

# ВПЛИВ АНАЛГЕТИКІВ центральної дії на біль при артриті

Основною клінічною ознакою остеоартриту є біль, що зумовлює страждання пацієнтів і призводить до значущого обмеження їхнього функціонування. До вашої уваги представлено огляд статті «The effect of pregabalin or duloxetine on arthritis pain: a clinical and mechanistic study in people with hand osteoarthritis» авторів N. Sofat et al., опублікованої у *Journal of Pain Research* (2017; 10: 2437–49), яка присвячена аналізу дослідження впливу аналгетиків центральної дії прегабаліну та дулоксетину на больові відчуття у пацієнтів з остеоартритом суглобів кисті.

**Н**айпоширенішою формою артритів у всьому світі є остеоартрит. Для нього характерні такі ознаки, як біль та зниження функціонування кистей рук, що зумовлюють значні проблеми для пацієнтів із вказаною патологією (Dahaghin et al., 2005).

Біль — це головний симптом у пацієнтів з остеоартритом. Так, 16,7 % дорослого населення США віком від 45 років зазначають, що больовий синдром є домінуючою проблемою. Адже пов'язані з цим захворюванням біль та обмеження функціонування призводять до величезного навантаження як на пацієнтів, так і на служби охорони здоров'я (Felson et al., 2005; Bijlsma et al., 2011). Попри те, що ціла низка фармакологічних препаратів, такі як: парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), опіоїди — сьогодні доступні для втамування больових відчуттів при цьому захворюванні, значна частка пацієнтів продовжує страждати від хронічного болю (NICE, 2017; Zhang et al., 2007). За результатами нещодавніх досліджень, можна припустити, що парацетамол малоєфективний для контролю больового синдрому при остеоартриті. Тобто є всі підстави, щоб вкотре порушити питання щодо поточних методів купірування болю при згаданій патології, оскільки це непроста проблема, яка гостро потребує новітніх підходів до її вирішення.

Відчуття фізичного страждання часто характеризується як явище з ознаками запального ноцицептивного болю та нейропатичних компонентів (Bijlsma et al., 2011; Kidd and Urban, 2001). Зазвичай остеоартриту притаманні виражені ознаки болю та больової сенсibiliзації. Особливості останньої можна оцінити за допомогою кількісного сенсорного тестування (методика кількісного вимірювання чутливості ураженої ділянки) та нейровізуалізації (Suokas et al., 2013; Arendt-Nielsen et al., 2010; Sofat et al., 2011; Neogi et al., 2015; Sofat et al., 2013; Gwilym et al., 2010; Abaei et al., 2016). У масштабних дослідженнях больову сенсibiliзацію при остеоартриті коліна оцінювали за допомогою кількісного сенсорного тестування (Suokas et al., 2013; Arendt-Nielsen et al., 2010; Sofat et al., 2011). Застосування нейровізуалізації мозку пацієнтів із хронічним остеоартритом також

продемонструвало підвищений больовий процесинг у центральній нервовій системі (ЦНС), а саме у передній поясній корі, острівцевій частці та таламусі порівняно з контрольною групою (Sofat et al., 2013; Gwilym et al., 2010). Наразі ідеальним знеболювальним препаратом для лікування остеоартриту можна вважати такий засіб, що дає змогу досягти стійкого дозозалежного знеболювання і не викликає значних побічних ефектів. Аналгетичні препарати центральної дії, такі як прегабалін і дулоксетин, могли б повністю задовольнити ці критерії, але вони не досліджені як препарати для лікування остеоартриту суглобів кисті. Дулоксетин є інгібітором зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СИЗЗСН), зокрема підтверджено його ефективність для полегшення болю при остеоартриті коліна (Chappell et al., 2009). Однак належних досліджень ефективності дулоксетину для лікування цієї патології суглобів кисті не проводили.

Габапентиніоїди — це препарати, які застосовують при лікуванні епілепсії та нейропатичного болю, вони є тризаміщеними похідними нейромедіатора  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК), яка блокує потенціалзалежні кальцієві канали. Габапентиніоїди привертають увагу щодо їх використання для лікування артритів, оскільки габапентин пригнічує больову сенсibiliзацію (Park et al., 2016; Pan et al., 2016). Водночас біль при остеоартриті може бути купіруваний за допомогою НПЗП та прегабаліну (Ohtori et al., 2013; Arendt-Nielsen et al., 2016). Так, S. Ohtori et al. (2013) виявили, що прегабалін у комбінації з мелоксикамом був ефективнішим для лікування больового синдрому при остеоартриті колінного суглоба порівняно з кожним із цих медикаментозних засобів у монотерапії. Зокрема, L. Arendt-Nielsen et al. (2016) зазначили, що больова сенсibiliзація знижується при застосуванні препаратів НПЗП пацієнтами з артритом колінного суглоба.

Автори припустили, що аналгетики центральної дії можуть полегшувати біль при артриті. Для експериментальної перевірки цієї концепції провели рандомізоване контрольоване плацебо дослідження з порівнянням ефектів дулоксетину і прегабаліну з плацебо під час лікування остеоартриту суглобів кисті.

## Матеріали та методи дослідження

### Дизайн дослідження та учасники

Учасники, які були залучені до дослідження, відповідали таким вимогам: їх вік становив 40–75 років; вони мали остеоартрит суглобів кисті, діагностований ревматологом за критеріями Американської колегії ревматологів (ACR), і показник болю сягав щонайменше 5 балів за числовою рейтинговою шкалою (NRS) оцінювання болю від 0 до 10 балів і раніше отримували відповідне лікування за звичайною схемою, що включала парацетамол та/або НПЗП (Altman et al., 1990; Kellgren and Lawrence, 1957). Двадцять осіб без остеоартриту, які підпадали під згадану вікову категорію, були оцінені як контрольна група для порівняння результатів тестування на ступінь вираженості болю і даних магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку.

До критеріїв виключення увійшли такі показники:

- інший ревматологічний діагноз (наприклад ревматоїдний артрит);
- поточна або запланована вагітність;
- протипоказання до приймання дулоксетину або прегабаліну;
- супутнє застосування інгібіторів моноаміноксидази, селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну, антидепресантів, оральних контрацептивів;
- синдром Стівена-Джонсона;
- депресивний епізод в анамнезі;
- одночасне застосування опіоїдів, зокрема трамадолу і петидину;
- використання бензодіазепінів;
- хірургічні втручання в період < 6 тижнів до участі в дослідженні;
- введення хірургічних імплантатів упродовж періоду < 6 тижнів до участі в дослідженні;
- попереднє використання дулоксетину та/або прегабаліну;
- неконтрольована депресія;
- показник швидкості клубочкової фільтрації на рівні < 60 мл/хв;
- печінкова недостатність (активність аланінаміно-трансферази перевищує верхню межу норми більш ніж у 2,5 раза протягом 6 тижнів після останнього клінічного оцінювання);
- ішемічна хвороба серця;
- цукровий діабет;
- регулярне вживання алкоголю або алкогольна залежність (ліміт — 28 одиниць алкоголю на тиждень для чоловіків, 21 одиниця алкоголю на тиждень для жінок);
- непереносимість лактози.

Наявність неконтрольованої гіпертензії перевіряли під час первинного огляду шляхом вимірювання артеріального тиску, і жоден з учасників із показниками > 140/90 мм рт. ст. не потрапив до дослідження. Базові лабораторні дослідження ниркової та печінкової функції виконували на початковому етапі для скринінгу, щоб уникнути будь-яких порушень. Учасники з результатами, що виходили за межі нормально-го діапазону, були виключені з дослідження. Під час оцінювання за Госпітальною шкалою оцінки тривоги і депресії (HADS) показник  $\geq 12$  для тривоги та/або депресії вважали як занадто високий для зарахування до дослідження, тож учасники з оцінкою > 12 були теж виключені.

### Рандомізація і маскування

Досліджувані препарати постачала компанією Sharp Clinical Services (Велика Британія) у вигляді уміщених у капсули таблеток прегабаліну (150 мг) або таблеток дулоксетину (30 мг); плацебо помістили візуально в ідентичні капсули.

Ні учасники, ні дослідники не були обізнані щодо розподілу до груп лікування аж до завершення випробування, тобто кінцевого візиту останнього пацієнта наприкінці дослідження.

### Показники клінічного результату

Первинними кінцевими точками були показники за шкалою NRS та шкалою визначення болю 3.1 австралійсько-канадського опитувальника щодо остеоартриту суглобів кисті (AUSCAN), які є валідизованими критеріями оцінювання результатів при лікуванні болю (Bellamy et al., 2015; Dworkin et al., 2005).

Вторинні кінцеві точки включали показники за шкалами оцінювання скутості та функціональної спроможності опитувальника AUSCAN і показники за шкалою HADS на вихідному рівні та після 12 тижнів лікування. Усі кінцеві точки встановлено проспективно (Bjelland et al., 2002).

### Оцінювання болю за методом алгометрії

Порогові значення больової чутливості до тиску були використані для отримання об'єктивних даних про сенсibiliзацію периферичного болю (Wajed et al., 2011). Для всіх вимірювань використовували калібрований алгометр для пальців рук (FDX 100). Застосовували стандартну процедуру тестування больових порогів у всіх учасників на обох руках, по 30 ділянок для кожного учасника, загалом 780. Проаналізовані ділянки включали тильні поверхні всіх дистальних міжфалангових, проксимальних міжфалангових і п'ястно-фалангових суглобів кожного пальця руки й тильні поверхні кожного зап'ястя.

Алгометр застосовували до кожного обстежуваного суглоба тричі поспіль з інтервалами; за двома останніми показниками розраховували середнє значення порогових значень больової чутливості до тиску. Інтервали між кожним вимірюванням були досить довгими, щоб уникнути часової сумачії больового симптому.

### Статистичний аналіз

Метою оцінювання інтенсивності болю за NRS було виявлення середньої різниці в 2,0 бали (стандартне відхилення 1,9) між показниками на вихідному рівні та через 12 тижнів лікування. За участю 16 осіб у кожній групі було досягнуто 80 % статистичної сили дослідження за рівнем значущості 0,05 (двобічний). Для вибірки учасників потрібно було до 22 осіб на одну групу лікування з допустимим коефіцієнтом вибуття 25 %, що загалом становило 65 учасників інтервенційного дослідження для досягнення бажаної статистичної сили.

Заплановані аналізи включали початкове порівняння для виявлення будь-яких істотних відмінностей між часовими точками вихідного рівня та 13-тижневого періоду. Статистичний аналіз даних усіх рандомізованих пацієнтів (ITT-аналіз) здійснювали з використанням останнього спостереження на 13-му тижні для всіх учасників і перенесення його наперед. Показники оцінки болю за NRS та шкалами AUSCAN для оцінювання болю, скутості та функціональної спроможності подано як середнє значення й довірчий інтервал для всіх аналізів.

Для порівняння результатів алгометрії (порогових значень больової чутливості до тиску) учасників без остеоартриту та учасників із вказаною патологією було використано U-критерій Манна-Утні. А для аналізу кореляції між балами за шкалами AUSCAN та значеннями порогових значень больової чутливості до тиску за допомогою програми GraphPad Prism обчислені квадрат коефіцієнта кореляції  $R^2$  та значення  $p$ . Для всіх аналізів використовували пакет IBM SPSS Statistics 21.0.

## Результати дослідження

### Характеристика популяції пацієнтів

У період з квітня 2013 року до квітня 2016 року було відібрано 65 учасників дослідження. Загалом 21 особа рандомізована для лікування дулоксетином, 22 – прегабаліном і 22 – плацебо; 20 здорових добровольців, які підпадали за віком, зараховані для порівняння алгометричних показників болю та результатів МРТ головного мозку.

Дані всіх 65 рандомізованих у групі лікування учасників включили в ІТТ-аналіз. Так, 52 учасники завершили всі процедури дослідження через 13 тижнів, їхні дані використали для аналізу згідно з протоколом дослідження. Базові характеристики свідчать про те, що три групи лікування були якісно підібрані за демографічними показниками.

Середня тривалість захворювання, яку вимірювали з моменту, коли вперше було діагностовано остеоартрит кисті, становила 3,5 року (стандартне відхилення 4,2). До групи лікування дулоксетином зарахували тих, у кого рівень попереднього застосування парацетамолу був нижчим, аніж у групах прегабаліну та плацебо, але рівні попереднього приймання НПЗП, опіатів та інших анальгетиків були однакові для всіх груп.

Учасники всіх трьох груп (які отримували дулоксетин, прегабалін або плацебо) повідомили про полегшення больових відчуттів наприкінці дослідження. Так, порівняння показників за шкалами оцінювання болю NRS та AUSCAN у трьох групах за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) продемонструвало суттєву різницю з початковим рівнем ( $p = 0,035$  та  $p = 0,0078$  відповідно). До того ж після первинного аналізу були проведені попарні порівняння.

**Прегабалін.** Дані порівняння ефектів прегабаліну та плацебо підтвердили достовірне поліпшення в групі застосування прегабаліну за первинними результатами, а саме показника болю за шкалою NRS ( $p = 0,023$ ), показників за шкалою болю AUSCAN ( $p = 0,008$ ) та шкалою функціональної спроможності AUSCAN ( $p = 0,009$ ), але не показника за шкалою скутості AUSCAN ( $p = 0,22$ ).

**Дулоксетин.** Показники болю за шкалою NRS та дані за шкалами болю, скутості та функціональної спроможності AUSCAN в осіб, які отримували дулоксетин та плацебо, істотно не різнилися.

**Парацетамол.** Середні показники використання парацетамолу як медикаментозного засобу екстреної терапії були набагато нижчими у групах приймання прегабаліну та дулоксетину, ніж у групі плацебо, де їх застосовували протягом 56 днів.

Отже, у всіх трьох групах спостерігали зменшення інтенсивності болю наприкінці дослідження. За допомогою ANOVA виявлено значну різницю між вказаними групами наприкінці лікування для показників болю за шкалою NRS

( $p = 0,04$ ). За шкалою NRS прегабалін був ефективнішим, аніж плацебо ( $p < 0,0001$ ). Подібні результати отримано під час порівняння показників за шкалами болю та функціональної спроможності AUSCAN у групах прегабаліну та плацебо ( $p = 0,013$  і  $p = 0,02$  відповідно), але не за шкалою скутості AUSCAN ( $p = 0,06$ ). Дані порівняння ефективності дулоксетину та плацебо засвідчили, що дулоксетин був дієвішим згідно з показником за шкалою NRS після 13 тижнів лікування ( $p = 0,029$ ). Крім того, показники за шкалами болю, скутості та функціональної спроможності AUSCAN у пацієнтів, які отримували дулоксетин, достовірно не відрізнялися від таких у групі приймання плацебо.

### Побічні явища

Побічні ефекти терапевтичних втручань реєстрували проспективно протягом усього процесу дослідження. У групі плацебо побічних ефектів було найменше (загалом 22 зареєстрованих), частота побічних реакцій у трьох групах достовірно не різнилася ( $p = 0,73$ ).

У групах застосування прегабаліну та дулоксетину зафіксовано відповідно 55 і 57 випадків побічних реакцій, найпоширенішими були: психічні розлади; головний біль; сонливість; запаморочення і сухість у роті. Загалом чотири особи вибули з дослідження через побічні ефекти на препарат; один учасник відмовився від подальшої участі через розвиток у нього бронхіту. Тоді як із групи приймання прегабаліну вибули лише два учасники через побічні ефекти, один — через сімейні обставини, один відрахований через недотримання призначень та ще один — через неможливість підтримувати зв'язок.

### Больова сенсibiliзація

Результати використання тестування порогових значень больової чутливості до тиску як міри больової сенсibiliзації порівняно з учасниками контрольної групи без остеоартриту підтвердили, що в учасників з артритом суглобів кисті спостерігалось значуще зниження больового порогу ( $p < 0,0001$ ) у всіх суглобах пальців, навіть у п'ястно-фалангових і зап'ясті, щодо яких було мало рентгенографічних доказів наявності остеоартриту.

Вимірювання порогових значень больової чутливості до тиску як показника кількісного сенсорного тестування підтвердило значущу кореляцію з даними за шкалою скутості ( $R^2 = 0,188$ ;  $p = 0,0004$ ) і функціональної спроможності AUSCAN ( $R^2 = 0,158$ ;  $p = 0,0014$ ) у всіх пацієнтів на початку дослідження. Спостерігалась тенденція до кореляції нижчих показань порогових значень больової чутливості до тиску з вищими показниками за шкалою болю AUSCAN, хоча вона й не досягла статистичної значущості ( $p = 0,06$ ). Показники болю за шкалою NRS сильно корелювали з даними за шкалами болю та функціональної спроможності AUSCAN ( $p < 0,0001$ ). Натомість порогові значення больової чутливості до тиску достовірно не змінилися у жодній із трьох груп після 3 місяців лікування.

Усі учасники з остеоартритом кисті мали нижчі порогові значення больової чутливості до тиску порівняно зі здоровими особами у контрольній групі на початку дослідження і продемонстрували зменшення цього показника при подальшому спостереженні. Дані тривоги та депресії за шкалою HADS достовірно корелювали після застосування поправки

Бонферроні. Слабші кореляції (значущі без корекції) спостерігали між показниками депресії за HADS та болю за AUSCAN ( $p = 0,009$ ) і між оцінками функціональної спроможності та скутості за AUSCAN ( $p = 0,008$ ).

### Обговорення

У дослідженні вперше було отримано доказові дані на користь анальгетичної дії прегабаліну та дулоксетину при хронічному болю у пацієнтів з остеоартритом та потенційної можливості застосування цих препаратів для лікування болю, пов'язаного із зазначеною патологією. Виявлено, що прегабалін діє ефективніше і чинить стійкий ефект навіть після зменшення його дозування. Крім того, дані кількісного сенсорного тестування продемонстрували, що пацієнти з артритом кисті мають больову сенсibiлізацію, яка може включати периферичний та центральний механізми. Доведено, що центральні, хоча й відмінні, ефекти прегабаліну та дулоксетину можуть чинити вплив на центральну больову сенсibiлізацію — вагомий компонент артритного болю (Sofat et al., 2013; Gwilym et al., 2010).

Зокрема, спостерігалось поліпшення стану пацієнтів при застосуванні прегабаліну, але не дулоксетину, за показниками NRS для ІТТ-аналізу. Відповідно до протоколу, під час аналізу зафіксовано також поліпшення показників за NRS для обох активних лікарських засобів. Результати цього дослідження мають вагому клінічну значущість, оскільки багато пацієнтів скаржаться на брак ефективності або наявність побічних ефектів при застосуванні НПЗП та інші важливі проблеми, пов'язані з безпекою.

Автори зазначають, що відсутність нових мішеней знеболення при остеоартриті в поєднанні з останніми даними, отриманими в експериментах на тваринах спонукав їх дослідити можливість застосування габапентиноїду прегабаліну і СІЗЗСН дулоксетин (Park et al., 2016; Pan et al., 2016). Прегабалін ліцензований для лікування нейропатичного болю (Freynhagen et al., 2015), дулоксетин — депресії та діабетичного нейропатичного болю (Gierthmulen and Baron). Під час експериментальної перевірки концепції спостерігали ознаки полегшення болю при лікуванні прегабаліном, а також після 13 тижнів застосування дулоксетину. До дослідження залучали пацієнтів із показником болю за шкалою NRS < 5 балів, щоб забезпечити виявлення клінічно значущого полегшення рівня больових відчуттів.

Виявлено деякі відмінності між результатами ІТТ-аналізу та аналізу відповідно до протоколу:

- у разі приймання прегабаліну (але не дулоксетину) фіксували значуще полегшення болю проти плацебо;
- обидва препарати сприяли полегшенню болю, хоча ефективність використання прегабаліну була вищою після 13 тижнів лікування.

Значущого поліпшення показників депресії або тривоги у жодній із груп лікування результати аналізу вторинних кінцевих точок не підтвердили. Оскільки вчені мали на меті експериментально перевірити концепції використання показника анальгетичної дії як кінцевої точки, то вони не аналізували дані щодо структурних змін суглобів (Kingsbury et al., 2015; Bruyere et al., 2015; Basoki et al., 2015; Davis et al., 2013; Felson et al., 2016).

Це може стати новим завданням для подальших досліджень. Вчені зазначають, що вони аналізували методи

лікування болю при остеоартриті суглобів кисті, водночас як декілька масштабних попередніх досліджень зосереджувалися лише на остеоартриті колінного суглоба (Wylde et al., 2011; Arendt-Nielsen et al., 2015; Felson et al., 2016).

Тобто цим можуть бути зумовлені деякі відмінності в характеристиках болю, включаючи навантажувальні ефекти внаслідок структурних відмінностей між суглобами кисті рук та коліна.

За даними A.S. Chappell et al. (2009), дулоксетин був ефективним засобом втамування болю при остеоартриті колінного суглоба. Крім того, S. Ohtori et al. (2013) виявили, що комбінація прегабаліну з мелоксикамом була дієвішою, ніж монотерапія прегабаліном. Дані, отримані авторами, підтверджують, що обидва препарати є ефективними медикamentозними засобами при хронічному болю, спричиненому остеоартритом кисті, хоча прегабалін продемонстрував дещо кращі показники, ніж дулоксетин.

Пацієнти із «фенотипом запалення» ймовірно отримуватимуть очікуваний результат від таких препаратів, як НПЗП, але за ознак сенсibiлізації з постійним боєм можуть потребувати додаткового лікування, наприклад препаратами центральної дії, зокрема прегабаліном і дулоксетином. У клініці пацієнти також можуть мати потребу в додаткових інтервенціях, якщо застосування НПЗП супроводжується побічними реакціями, недостатньою ефективністю і постійними больовими відчуттями.

Підтверджено, що у пацієнтів з остеоартритом виникає больова сенсibiлізація (Arendt-Nielsen et al., 2010; Sofat et al., 2011; Neogi et al., 2015; Sofat et al., 2013; Gwilym et al., 2010; Wylde et al., 2011; Arendt-Nielsen et al., 2015; Felson et al., 2016). Основним показником серед отриманих у дослідженні даних щодо периферичної сенсibiлізації остеоартриту кисті є те, що пацієнти контрольної групи мали значно вищі показники порогових значень больової чутливості до тиску. Вказані дані значуще не змінилися після лікування. Це дає можливість припускати, що причини, які призвели до сенсibiлізації при артриті кисті, можуть бути наявні у пацієнтів навіть після фармакотерапії.

### Висновок

Прегабалін і дулоксетин є дієвими засобами лікування болю при остеоартриті суглобів кисті, причому прегабалін продемонстрував кращий ефект, аніж дулоксетин, за валідизованими кінцевими точками.

Дані проведеного дослідження підтвердили, що прегабалін і меншою мірою дулоксетин можуть бути реальною альтернативою для знеболення при остеоартриті. У майбутньому клінічні випробування для вивчення ефективності анальгетиків центральної дії для лікування хронічного болю при артриті мають охопити більш тривалий період лікування — понад 12 тижнів.

Подальші дослідження з визначення периферичної та центральної сенсibiлізації можуть стати вирішальними для розуміння того, як біль, втрата функціональності, коморбідні стани, а також застосування деяких медикamentозних засобів сприяють розвитку артритів.

Підготувала **Ольга Мороз**



# Позбався болю, ПОРИНЬ У ЖИТТЯ



## НЕОГАБІН ПРЕГАБАЛІН

- Доведена ефективність при нейропатичному болю, фіброміалгії та генералізованому тривожному розладі <sup>1-6</sup>
- Доведена біоеквівалентність оригінальному прегабаліну <sup>7</sup>
- Один з найдоступніших за ціною прегабалінів в Україні <sup>8</sup>

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

IA-NEOG-PIM-032019-021

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату НЕОГАБІН 75, 150  
Діюча речовина. Прегабалін. Лікарська форма. Капсули по 75 мг або по 150 мг. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Фармакологічні властивості. Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею (альфа2-дельта-білок) потенціалозалежних кальцевих каналів у центральній нервовій системі. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Фіброміалгія. Протипоказання. Гперчутливість до діючої речовини або будь-якої із допоміжних речовин. Побічні реакції. Запаморочення і сонливість, посилення апетиту, сплутаність свідомості, дезорієнтація, дратівливість, ейфоричний настрій, зниження лібидо, безсоння, атаксія, порушення координації, порушення рівноваги, розлади уваги, погіршення пам'яті, тремор, дисартрія, парестезія, седація, в'ялість, головний біль, летаргія, нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт, вертіго, блювання, запор, сухість у роті, метеоризм, гастроентерит, фракційна дисфункція, імплентація, периферичний набряк, набряки, порушення ходи, відчуття сп'яніння, втома, збільшення маси тіла тощо. Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: №UA/13702/01/01, №UA/13702/01/02; Наказ МОЗ України від 27.06.2014 №437. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» та ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» входять до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичників і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. Arez J.C. et al. BMC Neurology 2008; 8:33. 2. Dworkin R.H. et al. Neurology 2003; 60: 1274-83. 3. Crofford L.J. et al. Pain 2008; 136(3):419-31. 4. Arnold L.M. et al. J Pain. 2008 Sep; 9(9):792-805. 5. Rickels K. et al. Arch Gen Psychiatry. 2005 Sep; 62(9):1022-30. 6. Baldwin D.S. et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9:883-92. 7. Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів. Код дослідження: PRG-FS. Заключний звіт, 2014, стор. 8. 8. Тижневик «Аптека», www.apteka.ua.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

