



# Артериальная гипертония у пожилых

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

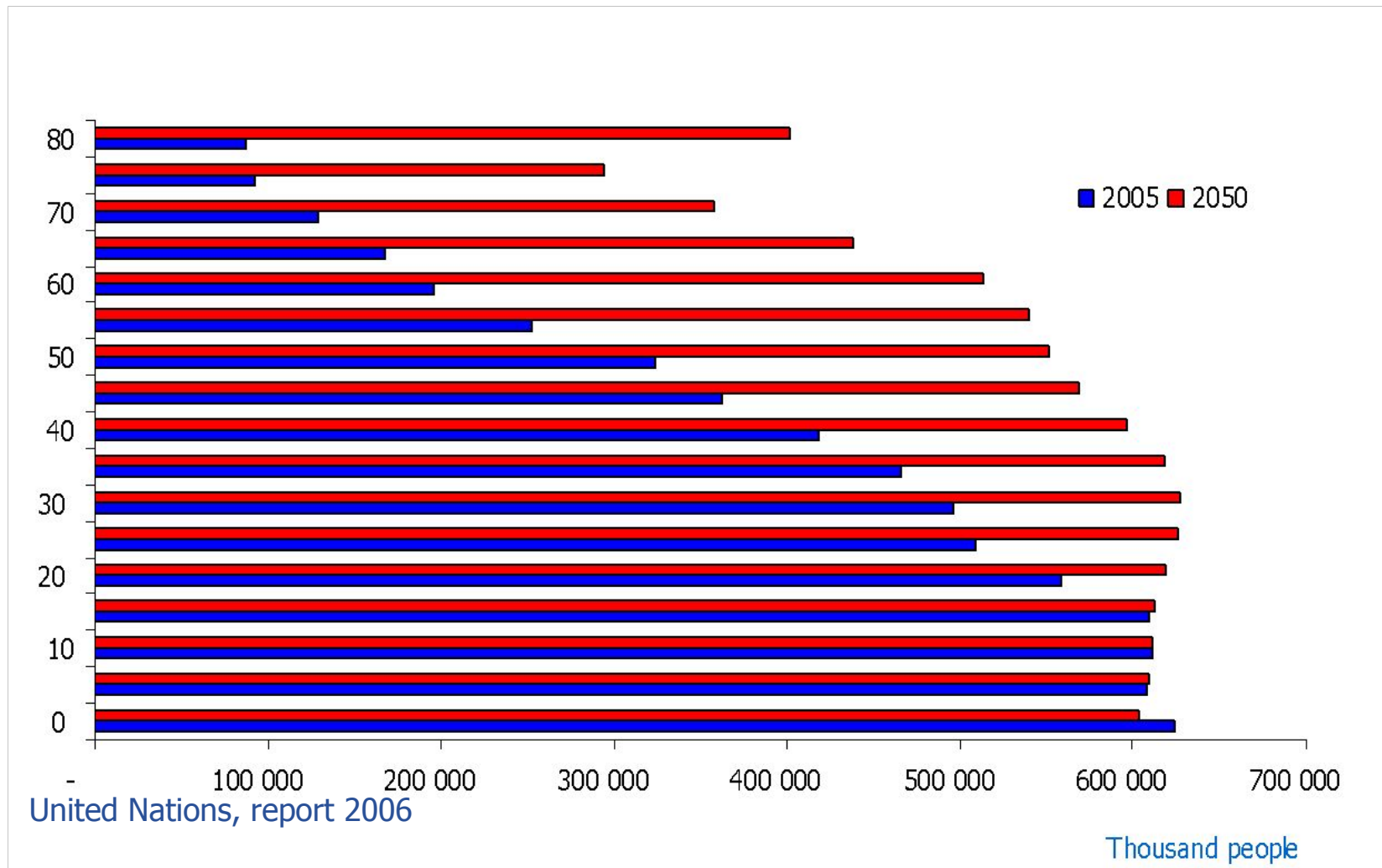
 **SANDOZ**

# Кого считать пожилым?

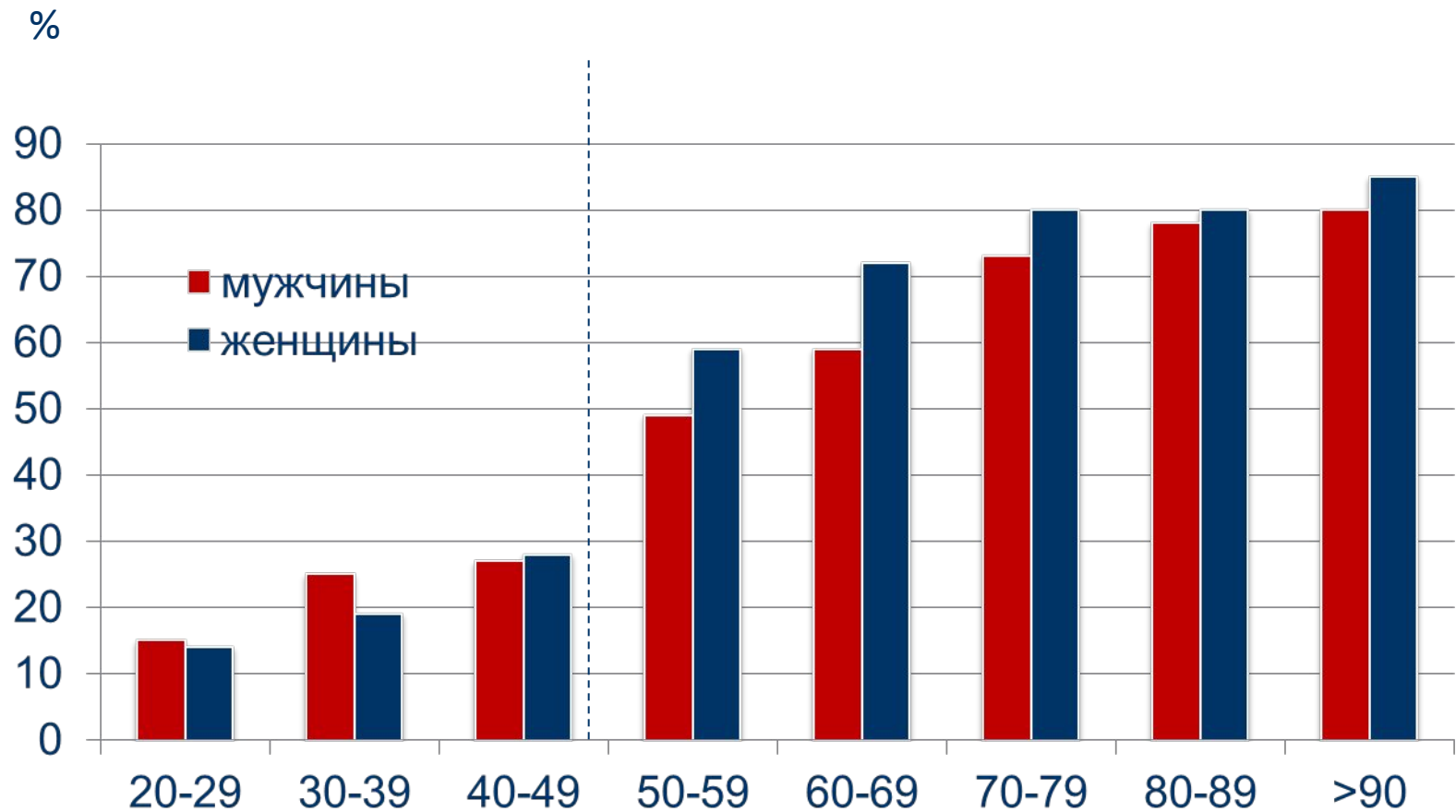
- 65-74 года – «молодые» пожилые
- 75 – 84 года – «средние» пожилые
- 85 лет и выше - долгожители



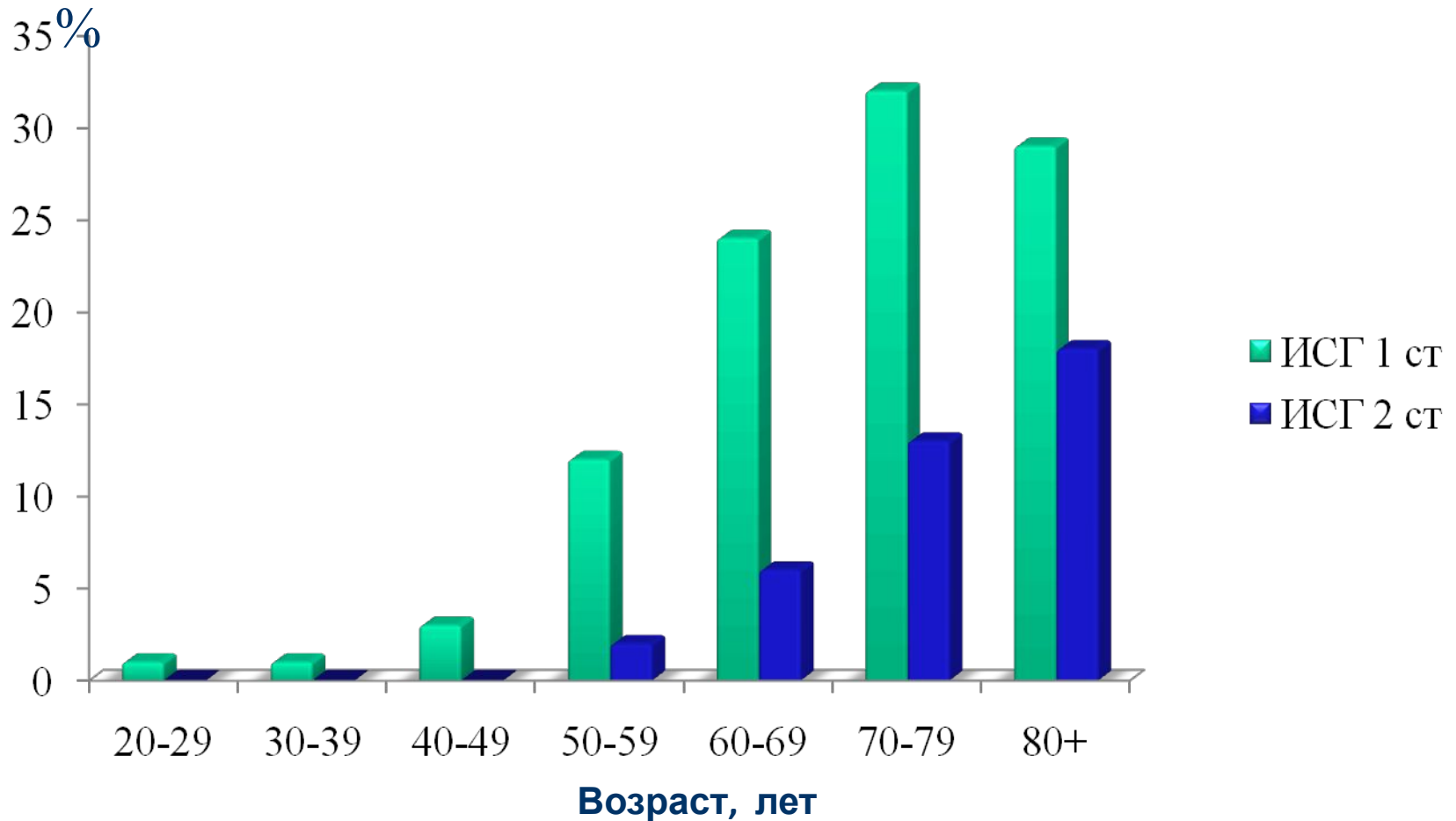
# Группа людей пожилого и старческого возраста – самая быстрорастущая на планете (прогноз 2005-2050)



# Относительная распространенность АГ в зависимости от возраста

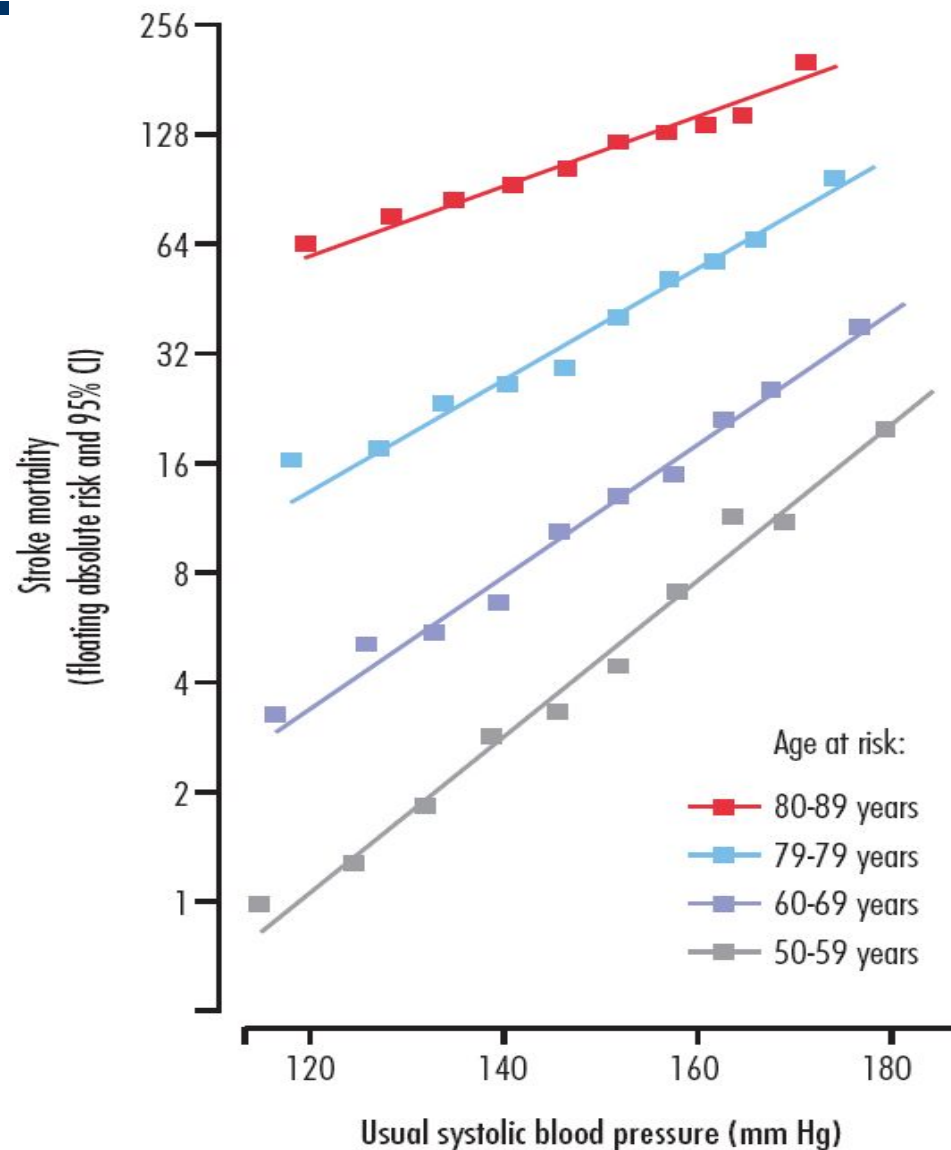


# Распространенность изолированной систолической АГ в зависимости от возраста



# Возраст и СС риск

- Возраст и САД – два основных фактора СС риска
- САД – основной предиктор СС риска



Prospective studies collaboration.  
*Lancet*. 2002;360:1903-1913.

# Основные особенности АГ в пожилом возрасте

---

- Высокая распространенность АГ, особенно ИСАГ
- Частое выявление “псевдогипертонии” (“гипертонии белого халата”)
- Высокая частота ортостатических реакций
- Меньшая частота симптоматических гипертоний
- Более высокий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.
- Сопутствующая патология

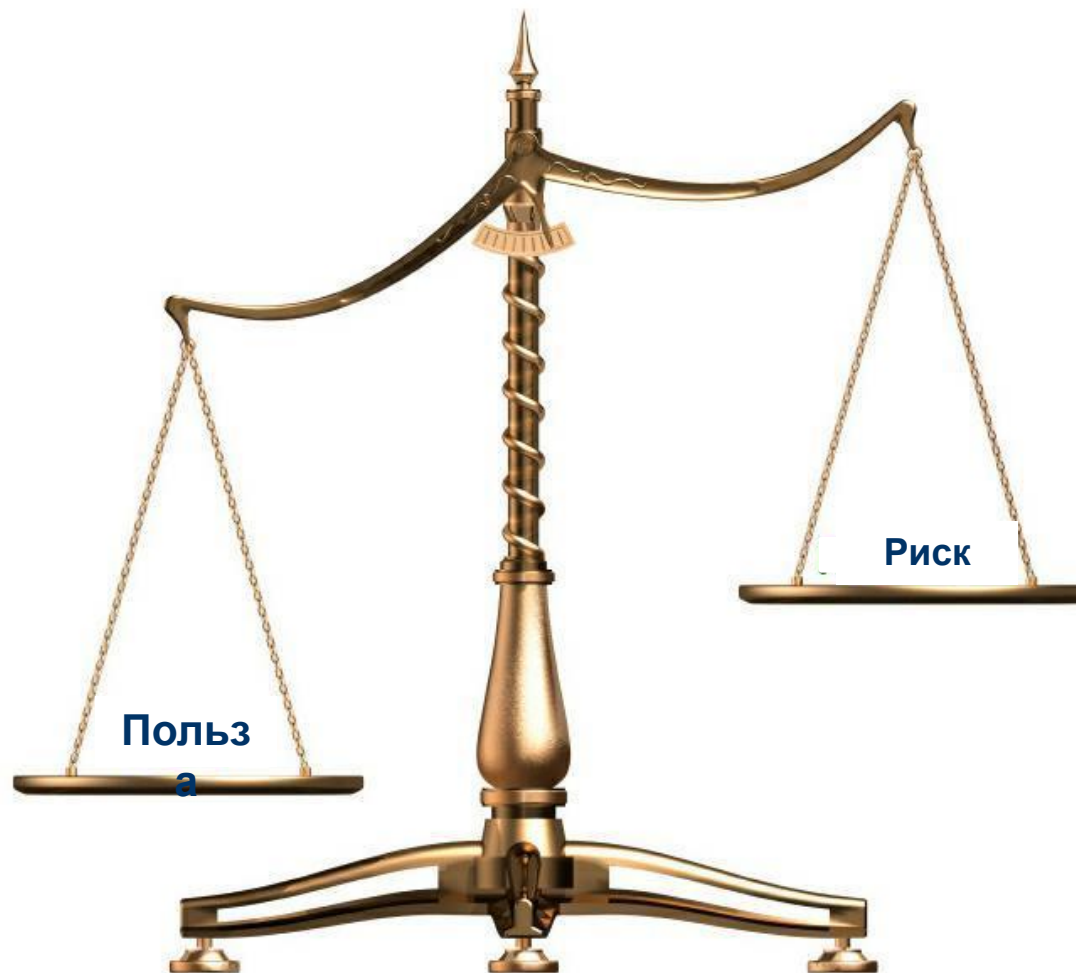
# Основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования АГ в пожилом возрасте

---

- Развитие нефросклероза
- Снижение растяжимости аорты
  - Дисфункция эндотелия
- В формировании ГЛЖ вносит вклад возраст
- Повышение чувствительности к поваренной соли



# Лечение АГ у пожилых: баланс между риском и пользой



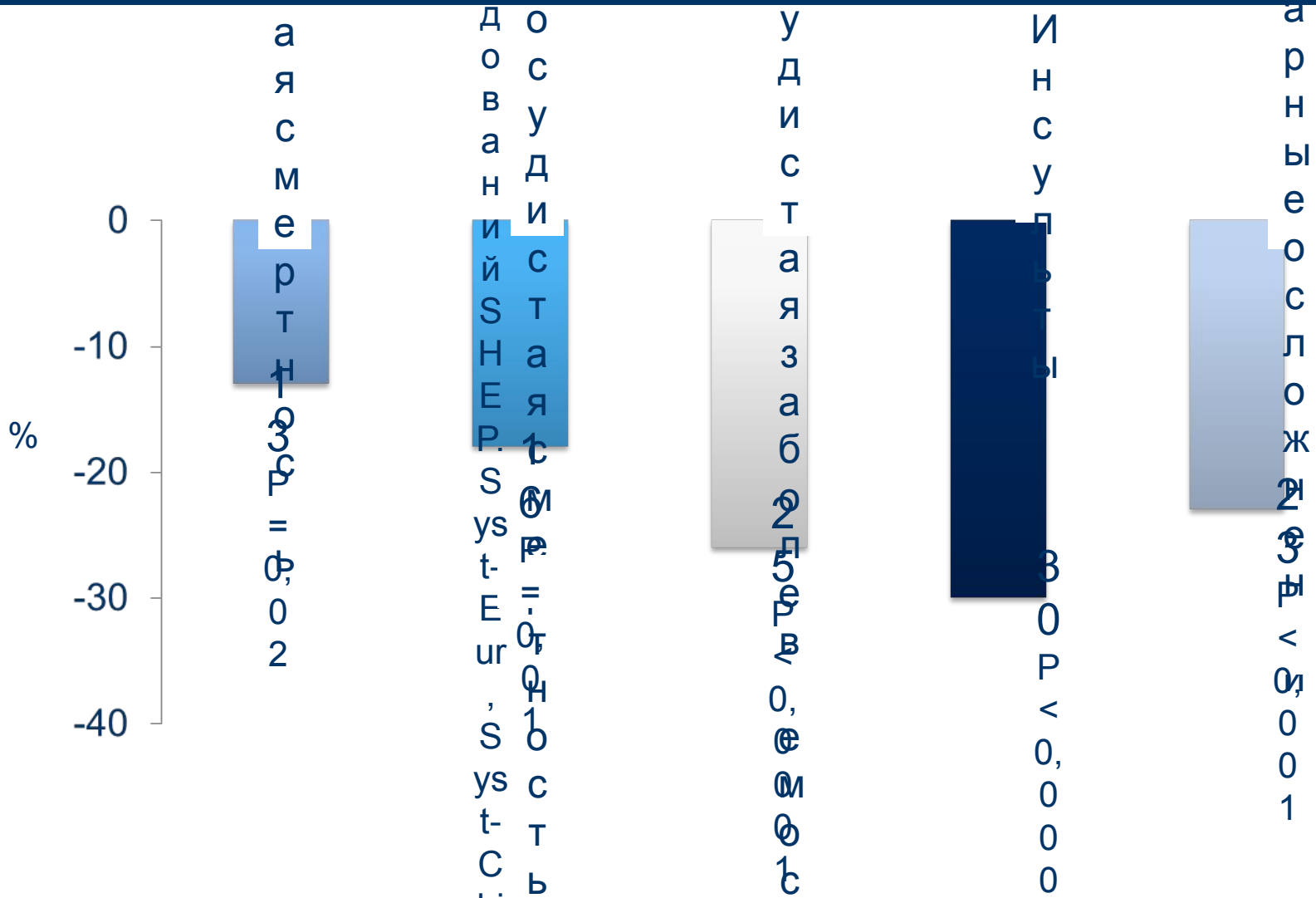
# Антигипертензивная терапия у пожилых пациентов

---

- В РКИ у больных с АГ ( в том числе с ИСАГ) в возрасте > 60 лет антигипертензивная терапия вызывала значительное снижение ССЗ и смертности

*Рекомендации ВНОК 2010 года по лечению артериальной гипертензии*

# СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИСАГ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ



Staessen J.A.. et al. Lancet, 2000;355:865-72



# Связь между риском и уровнем достигнутого САД

Исследование	Достигнутое систолическое АД мм. рт. ст.	Снижение риска
SHEP	155-146	22-26 %
SYSFEUR	162-153	62-69 %
HOT	144-140	30-67 %
UKPDS	154-144	32-44 %
ABCD	138-132	недостоверно

*Таким образом, необходимо постепенное снижение САД до минимального хорошо переносимого уровня.*

***Безопасным является снижение его до 140 мм рт. ст.***

***Вопрос о целесообразности дальнейшего снижения систолического АД остается открытым.***

# Антигипертензивная терапия у пожилых

---

- Целевое АД 140/90 мм. рт. ст. в случае хорошей переносимости
- Многим для контроля АД требуется применение 2-х и более препаратов
- *Особенно трудно бывает добиться снижения САД <140 мм. рт. ст.*

*Рекомендации ВНОК 2010 года по лечению артериальной гипертензии.*

# Антигипертензивная терапия у пожилых пациентов



Назначать антигипертензивные препараты следует в низких дозах, при титрации требуется особая осторожность, учитывая более высокий риск развития побочных эффектов, особенно у стариков и ослабленных пациентов

# Причины изменения фармакокинетики у пациентов пожилого возраста

▪ <i>Вес тела</i>	<i>-10%</i>
▪ <i>Количество жира</i>	<i>+100%</i>
▪ <i>Общий объем жидкости</i>	<i>-10-15%</i>
▪ <i>Объем плазмы</i>	<i>+40%</i>
▪ <i>Интерстициальная жидкость</i>	<i>+20%</i>
▪ <i>Внутриклеточная жидкость</i>	<i>-30%</i>
▪ <i>Сердечный выброс</i>	<i>-30%</i>
▪ <i>Церебральный кровоток</i>	<i>-20%</i>
▪ <i>Коронарный кровоток</i>	<i>-35%</i>
▪ <i>Кишечный кровоток</i>	<i>-40-50%</i>
▪ <i>Почечный кровоток</i>	<i>-40-50%</i>
▪ <i>Вес почек</i>	<i>-10%</i>
▪ <i>Количество почечных клубочков</i>	<i>-40-50%</i>
▪ <i>Почечная гломерулярная фильтрация</i>	<i>-40%</i>
▪ <i>Почечная канальцевая секреция</i>	<i>-50%</i>

# Антигипертензивная терапия у пожилых



- Медикаментозную терапию следует подбирать с учетом ФР, ПОМ и сопутствующих заболеваний
- Учитывая риск ортостатической гипотонии, АД следует измерять также в вертикальном положении



---

По результатам крупномасштабных исследований для лечения АГ у пожилых больных предпочтительны **дигидропиридиновые АК**

# Гипотензивный эффект антагонистов кальция

---


- Уменьшение содержания внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$
- Снижение тонуса преимущественно артериол
  - Уменьшение ОПС
- Натрийуретический эффект – увеличение почечного кровотока, снижение канальцевой реабсорбции
  - Увеличение высвобождения NO

# Эффекты антагонистов кальция

---

- **Гипотензивный**
- **Вазодилатационный**
- **Улучшает функцию эндотелия**
- **Снижает агрегацию тромбоцитов**
- **Вызывает регрессию ГЛЖ при АГ**
  - **Влияет на микроциркуляцию**

# Кардиогемодинамические эффекты антагонистов кальция

Эффект	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Дилатация периферических артериальных сосудов	↑	↑	↑↑
Коронарная вазодилатация	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Преднагрузка	0	0	0 / ↓
Постнагрузка	↓↓	↓↓	↓↓↓
Сократимость миокарда	↓↓	0 / ↓	↑ / ↓
Ритм сердца	0 / ↓	↓	↑ / 0
АВ-проводимость	↓↓	↓	 <b>SANDOZ</b>

Лекарство	ОХС	ТГ	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	Комментарии
Диуретики	↑	↑ *	↓ * *	↑	*в небольших исследованиях ** у больных СД
β-блокаторы	↔	↑	↓	↔	
Селективные β-блокаторы	↔	↑ *	↓ *	↔	* влияние менее выражено, чем у неселективных β-блокаторов
β-блокаторы с ВСМА	↓	↑ *	↓ *	↓	* влияние менее выражено, чем у неселективных β-блокаторов
α-блокаторы	↓ *	↓	↑	↓ *	* Не показано для комбинации с β- блокатором
Ингибиторы АПФ	↓	↓			
Антагонисты кальция	↔	↔	↔	↔	

**Метаанализ (474 исследований, 85 различных антигипертензивных агентов, 65 000 пациентов)**



# Нежелательные эффекты основных групп антагонистов кальция

	<b>ДИЛТИАЗЕМ</b>	<b>ВЕРАПАМИЛ</b>	<b>НИФЕДИПИНЫ</b>
<b>Гипотония</b>	√ √	√ √	√ √ √
<b>Головная боль</b>	<b>0</b>	√	√ √ √
<b>Периферические отеки</b>	√ √	√ √	√ √ √
<b>Запор</b>	<b>0</b>	√ √	<b>0</b>
<b>СН</b>	<b>0</b>	√	<b>0</b>
<b>АВ-блокада</b>	√	√ √	<b>0</b>
<b>Осторожность при лечении БАБ</b>	√	√ √	<b>0</b>

# Обоснование применение антагонистов кальция в лечении АГ

Высокая приверженность терапии, особенно пожилых больных

Тропность к периферическим артериальным сосудам

Не влияют на проводящую систему сердца

**Дигидропиридин  
ы**

Дилатация периферических артериальных сосудов

Не стимулируют высвобождение ренина

Могут использоваться в сочетании с БАБ

↓ ДАД

↓ САД

# Преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

<p><b>ИАПФ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· ХСН</li> <li>· Дисфункция ЛЖ</li> <li>· ИБС</li> <li>· Диабетическая нефропатия</li> <li>· Недиабетическая нефропатия</li> <li>· ГЛЖ</li> <li>· Атеросклероз сонных артерий</li> <li>· Протеинурия/МАУ</li> <li>· Мерцательная аритмия</li> <li>· СД</li> <li>· МС</li> </ul>	<p><b>БРА</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· ХСН</li> <li>· Перенесенный ИМ</li> <li>· Диабетическая нефропатия</li> <li>· Протеинурия/МАУ</li> <li>· ГЛЖ</li> <li>· Мерцательная аритмия</li> <li>· СД</li> <li>· МС</li> <li>· Пожилые</li> <li>· Кашель при приеме ИАПФ</li> </ul>	<p><b>β-АБ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· ИБС</li> <li>· Перенесенный ИМ</li> <li>· ХСН</li> <li>· Тахикардия</li> <li>· Глаукома</li> <li>· Беременность</li> </ul>	<p><b>АК</b> (дигидропиридиновые)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Пожилые</li> <li>· ИСАГ</li> <li>· ИБС</li> <li>· ГЛЖ</li> <li>· атеросклероз сонных и коронарных артерий</li> <li>· Беременность</li> </ul>
<p>АК (верапамил /дилтиазем)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· ИБС</li> <li>· Атеросклероз сонных артерий</li> <li>· Суправентрикулярные тахикардии</li> </ul>	<p>Диуретики тиазидные</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Пожилые</li> <li>· ИСАГ</li> <li>· ХСН</li> </ul>	<p>Диуретики (антагонисты альдостерона)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· ХСН</li> <li>· Перенесенный ИМ</li> </ul>	<p>Диуретики петлевые</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Конечная стадия ХПН</li> <li>· ХСН</li> </ul>



# У дигидропиридиновых антагонистов кальция нет абсолютных противопоказаний !

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Тиазидные диуретики	подагра	МС, НТГ, ДЛП, беременность
β-АБ	атриовентрикулярная блокада 2-3 степени БА	заболевания периферических артерий, МС, НТГ, спортсмены и физически активные пациенты, ХОБЛ
АК дигидропиридиновые	!	тахикардии, ХСН
АК недигидропиридиновые	атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, ХСН	
ИАПФ	беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	
БРА	беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	
Диуретики антагонисты альдостерона	гиперкалиемия, ХПН	

# Выбор лекарственных препаратов: выделены позиции антагонистов кальция

Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ Бессимптомный атеросклероз Микроальбуминурия Поражение почек	БРА, ИАПФ, <b>АК</b> <b>АК</b> , ИАПФ ИАПФ, БРА ИАПФ, БРА
Ассоциированные клинические состояния	
Предшествующий МИ Предшествующий ИМ ИБС  ХСН Мерцательная аритмия пароксизмальная Мерцательная аритмия постоянная Почечная недостаточность/протеинурия Заболевания периферических артерий	Любые антигипертензивные препараты β-АБ, ИАПФ, БРА β-АБ, <b>АК</b> , ИАПФ Диуретики, β-АБ, ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона ИАПФ, БРА β-АБ, недигидропиридиновые АК ИАПФ, БРА, петлевые диуретики <b>АК</b>
Особые клинические ситуации	
Пожилые ИСАГ Метаболический синдром Сахарный диабет Беременность	БРА, <b>АК</b> , диуретики <b>АК</b> , диуретики БРА, ИАПФ, <b>АК</b> БРА, ИАПФ <b>АК</b> , метилдопа, β-АБ

# Комбинации антигипертензивных препаратов

	ИАПФ	БРА	ТД	$\beta$ -АБ	АК дигидроп	АК недигидро п	$\alpha$ -АБ
ИАПФ	Н	В	Р	В	Р	Р	В
БРА	В	Н	Р	В	Р	Р	В
ТД	Р	Р	Н	Р	Р	Р	В
$\beta$ -АБ	В	В	Р	Н	Р	Н	В
АК дигидроп	Р	Р	Р	Р	Н	В	В
АК недигидро п	Р	Р	Р	Н	В	Н	В
$\alpha$ -АБ	В	В	В	В	В	В	Н

# Преимущества показания к назначению рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов

## ИАПФ + АК

- ИБС
- ГЛЖ
- Атеросклероз сонных и коронарных артерий
- Дислипидемия
- СД
- МС
- Пожилые
- ИСАГ

## БРА + АК

- ИБС
- ГЛЖ
- Атеросклероз сонных и коронарных артерий
- Дислипидемия
- СД
- МС
- Пожилые
- ИСАГ
- Кашель при приеме ИАПФ

## АК + ТД

- ИСАГ
- Пожилые
- ИБС

## АК + $\beta$ -АБ

- ИБС
- Атеросклероз сонных и коронарных артерий
- Тахиаритмии
- ИСАГ
- Пожилые
- Беременность

# Основные исследования эффективности АК при лечении АГ у пожилых

**MATH (Modern Approach to the Treatment of Hypertension)** более 1000 пациентов с ДАД 95-110 мм рт.ст. в течение 12 недель получали пролонгированную форму нифедипина 30-180 мг/сутки. Снижение ДАД менее 90 мм рт.ст. у 76% больных, при этом у пациентов 65 лет и старше положительный эффект был достигнут в 85% случаев.

**STONE (Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly)** более 1,5 тыс. пациентов в возрасте 60-75 лет с АД 160/96 мм рт.ст. и выше, которые в течение 36 месяцев получали нифедипин в суточной дозе 10-60 мг. При необходимости к терапии добавляли каптоприл или дигидрохлортиазид. Показано в группе больных, получавших нифедипин в сравнении с плацебо достоверно большее снижение АД, уменьшение риска тяжелых нарушений ритма сердца и инсультов.

**SHELL (Systolic Hypertension in the Elderly Long-term Lacidipine trial)** сравнительное Изучение эффективности антагониста кальция лацидипина и диуретика хлорталидона у пожилых больных

## Основные исследования эффективности АК при лечении АГ у пожилых

- SYST-EUR (Systolic hypertension – Europe) эффективность терапии нитрендипином в суточной дозе 10-40 мг у пожилых (60 и более лет) пациентов с ИСАГ. Через 18 месяцев положительный результат лечения (снижение САД менее 150 мм рт.ст. ) достигнут у 40% больных, получавших нитрендипин, по сравнению с 15% в группе плацебо. Частота МИ в основной группе уменьшилась на 42% ( $p=0,003$ ), частота всех фатальных и нефатальных сердечных осложнений (ИМ, внезапная смерть, СН) - на 26% и частота всех сердечно-сосудистых осложнений - на 31 % по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе. Под влиянием активной терапии недостоверно уменьшились смертность от сердечно-сосудистых причин на 27% и общую смертность на 14%.

*Celis H., Yodfat Y., Thijs L. Systolic hypertension - europe.  
// Fam. Pract. -1996. -Vol.13. -P.138-143.*

*Wang J.G., Liu G., Wang X. Systolic hypertension in the elderly:  
Chinese trial. // J. Hum. Hypertens. -1996. -Vol. 10. -P. 137-142.*

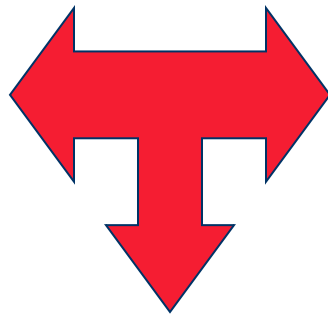
# Основные исследования эффективности АК при лечении АГ у пожилых

- **ТОМНС (Treatment Of Mild Hypertension Study)**. сердечно-сосудистые осложнения среди больных, получавших один из пяти сравниваемых антигипертензивных препаратов, встречались достоверно реже, чем в контрольной группе (10,8% против 15,8%;  $p=0,033$ ). В то же время не было существенных различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений между больными, леченными антагонистом кальция длительного действия амлодипином, и больными, получавшими тиазидоподобный диуретик, *b*-адреноблокатор, ингибитор АПФ или  $\alpha$ 1-адреноблокатор.
- **VACS (Veterans Affairs Cooperative Study)** антагонист кальция дилтиазем-ретард был наиболее эффективным у пациентов старше 60 лет (в в 66%), чем у более молодых больных.

# Синергизм артериальной гипертензии и атерогенной дислипидемии

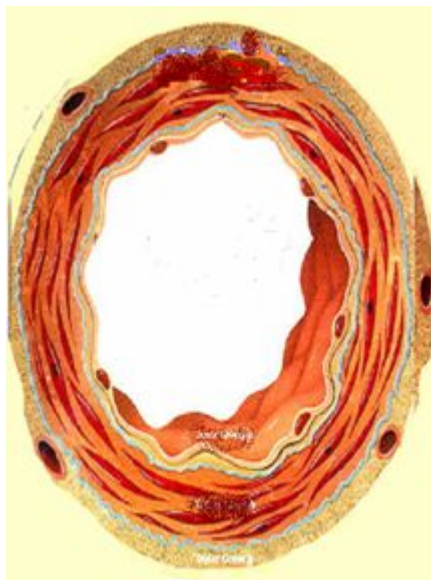
## Гиперлипидемия

- Снижение синтеза и биодоступности NO
- Индукция  $\text{Na}^+$  чувствительности
- Активация  $\text{Ca}^{++}$  каналов
- Констрикция микрососудов



## Гипертензия

- Усиление окисления ЛПНП
- Прессорная конвекция ЛПНП
- Увеличение проницаемости эндотелия для липопротеидов





# Механизмы антиатерогенного действия нифедипина

---

- Замедление пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудистой стенки
- Антиоксидантные свойства
- Ингибирование гиперплазии интимы после локального повреждения
- Увеличение синтеза и биодоступности окиси азота - NO

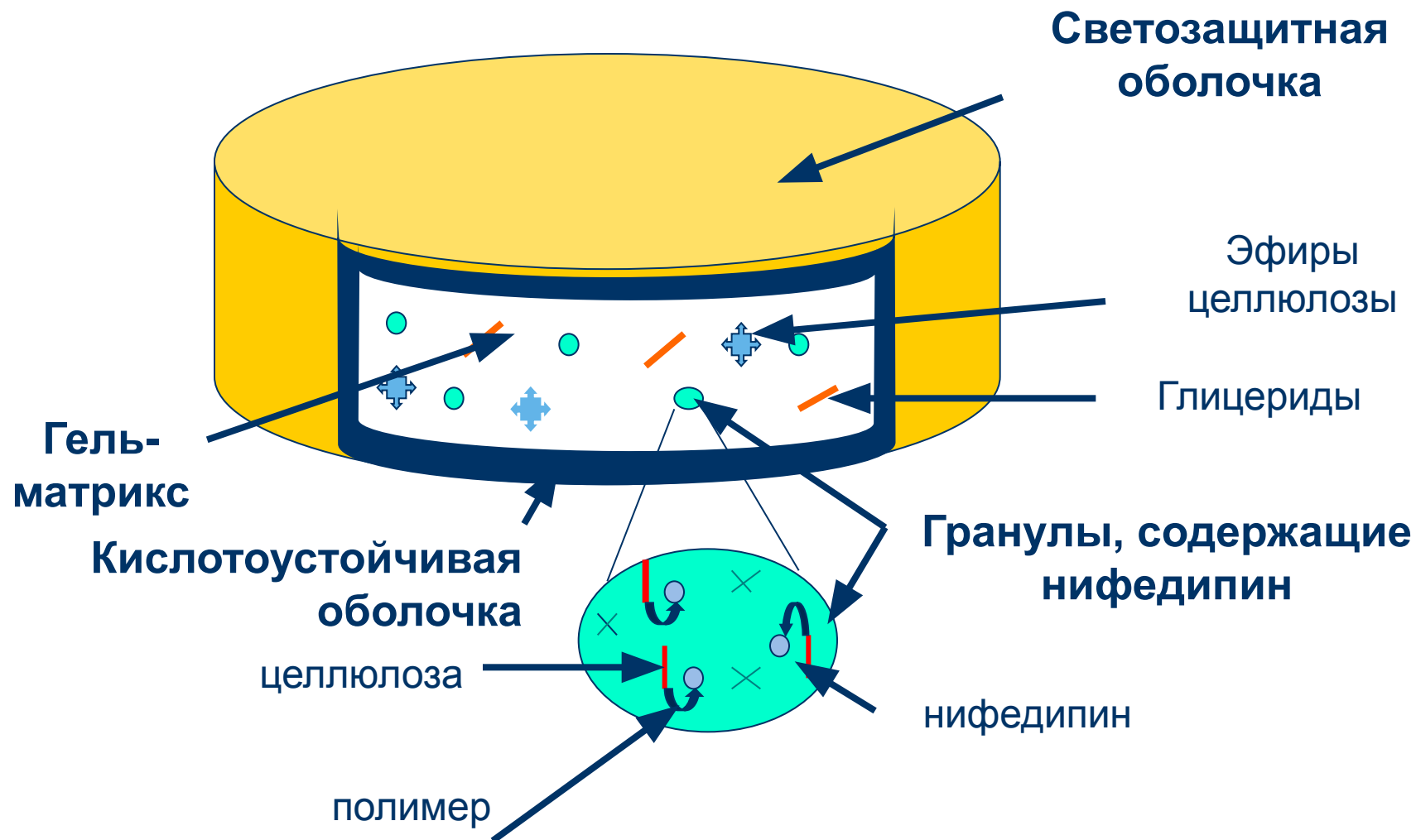
# Антиатеросклеротический эффект дигидропиридиновых антагонистов кальция

---

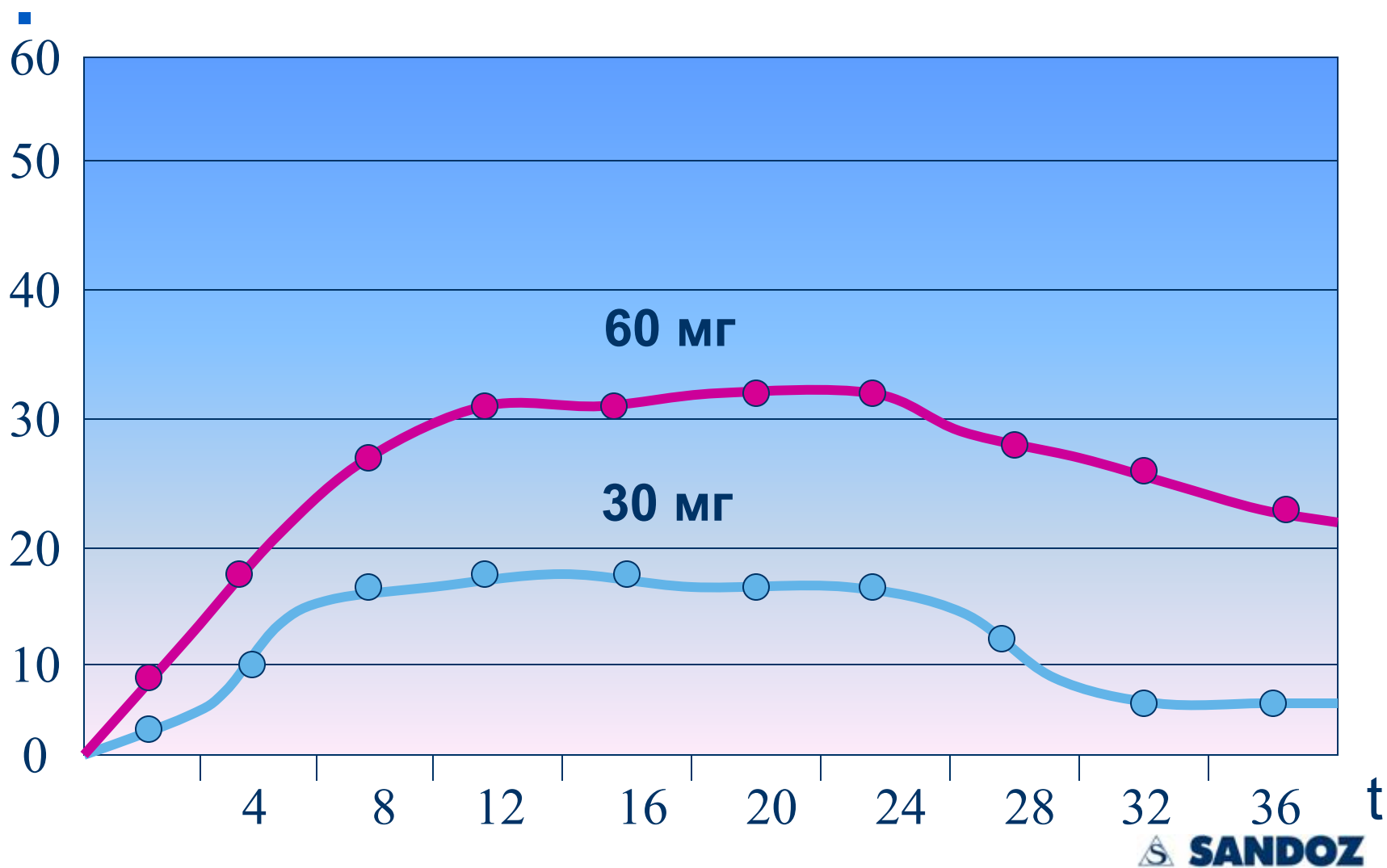
- высокая липофильность
- ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов
- антиоксидантные свойства
- снижение перекисного окисления липидов
- улучшение оттока холестерина
- снижение синтеза коллагена
- ингибирование формирования атеросклеротических бляшек
- снижение количества атеросклеротических бляшек
- снижение агрегации тромбоцитов

- **INTACTB** повторная коронарография показала, что терапия нифедипином предупреждает появление новых атеросклеротических поражений
- **INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment)** – сравнительное изучение эффективности нифедипина и комбинации амилорида с гидрохлортиазидом. У пожилых пациентов, получавших диуретик, наблюдалось прогрессирующее утолщение КИМ сонных артерий, в то время как при лечении пролонгированными формами нифедипина их толщина существенно не изменилась

# Схема 3-х фазного высвобождения нифедипина из таблетки Нифекарда ХЛ



# Фармакокинетическая кривая

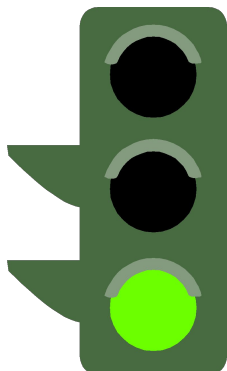


# Фармакокинетика

- **Быстро и почти полностью всасывается после перорального приёма**
  - **Высокий процент связывания с белками плазмы**
  - **Период полувыведения примерно от 2 до 2,5 часов**
  - **Выводится в виде неактивных метаболитов почками**
- **Плазменная концентрация нифедипина выходит на плато приблизительно через 6 часов**
- **Поддерживается на плато с незначительными флуктуациями в течение 24 часов**
  - **Степень нарушения функции почек не влияет на фармакокинетику Нифекарда XL**
  - **Фармакокинетика может быть изменена у пациентов с нарушением функции печени**

Инструкция по применению

# Нифекард ХЛ



## Показания

- - артериальная гипертония
- - ИБС: стабильная стенокардия
- - вазоспастическая стенокардия

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к нифедипину или компонентам препарата и другим производным 1,4-дигидропиридина;
- выраженная артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление АД ниже 90 мм рт.ст.);
- выраженный стеноз аортального клапана; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок (риск развития инфаркта миокарда), острый период инфаркта миокарда (в течение первых 4-х недель);
- беременность I триместр, период лактации.



**Антагонисты кальция –  
единственный класс  
антигипертензивных препаратов,  
эффект которых не ослабевает  
при совместном применении  
с НПВП**





# КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА НИФЕКАРД® ХЛ

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** Нифедипин

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой по 30 мг или 60 мг.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** блокатор «медленных» кальциевых каналов.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца (ИБС): стабильная стенокардия напряжения, вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к нифедипину или компонентам препарата и другим производным 1,4-дигидропиридина; выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.); выраженный стеноз аортального клапана; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок (риск развития инфаркта миокарда), острый период инфаркта миокарда (в течение первых 4-х недель); беременность I триместр, период лактации.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** выраженный стеноз устья аорты или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, выраженная тахикардия, синдром слабости синусового узла, злокачественная артериальная гипертензия, инфаркт миокарда с левожелудочковой недостаточностью, нестабильная стенокардия, одновременное назначение бета-адреноблокаторов или сердечных гликозидов, одновременный прием рифампицина, тяжелые нарушения мозгового кровообращения, нарушения функции печени и/или почек, гемодиализ (риск возникновения артериальной гипотензии), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ:** назначение нифедипина во II и III триместрах беременности показано только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Нифедипин проникает в грудное молоко, поэтому, при назначении в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Таблетки следует принимать не разжевывая, нельзя их дробить или делить. Режим дозирования устанавливается индивидуально. Доза Нифекард ХЛ составляет 1 таблетка препарата 30 мг или 60 мг в сутки однократно. Подбор дозы начинается с 30 мг/сутки, коррекция осуществляется с интервалами в 7 - 14 дней. Максимальная суточная доза Нифекард ХЛ - 90 мг.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** проявления чрезмерной вазодилатации (бессимптомное снижение АД, «приливы» крови к коже лица, гиперемия кожи лица, чувство жара), тахикардия, сердцебиение, аритмия, периферические отеки, загридинные боли, анемия, бессимптомный агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, сонливость, сухость во рту, снижение аппетита, диспепсия (тошнота, диарея или запор), артрит, увеличение суточного диуреза, ухудшение функции почек (у больных с почечной недостаточностью).

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** выраженность снижения АД усиливается при одновременном применении других гипотензивных средств, бета-адреноблокаторов, нитратов, циметидина (в меньшей степени ранитидин), ингаляционных анестетиков, диуретиков и трициклических антидепрессантов. Повышает плазменную концентрацию дигоксина и теофиллина, в связи с чем следует контролировать клинический эффект и содержание дигоксина и теофиллина в плазме крови.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** прекращать лечение препаратом Нифекард® ХЛ рекомендуется постепенно. Следует иметь в виду, что в начале лечения может возникнуть стенокардия, особенно после недавней резкой отмены бета-адреноблокаторов (последние следует отменять постепенно).

**Влияние на психо-эмоциональные способности:**

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, и воздержаться от применения этанола.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** При температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

**СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. Не принимать по истечении срока годности.

**Перед назначением препарата, пожалуйста,  
ознакомьтесь с полной инструкцией по применению!**