



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **121497**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 05523**

(22) Дата подання заявки: **06.06.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.12.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.12.2017, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):

**Хухліна Оксана Святославівна (UA),
Антонів Альона Андріївна (UA),
Кузьмінська Ольга Борисівна (UA),
Воєвідка Оксана Степанівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ
ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ
ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"
МОЗ УКРАЇНИ,
пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)**

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ПРИ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ТА ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ (ДИФУЗНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ)

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих при коморбідному перебігу неалкогольного стеатогепатиту та ішемічної хвороби серця (дифузного кардіосклерозу) шляхом призначення комплексного етіопатогенетичного лікування неалкогольного стеатогепатиту та введення гепатопротекторного препарату. Додатково до комплексного етіопатогенетичного лікування неалкогольного стеатогепатиту призначають гепатопротекторний препарат левокарнітин "Стеатель" в дозі по 10 мл 2 рази/день та антиоксидантний препарат мельдоній дигідрат "Вазонат" по 2 капсули 2 рази/день упродовж 30 днів - до одержання клінічного ефекту.

UA 121497 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до внутрішньої медицини, та може бути використана для комплексного лікування неалкогольного стеатогепатиту та дифузного кардіосклерозу.

Проблема поєднаної патології внутрішніх органів є однією з найбільш актуальних у внутрішній медицині, тому що від 25,6 до 41,7 % хронічної соматичної патології характеризується коморбідністю, яка негативно впливає як на клінічний перебіг, так і на прогноз таких захворювань. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є надзвичайно поширеним захворюванням печінки. НАЖХП об'єднує спектр клініко-морфологічних змін печінки, що представлені неалкогольним стеатозом печінки, неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), фіброзом, цирозом печінки (ЦП) та, можлива трансформація на їх тлі у гепатоцелюлярну карциному (ГЦК), що розвиваються у пацієнтів, які не вживають алкоголь у гепатотоксичних дозах (О.Я.Бабак, 2012, А.С.Свінціцький, Н.П.Козак, 2014).

Згідно з епідеміологічними дослідженнями поширеність НАЖХП у популяції становить 10-40 %, та встановлено, що кількість хворих зростає з віком. Ріст захворюваності НАСГ відбувається на фоні збільшення частоти ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету (ЦД) (В.В. Харченко, 2013, Т.М. Руденко, 2013). НАСГ є найагресивнішою формою НАЖХП (А.С. Свінціцький, О.Г. Курик, 2012). Приблизно у 30 % пацієнтів із стеатозом розвивається НАСГ, який у 10 % випадків може трансформуватися у ЦП. (Т.М. Руденко, 2013). Про те, що криптогенний ЦП - результат НАСГ, може свідчити супутнє ожиріння, ЦД 2 типу, дисліпідемія (Ю.М. Степанов, 2014).

Дані останніх досліджень свідчать про те, що НАЖХП можна вважати незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (В.В. Іванчевська, І.В. Чопей, 2014). Проведені дослідження показали, що у пацієнтів у групах високого кардіоваскулярного ризику наявність стеатозу печінки посилює процеси атерогенезу і призводить до швидкого прогресування серцево-судинних захворювань. НАЖХП є сильним незалежним предиктором серцево-судинних захворювань і відіграє центральну роль у розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). У зв'язку багатфакторним характером неалкогольного стеатогепатиту при комобідному перебігу з дифузним кардіосклерозом терапевтичні підходи мають бути комплексними.

Аналогом корисної моделі є спосіб лікування ішемічної хвороби серця на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки [Спосіб лікування ішемічної хвороби серця на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки: пат. 54986 Україна. № u201011848; заявл. 06.10.2010; опубл. 25.11.2010, бюл. № 22], в якому призначають антиангінальну і антитромбоцитарну терапію та терапію з використанням статинів і урсодезоксихолової кислоти (УДХК), як статини використовують симвостатин в кількості 10-20 мг на ніч, а УДХК призначають у дозі 10-12 мг на 1 кг маси тіла на добу у два прийоми протягом не менше 3-х місяців.

Недоліками аналога-способу є те, що зберігаються суттєві патологічні зрушення таких біохімічних показників, як загальний білірубін, аланінамінотрансфераза (АлАт), аспартатамінотрансфераза (АсАт) і таких імунологічних показників, як фактор некрозу пухлини альфа (ФНП) у переважного числа хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки, які вказують на наявність порушень функціонального стану печінки і можливість подальшого прогресування патологічного процесу в печінці у осіб з даною патологією, що, в свою чергу, може спричинити підвищення ризику ускладнення.

Іншим аналогом корисної моделі є спосіб лікування хворих із серцевою недостатністю внаслідок ішемічної хвороби серця на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки [Спосіб лікування хворих із серцевою недостатністю внаслідок ішемічної хвороби серця на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки: пат. 54984 Україна. № u201011844; заявл. 06.10.2010; опубл. 25.11.2010, бюл. № 22], в якому проводять стандартну терапію і терапію з використанням статинів і урсодезоксихолової кислоти (УДХК), як статини використовують аторвастатин в дозі 10-20 мг на ніч, а УДХК призначають у дозі 13-14 мг на 1 кг маси тіла на добу у два прийоми протягом не менше 3-х місяців.

Недоліками даного аналогу-способу є те, що не враховують поєднану коморбідну патологію та те, що при використанні даних лікарських засобів в окремих хворих на НАСГ на тлі ішемічної хвороби серця зберігаються зміни з боку показників цитокінового профілю крові (ЦПК), що обумовлює тривалий перебіг загострення захворювання.

Прототипом корисної моделі є спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з ожирінням [Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з ожирінням: пат. 48702 Україна. № u200911219; заявл. 05.11.2009; опубл. 25.03.2010, бюл. № 6], в якому призначають комплексне етіопатогенетичне лікування неалкогольного стеатогепатиту, вводять гепатопротекторний препарат, зокрема антраль, та додатково вводять гепалін.

Недоліками прототипу-способу є те, що при призначенні гепаліну є певна кількість побічних реакцій у вигляді таких клінічних симптомів як диспептичні явища: нудота, діарея, розлади шлунка; а застосування високих доз може викликати також підвищену пітливість і гіпотензію, іноді відмічалась депресія; до того ж не враховують поєднану коморбідну патологію НАСГ на тлі ішемічної хвороби серця (дифузний кардіосклероз).

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту із коморбідною ІХС (дифузним кардіосклерозом) шляхом додаткового до комплексного етіопатогенетичного лікування неалкогольного стеатогепатиту призначення гепатопротекторного препарату левокарнітину "Стеатель" та антиоксидантного препарату мельдонію дигідрату "Вазонат".

Спільними ознаками корисної моделі та прототипу є призначення комплексного етіопатогенетичного лікування неалкогольного стеатогепатиту та введення гепатопротекторного препарату.

Відмінними ознаками корисної моделі від прототипу є те, що додатково до комплексного етіопатогенетичного лікування неалкогольного стеатогепатиту призначають гепатопротекторний препарат левокарнітин "Стеатель" в дозі по 10 мл 2 рази/день та антиоксидантний препарат мельдоній дигідрат "Вазонат" по 2 капсули 2 рази/день упродовж 30 днів - до одержання клінічного ефекту.

Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі.

Неалкогольна жирова хвороба печінки, або стеатогепатоз, - це синдромокомплекс взаємопов'язаних нозологій, складовими якого є: стеатоз печінки, тобто накопичення триацилгліцеридів та жирових включень у печінці понад 5 % її маси. Стеатогепатит - запальна інфільтрація печінки на фоні жирової дистрофії гепатоцитів та фіброз, що можуть сприяти розвитку стеатогенного цирозу печінки. На даний момент залишається актуальним розподіл на стадії розвитку жирового ураження печінки.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) - ураження міокарда, яке зумовлене розладами коронарного кровообігу і виникає внаслідок порушення рівноваги між доставкою і метаболічною потребою серцевого м'язу в кисні. Ішемічна хвороба серця є складовою синдрому коронарної недостатності, тобто гострої або хронічної дисфункції серця, яка характеризується абсолютною або відносною невідповідністю між потребою серцевого м'язу в кисні і його постачанням коронарними артеріями.

Стабільна ІХС характеризується розвитком епізодів ішемії, які обумовлені дисбалансом між потребами та кровопостачанням міокарда. Як правило, такі епізоди провокуються фізичними або емоційними навантаженнями чи іншими стресовими ситуаціями, проте можуть з'являтися спонтанно.

Кардіосклерозом називають заміщення пошкодженої тканини міокарда рубцевої тканиною, що погіршує скоротливі здатності серця. Розвивається він як наслідок захворювань серця, що призвели до загибелі клітин. При такій формі, як дифузний кардіосклероз, рівномірно вражена вся поверхня серцевого м'язу. Відмирання міокарда відбувається невеликими ділянками, поступово поширюючись по всьому органу.

Левокарнітин - гепатопротекторний засіб.

Мельдоній дигідрат - антиоксидантний засіб.

Теоретичні передумови здійснення корисної моделі.

Левокарнітин "Стеатель" - це природна речовина, необхідна для енергетичного обміну. Левокарнітин полегшує надходження довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії клітин, таким чином надає субстрат для окиснення і утворення енергії. Жирні кислоти використовуються як субстрат для утворення енергії у всіх тканинах, крім головного мозку. Первинний системний дефіцит карнітину характеризується низькою концентрацією левокарнітину в плазмі, еритроцитах та/або тканинах. Не з'ясовано, які саме симптоми спричинені нестачею карнітину, які - органічною ацидемією; очікується, що карнітин може полегшити симптоми обох патологій. Карнітин покращує видалення надлишку органічних та жирних кислот у пацієнтів з порушенням метаболізму жирних кислот та/або зі специфічними органічними ацидопатіями, які спричиняють накопичення в організмі ацил-СоА.

Вторинна недостатність спостерігається у зв'язку з аліментарним дефіцитом карнітину, неповним його синтезом в організмі або при виключно високих ендогенних потребах організму в карнітині, в тому числі у тяжкохворих, ослаблених та післяопераційних пацієнтів. Суттєве зниження рівня карнітину в міокарді виявляється у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією та ішемічною хворобою серця. Загальний рівень карнітину в міокарді знижувався до 42 % при серцевій недостатності. Доведено, що недостатність карнітину викликає зниження скоротливої здатності міокарда, порушення серцевого ритму.

Розвиток стеатозу печінки пов'язують з карнітиною недостатністю, яка призводить до мітохондріальної дисфункції. Левокарнітин сприяє покращенню енергетичного обміну, зменшує жирову інфільтрацію печінки.

Мельдоній дигідрат "Вазонат" - препарат, терапевтичні ефекти якого зумовлені мельдонію дигідратом. Мельдоній є антиоксидантом, який знижує інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, корегує ендотеліальну дисфункцію, підвищує чутливість тканин до інсуліну і покращує метаболізм глюкози та ліпідів. Крім того, зменшує β -окиснення вільних жирних кислот (ВЖК) шляхом обмеження їх надходження до мітохондрій, при цьому він пригнічує трансмембранний транспорт лише довголанцюгових ВЖК, тоді як коротколанцюгові можуть проникати в мітохондрії і там окиснюватися (О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, Г.Я. Ілляшина, 2014). Мельдонію дигідрат, інгібуючи перетворення гамма-бутиробетайну у карнітин, знижує рівень карнітину у плазмі крові, підсилює синтез попередника карнітину гамма-бутиробетайну, який проявляє судинорозширювальну дію і сприяє зв'язуванню вільних радикалів. При зниженій концентрації мельдонію дигідрату біосинтез знову підсилюється, у клітинах поступово відновлюється вміст жирних кислот, підвищується стійкість клітин до підвищених навантажень (І.П. Катеренчук, Л.А. Ткаченко, К.Є. Вакуленко, 2011).

Для контролю лікування хворий обстежується комплексно перед початком лікування, через 10 днів та 1 місяць після лікування.

Спосіб, що заявляється, здійснюється наступним чином.

Хворому на неалкогольний стеатогепатит та ішемічну хворобу серця (дифузний кардіосклероз) призначають комплексне етіопатогенетичне лікування неалкогольного стеатогепатиту та додатково призначають гепатопротекторний препарат левокарнітин (розчин оральний) "Стеатель" в дозі по 10 мл 2 рази/день та антиоксидантний препарат мельдоній дигідрат "Вазонат" по 2 капсули 2 рази/день упродовж 30 днів - до одержання клінічного ефекту.

Приклади використання корисної моделі

Хворий А., 52 років. Звернувся зі скаргами на тяжкість та дискомфорт у правому підребер'ї, здуття живота, загальна слабкість та швидка втомлюваність, неможливість виконання звичного фізичного навантаження, поганий сон, періодично серцебиття.

Хворіє упродовж 6-8 років. Періодично лікувався за місцем проживання. Хворому було проведено ряд обстежень, що включало загальні клінічні аналізи крові та сечі, біохімічні дослідження крові вміст загального холестеролу (ХС), ХС ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ) та триацилгліцеролів (ТГ).

Вміст у крові молекулярних продуктів ПОЛ - ізольованих подвійних зв'язків, діє нових кон'югатів, кетодієнів та спряжених трієнів визначали за І.А. Волчегорським, малонового альдегіду плазмі крові та еритроцитах - за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим, вміст у крові відновленого глутатіону - за О.В. Травіною у модифікації І.Ф. Мешишена; активність ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ): глутатіон пероксидази та глутатіон-S-трансферази - за І.Ф. Мешишеним, каталази - за М.А. Королук. Рівень протеолітичної активності плазми крові визначали за інтенсивністю лізису азоальбуміну, азоказеїну та азоколу.

Комплексне ультрасонографічне дослідження (УСД) виконували на ультразвуковому сканері "AU-4 Idea" (Biomedica, Італія) конвексним датчиком з частотою 3,5 МГц, яке включало УЗД у реальному масштабі часу в В-режимі.

Стадію фіброзування печінкової тканини вивчали за величиною швидкості зсувної хвилі (м/с) методом ультразвукової еластографії зсувної хвилі ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) - VTQ (Virtual Touch Tissue Quantification) з оцінкою ступеня фіброзу за шкалою METAVIR. Кількість успішних вимірювань становила не менше 10 для кожного пацієнта. В залежності від швидкості зсувної хвилі виділяли такі стадії фіброзу за шкалою METAVIR: F1-1,23-1,37 м/с, F2-1,38-2,0 м/с, F3-2,01-2,64 м/с, F4 - понад 2,64 м/с.

Хворому було проведено електрокардіографію, ехокардіографію на апараті "EnVisor C" (Philips, США). В одномірному режимі визначалися товщина міжшлуночкової перетинки (см) і задньої стінки ЛШ (см). Для оцінки систолічної функції ЛШ визначався його кінцеводіастолічний (КДО, мл), кінцевосистолічний (КСО, мл) об'єми, розраховані за Simpson; а також фракція викиду (ФВ, %) - як показник скорочувальної здатності міокарда у фазу вигнання. Для оцінки функції правого шлуночка визначався показник передньозаднього розміру в парастернальному доступі.

Дані об'єктивного обстеження: Загальний стан умовно задовільний. Свідомість ясна. Положення в ліжку активне. Будова тіла правильна. Конституція гіперстенічна. Постава сутула. Зріст - 160 см. Вага - 80 кг. ІМТ=31,3 кг/м². Обвід талії 106 см, обвід стегон 102 см. Шкіра звичайного кольору, нееластична, без висипань, суха. Доступні огляду слизові блідо-рожевого кольору, без висипань і крововиливів. Підшкірно-жирова клітковина розвинена надмірно, більше

на животі. М'язи розвинуті добре, тонус їх збережений. Набряки на правій і лівій гомілці помірно виражені. Обидві половини грудної клітки приймають однакову участь в акті дихання. Тип дихання змішаний, з перевагою грудного. Частота дихальних рухів 17 за хвилину. Грудна клітка при пальпації не болюча, еластична, голосове тремтіння проводиться однаково на симетричних ділянках. Над легеньми везикулярне дихання, побічні дихальні шуми не прослуховуються, бронхофонія, шепітна мова проводиться нечітко однаково над симетричними ділянками легень. Ділянка серця не змінена, пульсація судин шиї не помітна, яремні вени не набухлі в сидячому положенні. Тони серця чисті, ритмічні. Судинний пучок не виходить за краї грудини. Талія серця у вигляді прямого кута. Ослаблення I тону на верхівці серця й акцент II тону над аортою. Сistolічний шум над аортою і верхівкою серця. Частота серцевих скорочень (ЧСС) - 88 уд./хв, пульс ритмічний, АТ-130/80 мм рт. ст. Живіт при пальпації м'який, чутливий в правому підребер'ї. Печінка - +3-4 см з-під краю реберної дуги. Край щільний, заокруглений, чутливий при пальпації.

За даними лабораторного та інструментального обстеження виявлено й інші ознаки МС (тільки патологічні зміни): глюкоза крові - 5,6 ммоль/л; АлАТ - 95 од. (N до 41 од.); АсАТ - 67 од. (N до 37 од.); загальний холестерин (ЗХ) - 7,33 ммоль/л; тригліцериди - 2,7 ммоль/л (N до 2,3 ммоль/л); ЛПВЩ - 0,97 ммоль/л (N від 1,45 ммоль/л); ЛПНЩ - 5,37 ммоль/л (N до 2,59 ммоль/л); ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) - 0,99 ммоль/л (N до 1,0 ммоль/л); коефіцієнт атерогенності (КА) - 6,56 (N до 3,0);

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. Печінка оглянута повністю з правого підребер'я, у положенні на спині. Розміри: лівої частки: передньо-задній - 82 мм (збільшена); хвостова частка: товщина - 33 мм (збільшена); права частка: передньо-задній - 132 мм (збільшена). Контур печінки рівний, нечіткий, нижній край заокруглений, капсула не змінена. Ехоструктура паренхіми підвищеної ехогенності з нечітким зернистим малюнком, однорідна. Звукопровідність тканини суттєво знижена. Судинний малюнок збіднений. Дані ультразвукової еластографії печінки методом зсувної хвилі ARFI: швидкість зсувної хвилі - 1,32 м/с, ступінь фіброзу F1 за METAVIR. З метою дообстеження печінки було виконано наступні дослідження: глікозилований Нв (Hb Ale) - 7,2 %; індекс НОМА - 2,92 (індекс визначення інсулінорезистентності, N до 2,5); маркери вірусних гепатитів В та С - негативні. На ЕКГ відзначаються дифузні зміни міокарда, при цьому уражається в основному правий шлуночок. ЕхоКГ: ознаки незначного пролапсу МК; стулки МК та АК незначно ущільнені; незначний аортосклероз; скоротлива здатність міокарду ЛШ задовільна.

Заключний діагноз: Неалкогольний стеатогепатит, помірна активність, у стадії загострення. ІХС. Дифузний кардіосклероз. СНІІА, із збереженою ФВ ЛШ, ФКІІ. З приводу цього було призначене комплексне етіопатогенетичне лікування неалкогольного стеатогепатиту. До основного лікування було додано препарат "Стеатель" (розчин оральний) по 10 мл 2 рази/день, "Вазонат" по 2 капсули 2 рази/день. Протягом дослідження випадків побічної дії ліків не було встановлено. Динаміка лікування представлена у наступній таблиці.

Таблиця

Показники швидкості зсувної хвилі печінкової тканини, біохімічних показників, ліпідного спектра крові у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, ІХС (дифузного кардіосклерозу) у динаміці лікування препаратами "Стеатель" та "Вазонат" ($M \pm m$)

Показники	ПЗО, n=20	Основна група, n=20	
		до лікування	після лікування
Швидкість зсувної хвилі, м/с	1,075±0,02	1,33±0,07	1,29±0,065
АЛТ, од/л	25,45±3,12	62,28±7,45	39±4,67
АСТ, од/л	26,14±3,82	59,07±5,18	35,43±3,02
ГГТП, од/л	22,87±2,69	56,73±6,27	29,54±3,02
ЛФ, од/л	95,26±7,95	138,60±5,68	96,93±7,32
Заг. білірубін, мкмоль/л	17,45±2,23	19,63±3,15	15,37±3,25
ЗХ, ммоль/л	4,42±1,13	6,79±1,46	6,12±1,24
ТГ, ммоль/л	1,49±0,42	2,87±0,68	2,61±0,57
ЛПНЩ, ммоль/л	2,26±0,81	4,36±1,21	4,15±1,15
ЛПВЩ, ммоль/л	1,52±0,07	1,05±0,054	1,16±0,058
КА	2,76±0,93	4,65±1,25	4,27±1,16
К-ть тромбоцитів $\times 10^9$ /л	297,3±15,34	145,2±25,38	245,5±19,15
ПТІ, %	92,76±12,18	86,29±13,32	89,48±13,57

Таким чином, застосування комплексного етіопатогенетичне лікування із включенням препаратів "Стеатель" (левокарнітин) та "Вазонат" (мельдоній дигідрат) було ефективним у відношенні швидкого зниження ступеня стеатозу гепатоцитів, гальмування фіброзування печінкової тканини, відновлення кількісних показників тромбоцитарної ланки гемостазу, покращення ліпідного спектра крові. У порівнянні з прототипом, спосіб, що заявляється, призводить до вірогідного усунення чинників ризику розвитку неалкогольного стеатогепатиту, сприяє зниженню інтенсивності оксидативного стресу, а також усуненню явищ гіперспленізму і, таким чином, усуває загрозу ускладнення даної патології, усуває загрозу ускладнення даного лікування.

Технічний результат. Запропонований спосіб дозволяє ефективно лікувати хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідною ішемічною хворобою серця (дифузним кардіосклерозом) шляхом усунення ознак загострення їх клінічних синдромів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих при коморбідному перебігу неалкогольного стеатогепатиту та ішемічної хвороби серця (дифузного кардіосклерозу) шляхом призначення комплексного етіопатогенетичного лікування неалкогольного стеатогепатиту та введення гепатопротекторного препарату, який **відрізняється** тим, що додатково до комплексного етіопатогенетичного лікування неалкогольного стеатогепатиту призначають гепатопротекторний препарат левокарнітин "Стеатель" в дозі по 10 мл 2 рази/день та антиоксидантний препарат мельдоній дигідрат "Вазонат" по 2 капсули 2 рази/день упродовж 30 днів - до одержання клінічного ефекту.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601