на 6-7-й день.

У 33,2% дітей основної групи на 7-й день від початку прийому препарату клінічні прояви були відсутні. У контрольній групі на 7-й день лікування такі прояви взагалі були відсутні.

На 14-й день від початку прийому препарату Едем (дезлоратадин) у 97,8% пацієнтів основної і у 80% дітей групи контролю констатована клінічна ремісія. Наприкінці курсу лікування поряд із регресом клінічних симптомів хвороби спостерігалася значне зменшення свербежу. У більшості дітей (97,8% основної групи і у 80% хворих контрольної групи) через 2 тиж лікування відзначалася нормалізація сну. У хворих із задовільною ефективністю препарату його прийом був продовжений до 28 днів. Рецидивів алергічного запалення шкіри під час лікування препаратом Едем і після його завершення не відзначалося, будь-яких ускладнень після введення препарату не спостерігалось.

Протиалергічний ефект препарату Едем підтверджено зниженням у 2,2 рази вмісту еозинофілів у периферичній крові порівняно з рівнем еозинофілів у дітей, які не отримували АГП (рис. 1), збільшенням кількості лімфоцитів у загальному клінічному аналізі крові при динамічному спостереженні, а також швидкою нормалізацією ШОЕ.

При застосуванні комплексної терапії без виключення до неї АГП також відзначалося зниження рівня еозинофілів у периферичній крові, але менш значне, ніж при застосуванні препарату Едем. Різниця цих показників між основною і контрольною групами дітей була статистично достовірною. Зменшення алергічної

Ступінь тяжкості	Основна група				Контрольна група			
	n	до лікування	після лікування	p	n	до лікування	після лікування	p
Легкий	16	102,5±40,30	40,3±17,21	<0,05	3	114,8±46,3	86,6±32,91	>0,05
Середній	14	264,4±91,81	65,6±27,18	<0,05	4	256,3±88,9	145,2±46,73	>0,05
Тяжкий	6	386,3±125,77	101,7±33,71	>0,05	3	366,9±131,4	216,7±101,41	>0,05

налаштованості організму навіть без призначення АГП учени пояснюють тим, що у дітей при АД у більшості випадків спостерігається алергічне або змішане ураження шлунково-кишкового тракту, що, як правило, асоціюється з порушенням складу і властивостей кишкової мікрофлори.

Зниження бар'єрної функції кишечника, що виявляється при мікроекологічних розладах, поряд із посиленням вироблення дисбіозно мікрофлорою токсичних субстанцій, фенолів, амінів (гістаміну, тираміну, піперидину, тощо), а також порушенням (у результаті зменшення популяції індигенних бактерій) симбіотного травлення і збільшенням у результаті цього концентрації у травному тракті харчових алергенів, сприяє розвитку, підтриманню і ускладненню алергічних захворювань. Тому призначення при АД у складі комплексної терапії пробіотиків теж призводить до зниження алергенного навантаження на організм і зменшення сенситивізації, хоча воно і є значно меншим, ніж при призначенні антигістамінних лікарських засобів, зокрема препарату Едем.

При імунологічному дослідженні встановлено зниження до норми рівня загального IgE у 97,8% хворих основної групи і у 70% дітей групи контролю (табл. 2).

У цілому терапевтичного ефекту було досягнуто у 40 із 46 пацієнтів (87%), причому у 35 (97,2%) хворих основної групи і у 8 (80,0%) дітей групи контролю (рис. 2).

У процесі лікування АД небажаних проявів побічної дії препарату у вигляді індивідуальної непереносимості зафіксовано

не було. Препарат Едем (дезлоратадин) добре переносився пацієнтами, випадків відмови дітей від прийому препарату не було.

Отже, АГП III покоління Едем (дезлоратадин) є ефективним і безпечним лікарським засобом патогенетичної терапії АД в дітей на стаціонарному і амбулаторному етапах лікування, що сприяє достатньо надійному контролю за перебігом захворювання та значному покращенню якості життя пацієнтів.

Висновки

1. Включення препарату Едем до комплексної терапії (сорбенти, ферменти, пробіотики) atopічного дерматиту у тлі дотримання суворої протиалергічної дієти у дітей сприяє швидкій позитивній динаміці клінічних проявів різного ступеня тяжкості за рахунок зменшення шкірних проявів, а саме еритеми, набряку, свербежу.
2. Зручна форма випуску, хороші органолептичні властивості дозволяють зменшити психотравмуючий вплив на дитину.
3. Одноразове вживання сиropу Едем збільшує виконавчу дисципліну.
4. Індивідуальна переносимість препарату дезлоратадин (Едем) є хорошою, побічні ефекти при застосуванні не зареєстровані.
5. Тяжкі форми atopічного дерматиту потребують більш тривалого застосування препарату – впродовж 20-30 днів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Едем

швидко усуває:

- Сльозотечу
- Почервоначення очей
- Закладеність носа
- Чхання
- Свербіння

Едем –
протиалергічний
препарат тривалої дії*

Швидко усуває основні симптоми алергії та діє протягом 27 годин!³

Володіє додатковими протизапальними властивостями!⁴

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ.
З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Едем сироп та Едем таблетки.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЕДЕМ:
Склад. 1 таблетка містить дезлоратадину 5 мг, 1 мл сиропу містить дезлоратадину 0,5 мг.
Фармакологічна група. Антигістамінні засоби для системного застосування.
Показання до застосування. Для швидкого зняття алергічних симптомів, у тому числі полінозу та алергічного риніту (такі як чхання, виділення з носа, свербіж, набряк і закладеність носа, а також свербіж очей, слюзотеча і почервоначення очей, свербіж і дльняні піршіння і кашаль); для усунення симптомів, пов'язаних із хронічною ідиопатичною кропив'якою (такі як свербіж, висипання).
Побічні ефекти. Зазвичай дезлоратадин добре переноситься, але іноді можливі виникнення побічних ефектів: підвищена стомованість, сухість у роті, головний біль. В окремих випадках можливі такікардії, відчуття серцебиття, психомоторна гіперактивність, судороги, запаморочення, підвищення активності печіночківих ферментів, підвищення рівня білірубину, галатії, дарен, білі у животі, нудота, блювання, диспепсія. В подібних випадках – рясції гіперчутливості (зокрема такі як анафілаксія, ангіоневротичний набряк, свербіж та кропив'янка).
Спосіб застосування. Едем приймають внутрішньо незалежно від прийому їжі.
Діти: від 6 до 11 місяців – по 2 мл сиропу (1 мг дезлоратадину) 1 раз на добу; від 1 до 5 років – по 2,5 мл сиропу (1,25 мг дезлоратадину) 1 раз на добу; від 6 до 11 років – по 5 мл сиропу (2,5 мг дезлоратадину) 1 раз на добу. Дорослі та підлітки від 12 років – по 10 мл сиропу або 1 таблетка (5,0 мг дезлоратадину) 1 раз на добу.

Перелік посилань:
1,2,3,4 – Інструкція для медичного застосування препарату Едем.
Р.П. МОЗ України № UA 8360/01/01 від 03.06.2008 р., Р.П. МОЗ України № UA 7746/01/01 від 19.11.2008 р.
ПАТ «Фармак», м. Київ, вул. Фрунзе, 63, тел.: (044)496-87-17

Фармак