

Довготривале лікування антипсихотичними препаратами при шизофренії: систематичний огляд та мережевий метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

Шизофренія – тяжкий ідіопатичний розлад, на який страждають 26 млн людей у всьому світі (Eaton et al., 2008). Через ранній початок розвитку, хронічний перебіг та виснажливі ефекти це захворювання належить до топ-20 причин прожитих років у працездатності (Vos et al., 2012). В більшості пацієнтів спостерігаються нестабільні загострення чи рецидиви з повторними госпіталізаціями, що пов'язано зі зниженням якості життя та високим економічним тягарем. Профілактика рецидиву має вирішальне значення для адекватного клінічного лікування цього виснажливого розладу (Andreassen, 1995; Wyatt, 1991).

Антипсихотичні препарати (АП) є стандартом для тривалого підтримуючого лікування пацієнтів із діагнозом шизофренії з метою обмеження симптоматичних рецидивів та працездатності. Незважаючи на те що багато ефективних АП розроблено ще в 1950-х рр., усі вони обмежені в ефективності та пов'язані з низкою серйозних побічних реакцій, включно з неврологічними, метаболічними та серцево-судинними захворюваннями, які ускладнюють їхнє довгочасне застосування (Rettenbacher et al., 2004; Leucht et al., 2012). АП другого покоління (або атипові) краще переносяться, ніж препарати попереднього, принаймні щодо деяких екстрапірамідальних симптомів (ЕПС), але іноді представляють високий ризик розвитку небажаних явищ (Kishimoto et al., 2013). Основним обмеженням для підтримуючого лікування є відсутність стійкої прихильності до нього (Lacro et al., 2002; Velligan et al., 2007; Kane, Garcia-Ribera, 2009). Застосування АП тривалої дії у вигляді ін'єкцій (ІТД) обіцяє поліпшити комплаєнтність, але підтвердження значних клінічних результатів внаслідок їх прийому порівняно з пероральними засобами є суперечливим (Kishimoto et al., 2014; Hartling et al., 2012).

Враховуючи гостру потребу в ефективних засобах для тривалого лікування шизофренії та збільшення кількості доступних АП, докази про відносні переваги окремих препаратів представляють великий інтерес. Наявні звіти про ефективність та переносимість АП загалом вказують на незначні різноманітні відмінності між окремими медикаментами, за винятком клозапіну (Leucht et al., 2012; Kishimoto et al., 2014; Hartling et al., 2012; Essali et al., 2009; Asenjo Lobos et al., 2010). Такі результати також суттєво обмежують недостатністю прямих порівняльних досліджень конкретних засобів. Останні методологічні розробки обіцяють покращити цю ситуацію на основі застосування мережевого метааналізу (Caldwell et al., 2005). На відміну від традиційних попарних методів, мережеві дозволяють здійснювати непряме порівняння варіантів лікування (Yildiz et al., 2014). Нижче представлені результати мережевого метааналізу 18 АП у вигляді ІТД та перорального засобу.

Метод

Пошук літератури

У базі даних PubMed був здійснений пошук систематичних оглядів (2009-2015), що оцінювали використання АП для профілактики рецидивів у пацієнтів із шизофренією (Ziakas et al., 2014). Додано окремі повідомлення про рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), виявлені у базах даних PubMed/Medline та Кокранівській бібліотеці. Пошук ґрунтувався на комбінаціях термінів: шизофренія, АП, амісульприд, арипіпразол, хлорпромазин, флулентиксолу деканоат, флуфеназину деканоат, галоперидол і його деканоат, оланзапін, паліперидон, паліперидон ІТД, піпотіазину пальмітат, кветіапін, рисперидон, рисперидон ІТД, сульпірид, трифлуоперазин, зипразидон і зуклопентиксолу деканоат.

Вибір тематики досліджень

Випробування були прийнятними, якщо включали застосування монотерапії АП для профілактики рецидиву в осіб із початковою або клінічно стабільною шизофренією. Не бралися до уваги дослідження у пацієнтів з переважними негативними симптомами або відомою

резистентністю до фармакотерапії, а також проведені при гострих захворюваннях. Включені порівняльні та плацебо-контрольовані РКД, що були одиничними або подвійними сліпими.

Синтез та аналіз даних

Метааналіз мережі випадкових ефектів проведений із використанням команди mvmeta у програмному забезпеченні для статистичного аналізу STATA, США (Mavridis, Salanti, 2013; Jackson et al., 2013). Дані, отримані як із прямих порівняльних досліджень, так і з непрямих, тобто подібних із застосуванням одного або кількох поширених компараторів, об'єднано. Первинним результатом був рецидив, визначений у кожному випробуванні при найдовшому спостереженні. За відсутності рецидиву використовували клінічно чи на основі шкали оцінене загострення психотичних симптомів або повторну госпіталізацію. Додаткові наслідки включали вихід із дослідження з будь-якої причини як непрямий показник прихильності до лікування, через неефективність або побічні реакції, зокрема ЕПС, значне збільшення маси тіла, аномально підвищену концентрацію глюкози в сироватці крові, гіперпролактинемію, смерть і спроби суїциду. Відносна величина ефекту ґрунтувалася на категоріальних результатах, виражених у показнику відносного ризику (ВР) із 95% довірчим інтервалом (ДІ). Також використовували значення поверхні під кумулятивною кривою розподілу (SUCRA), щоб забезпечити ієрархію ефективності та переносимості розглянутих АП (Chaimani et al., 2013).

Окрім того, були вивчені потенційні джерела неоднорідності у випробуваннях з моделюванням метарегресії та аналізі чутливості з урахуванням характеристик рівня дослідження. Для метарегресії проаналізували вплив тривалості спостереження (<6, 6-11 або ≥12 міс), місце проведення (стаціонар, амбулаторне лікування або обидва способи), якість (наявність чи відсутність високого ризику системної помилки в будь-якому з Кокранівських доменів), джерела фінансування (з/без спонсорської підтримки) та роки публікації (до/після 2000 р.). Для аналізу чутливості оцінювали вплив виключення з випробувань з меншою тривалістю спостереження (<6 місяців), високими дозами (еквівалентно >10 мг/добу галоперидолу) і опубліковані до 1980 р. (Gardner et al., 2010). Системну помилку, пов'язану із крайною публікацією позитивних результатів, вивчали з використанням воронкоподібної діаграми, скоригованої за порівнянням. За відсутності такої помилки діаграма симетрична навколо нульової лінії. Ці величини, специфічні для конкретного дослідження, не відрізняються від відповідних порівняльних оцінок об'єднаних ефектів для аналізу впливу АП і плацебо.

Результати

Опис включених досліджень

Попередній аналіз 32 систематичних оглядів виявив загалом 186 потенційно корисних виписок зі звітів РКД, ще 2054 (всього 2477) визначено шляхом прямого пошуку в електронних базах даних. На підставі відбору анотацій і детального огляду повних звітів 56 випробувань, зареєстрованих у період з 1960 по 2014 рр., відповідали критеріям включення. У дослідженнях аналізували 18 АП: амісульприд, арипіпразол, хлорпромазин, флулентиксолу деканоат (флулентиксол ІТД), флуфеназину деканоат (флуфеназин ІТД),

галоперидол, галоперидолу деканоат (галоперидол ІТД), оланзапін, паліперидон, паліперидону пальмітат (піпотіазин ІТД), піпотіазину пальмітат (піпотіазин ІТД), кветіапін, рисперидон (рисперидон ІТД), сульпірид, трифлуоперазин, зипразидон і зуклопентиксолу деканоат (зуклопентиксол ІТД). Загалом 10177 дорослих пацієнтів взяли участь у випробуваннях; середній вік (діапазон) становив 39 (15-82) років, 64% були чоловічої статі. Середня номінальна тривалість дослідження була 48 тижнів (діапазон 4-156). Більшість проводилися в Європі та на американських континентах; 7% включали азіатів. Амбулаторне лікування було представлено у 29 (52%) випробуваннях, стаціонарне – у 10 (18%), обидва – у 10 (18%), а у 7 (12%) випадках місце проведення не повідомлялося. Фінансування ґрунтувалося на підтримці фармацевтичної промисловості у 23 дослідженнях (41%), громадських спонсорів (11%), відсутності підтримки (25%) та незареєстрованому спонсорстві (23%). Визначення «рецидиву» варіювалося: критерії за шкалою оцінки (23%), госпіталізація (15%), поєднання результатів за шкалою оцінки та госпіталізації (23%), клінічне погіршення симптомів (29%), необхідність зміни препарату (5%) та невизначені методи (5%).

Оцінка потенційної системної помилки

Більшість досліджень не містили відомостей про процедури рандомізації та приховування порядку розподілу учасників по групах. Одне (2% усіх звітів) мало високий ризик системної помилки в генерації випадкових послідовностей, 10 (18%) – адекватних послідовностей, 4 (7%) – у приховуванні порядку розділення по групах. Основна кількість випробувань (47/56, 84%) були номінально подвійними сліпими, 21 (38%) підтвердило успіх маскування даних. У більшості досліджень рецидив являв собою кінцеву точку, яка призводила до дострокового завершення участі у спостереженні, однак частота виключення була збалансованою: середній показник (діапазон) – 34% (0-86%). Жодних доказів вибіркової звітності не виявлено у 28 (50%) випробуваннях, і системну помилку щодо вибіркового звіту визнано невідзначеною у 20 (36%) через недоступність протоколу. Більшість таких звітів (5/8, 63%) містили інформацію про побічні реакції, про які деякі дослідники повідомили лише тоді, коли ці ефекти вражали принаймні 5-10% учасників.

Ефективність

Усі АП були значно кращими, ніж плацебо у профілактиці рецидивів, з єдиним неочікуваним винятком застосування трифлуоперазину. Однак більшість ДІ перетиналися між препаратами, тож декілька порівнянь відрізнялися за статистичною значимістю. **Оланзапін був значно ефективнішим, ніж хлорпромазин (ВР=0,35, 95% ДІ 0,14-0,88) або галоперидол (ВР=0,50; 95% ДІ 0,30-0,82) у зменшенні рецидивів**, а флуфеназин ІТД перевершував хлорпромазин (ВР=0,31, 95% ДІ 0,11-0,88). Відмінності між іншими парами медикаментів були незначними. Також оцінювали ієрархії ефективності на основі SUCRA для частоти рецидивів. До перших п'яти препаратів, що аналізували за значеннями SUCRA, належали: зуклопентиксол ІТД (0,85), флуфеназин ІТД (0,78), оланзапін (0,76), піпотіазин ІТД (0,68) і паліперидон (0,67). Результати щодо профілактики рецидиву були послідовними, коли вивчали препарати для перорального застосування й пролонгованої дії окремо.

До мережевого метааналізу госпіталізації було включено 14 випробувань (n=2886). **Препарати для перорального застосування, зокрема амісульприд, галоперидол, оланзапін, кветіапін і зипразидон, були значно ефективнішими**

у зменшенні кількості випадків повторної госпіталізації порівняно з плацебо, але арипіпразол, хлорпромазин, паліперидон, трифлуоперазин відмінностей не мали. Наявна недостатня кількість даних про випадки госпіталізації при застосуванні препаратів тривалої дії, за винятком флуфеназину ІТД та рисперидону ІТД, які приводили до зниження ризику повторної госпіталізації більше, ніж плацебо. **Оланзапін і зипразидон були значно ефективнішими у зменшенні повторної госпіталізації, ніж галоперидол або кветіапін. Амісульприд, флуфеназин ІТД, галоперидол, оланзапін, рисперидон ІТД та зипразидон перевершували арипіпразол, і лише зипразидон був кращий за хлорпромазин і трифлуоперазин.**

Безпека й переносимість

Більшість АП менше асоціювалися із загальним достроковим припиненням терапії, ніж плацебо, за винятком арипіпразолу, хлорпромазину, паліперидону, рисперидону ІТД, сульпіриду та трифлуоперазину. Загалом препарати тривалої дії, як правило, краще переносилися, ніж засоби для перорального застосування, але це не було статистично значимим. Оланзапін був пов'язаний із меншим загальним завчасним припиненням терапії, ніж кветіапін (ВР=0,44; 95% ДІ 0,22-0,88) або галоперидол (ВР=0,49; 95% ДІ 0,29-0,80), а при використанні зуклопентиксолу ІТД цей показник був нижчим порівняно із хлорпромазином – ВР=0,12 (0,01-0,97), кветіапіном – ВР=0,14 (0,02-0,88) або сульпіридом – ВР=0,09 (0,01-0,97). В окремих аналізах більшість АП продемонстрували менші показники дострокового завершення лікування через відсутність ефективності, тоді як жоден суттєво не асоціювався із побічними ефектами порівняно із плацебо.

Для аналізу ЕПС було включено 30 досліджень (n=7381). Тільки флуфеназин ІТД, галоперидол, галоперидол ІТД та трифлуоперазин були пов'язані з більшою кількістю зареєстрованих ЕПС порівняно із плацебо. Оланзапін асоціювався з нижчим ризиком виникнення ЕПС, ніж інші препарати, крім арипіпразолу, флулентиксолу ІТД, кветіапіну та зуклопентиксолу ІТД. Як і очікувалося, кветіапін мав менше зареєстрованих ЕПС, ніж флуфеназин ІТД, галоперидол, галоперидол ІТД, паліперидон, паліперидон ІТД, піпотіазин ІТД, трифлуоперазин і зипразидон. Флуфеназин ІТД, галоперидол, галоперидол ІТД і трифлуоперазин були пов'язані зі значно більшою кількістю ЕПС, ніж деякі інші АП.

Лише 15 досліджень (n=5147) було асоційовано з підвищенням ваги. Застосування оланзапіну сприяло збільшенню маси тіла порівняно з амісульпридом, галоперидолом, кветіапіном, рисперидоном, зипразидоном і плацебо. Зипразидон асоціювався з нижчим показником підвищення ваги порівняно з амісульпридом, кветіапіном і рисперидоном.

Амісульприд, галоперидол, оланзапін, кветіапін, зипразидон і паліперидон ІТД не були пов'язані з вищою непереносимістю глюкози, ніж плацебо або порівняно один з одним. Арипіпразол, паліперидон та паліперидон ІТД не спричиняли розвиток гіперпролактинемії більше, ніж плацебо, тоді як амісульприд, рисперидон та рисперидон ІТД призводили до неї частіше, ніж галоперидол, оланзапін, кветіапін або зипразидон. Крім того, не виявлено відмінностей між АП і плацебо або серед АП із погляду смерті чи спроб самогубства.

Аналіз за методом метарегресії та чутливості

Ефекти лікування при зниженні частоти рецидиву значно не відрізнялися (p>0,05) за тривалістю, місцем проведення випробування, якістю, джерелом фінансування та періодом публікації, що було оцінено в мережних метарегресіях. Також встановлено, що частота

рецидивів значно пов'язана з номінальною тривалістю дослідження ($t=6,00$, $p<0,0001$). Відповідно, був проведений аналіз чутливості, який виключав випробування з номінальним періодом спостереження протягом <6 місяців, і різниця у профілактиці рецидивів між флуфеназином ІТД та хлорпромазином стала незначною ($BP=0,39$, 95% ДІ 0,12-1,21). Інші препарати, крім сульпіриду, що не увійшов до аналізу, оскільки два його дослідження включали короткотривалі експозиції, демонстрували стійку тенденцію до зниження частоти рецидивів порівняно з первинним вивченням. При виключенні випробування з відносно високими дозами галоперидолу (>10 мг/добу), ефекти лікування при профілактиці рецидивів лишалися здебільшого незмінними. Через те що до аналізу не увійшли дослідження, опубліковані до 1980 р., сульпірид та трифлуоперазин не вивчали, а інші препарати демонстрували стійку тенденцію запобігання рецидиву порівняно з первинним аналізом. Не було жодних доказів системної помилки, пов'язаної з кращою публікацією позитивних результатів випробування, враховуючи, що воронкоподібна діаграма, скоригована за порівнянням, симетрична навколо нульової лінії.

Обговорення

У дослідженні порівнювали ефективність 18 АП у запобіганні рецидивів у пацієнтів із початковою шизофренією та надавали емпірично обґрунтовані ієрархії з використанням мережевого метааналізу. Цей метод може розширити наявні дані, отримані шляхом традиційних попарних метааналізів, і допомогти у подоланні обмеженої доступності прямих порівнянь психотропних препаратів (Caldwell et al., 2005). Результати підтверджують висновок, що підтримуюча терапія більшістю клінічно доступних АП знижує частоту рецидивів у осіб із шизофренією з часом, що в середньому становить 1 рік. **Оланзапін був значно ефективнішим, ніж хлорпромазин або галоперидол**, а флуфеназину деканоат приводив до нижчої частоти рецидивів, ніж хлорпромазин. Із п'яти провідних АП для запобігання рецидиву, що оцінювали за значеннями SUCRA, три були ІТД: флуфеназину деканоат, оланзапін, паліперидон, піпотіазину пальмітат і зуклопентиксолу деканоат. Ці дані підтверджують результати більш ранніх оглядів, які виявили, що оланзапін значно перевершував типові АП у профілактиці рецидивів при шизофренії, а також що флуфеназину деканоат ефективніший, ніж деякі АП для перорального застосування (Kishimoto et al., 2013, 2014). Незважаючи на те що зуклопентиксолу деканоат був, очевидно, пов'язаний зі сприятливим впливом на запобігання рецидиву, він статистично не відрізнявся від інших АП, виходячи з результатів лише двох досліджень, що включали до 40 учасників на кожне (Dencker et al., 1980; Wistedt et al., 1991). Крім того, явну перевагу сульпіриду та неповноцінність трифлуоперазину порівняно із плацебо слід інтерпретувати з обережністю через відносно широкі ДІ, пов'язані з ефектами лікування.

Що стосується частоти повторної госпіталізації, оланзапін також виявився значно ефективнішим, ніж арипіпразол, галоперидол або кветіапін. Крім того, зипразидон асоціювався з нижчими показниками повторної госпіталізації, ніж арипіпразол, хлорпромазин, галоперидол, кветіапін або трифлуоперазин, які узгоджувалися з іншими доказами переваги зипразидону порівняно з деякими АП першого покоління, принаймні, у запобіганні повторній госпіталізації (Kishimoto et al., 2013).

Слід зазначити, що є невисока ймовірність того, що терапію препаратами ІТД достроково припинили через непереносимість або неефективність порівняно з АП, але більшість із цих порівнянь не були статистично значимими. Проте застосування зуклопентиксолу деканоату значно менше асоціювалося із загальним завчасним завершенням лікування, ніж кветіапін або трифлуоперазин, але незрозуміло, чи відображають ці відмінності переважну користь чи кращу переносимість. Аналогічним чином, **оланзапін значно знижував показники загального дострокового припинення терапії, ніж інші препарати**, зокрема галоперидол і кветіапін. Більшість АП були пов'язані з меншою частотою завчасного завершення лікування через відсутність

ефективності, ніж плацебо, але такі відмінності не були постійними щодо небажаних явищ.

Загалом, типові АП асоціювалися з більшою частотою розвитку ЕПС порівняно з атиповими або плацебо (Kishimoto et al., 2013). Однак цей зв'язок простежувався для деяких АП: флуфеназину деканоату, галоперидолу, галоперидолу деканоату і трифлуоперазину, тоді як інші, включно із хлорпромазином, флупентиксолу деканоатом, піпотіазину пальмітатом і зуклопентиксолу деканоатом, не спричиняли появи більшої кількості ЕПС, ніж плацебо. **Серед атипових АП оланзапін та кветіапін мали менший ризик розвитку ЕПС**, ніж більшість інших сучасних засобів. Проте у цілому атипові АП, особливо оланзапін, призводять до суттєвішого підвищення ваги, ніж плацебо. Застосування оланзапіну також спричиняло збільшення цього показника порівняно з амісульпридом, галоперидолом, кветіапіном, рисперидоном і зипразидоном, тоді як останній пов'язаний з меншим підвищенням ваги, ніж амісульприд, кветіапін та рисперидон.

Амісульприд, арипіпразол, галоперидол, паліперидон, паліперидону пальмітат, кветіапін та зипразидон асоціювалися з такою ж низькою гіперглікемією, як і плацебо. Ризик розвитку гіперпролактинемії був найвищим при застосуванні амісульприду, рисперидону і рисперидону ІТД відповідно до попередніх оглядів (Rummel-Kluge et al., 2009; Komossa et al., 2011). Також не виявлено суттєвих відмінностей між препаратами або АП і плацебо стосовно суїцидальної поведінки чи смерті з усіх причин, хоча досліджень з такою інформацією було мало, а тривалість у середньому становила менш ніж рік.

Це перше дослідження з використанням мережевого метааналізу для порівняння ефективності та переносимості монотерапії АП, спрямованої на зниження частоти рецидивів або повторної госпіталізації у пацієнтів з діагнозом шизофренії. Було розглянуто кілька критеріїв оцінки ефективності, пов'язаних із рецидивом, зокрема ризик госпіталізації до психіатричної лікарні, що є одним з основних джерел витрат на медичний догляд осіб із шизофренією. Крім того, АП порівнювали стосовно ризику раннього дострокового завершення терапії через різні причини, а також небажані явища, що, як правило, урівноважують переваги лікування.

Результати дослідження повинні інтерпретуватися в контексті його обмежень. У поточних аналізах діапазон часу експозиції терапії становив від 1 місяця до 2 років, критерії рецидиву значно варіювали у межах випробувань і не завжди співпадали з відповідними показниками. Більш того, 44% (8/18) АП аналізували лише у 2-3 дослідженнях, а контроль плацебо був доступний тільки для 45% (25/56) спостережень. Також постає запитання, наскільки поточні дані можуть мати відношення до різних типів пацієнтів із хронічними психотичними розладами, які відповідають стандартним діагностичним критеріям шизофренії. Тобто з наявними результатами неможливо розглянути потенційні ефекти таких клінічних факторів, як вік початку або поточний вік, роки захворювання, частота попередньої госпіталізації, діагностичні підтипи, вираженість певних симптомів, когнітивні та соціальні порушення тощо. Окремі особи також можуть бути більш прихильними до клінічних випробувань, ніж реальних умов, що зменшує різницю між АП для перорального застосування і тривалої дії. Про більшість побічних реакцій повідомлялося з випадкових звітів, а не систематичних оцінок, що ґрунтувалися на протоколі. Крім того, висновки щодо небажаних явищ, таких як непереносимість глюкози, гіперпролактинемія, смерть або спроба суїциду, варто інтерпретувати з обережністю, враховуючи обмежений обсяг доказів. В ідеалі, більш широкий і детальний набір даних дозволить краще вивчити відносні ефекти.

На завершення слід підкреслити, що серед більшості АП мали місце незначні відмінності у профілактиці рецидивів, а оланзапін та флуфеназину деканоат були пов'язані з особливо низьким показником. Ці переваги мають бути зіставлені з ризиками побічних реакцій усіх АП, зокрема розвитку ЕПС при застосуванні флуфеназину деканоату.

Список літератури знаходиться в редакції.



Склад та форма випуску:

табл. п/плів. оболонкою 5 мг білістер, № 28
табл. п/плів. оболонкою 10 мг білістер, № 28

Показання

- Лікування шизофренії
- Підтримання досягнутого клінічного ефекту при тривалій терапії у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на початкову терапію
- Лікування маніакальних епізодів помірного та тяжкого ступеня
- Профілактика повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами, у яких було отримано позитивну відповідь при лікуванні оланзапіном манії

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату; відомий ризик закритокутової глаукоми. Побічні реакції. Сонливість, збільшення маси тіла, еозинофілія, підвищення рівнів пролактину, холестеролу, глюкози та тригліцеридів у крові, глюкозурія, підвищення апетиту, запаморочення, астенія, стомлюваність та інші. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/11344/01/01, № UA/11344/01/03.



Склад та форма випуску:

табл. п/плів. оболонкою 25 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 100 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 200 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 25 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 100 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 200 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 25 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 100 мг білістер, №30

табл. п/плів. оболонкою 200 мг білістер, №30

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; одночасний прийом інгібіторів цитохрому P450 3A4. Побічні реакції. Сонливість, запаморочення, сухість у роті, запор, помірна астенія, тахікардія, ортостатична гіпотензія та диспепсія. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/8157/01/01-03.

* Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Виробник: Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

