ТЕРАПІЯ БУСПІРОНОМ: переваги щодо когнітивних функцій і профіль безпеки

Буспірон має низку унікальних фармакологічних властивостей, завдяки яким препарат набув популярності серед потенційних показань терапевтичного застосування, що охоплюють широкий спектр неврологічних, психічних і поведінкових порушень, як-от генералізований тривожний розлад і депресія. До вашої уваги представлено огляд статті Y. Du et al. «Side effects and cognitive benefits of buspirone: A systematic review and meta-analysis» видання *Heliyon* (2024 Apr 1; 10 (7): e28918), присвяченої аналізу впливу буспірону на когнітивні функції, а також оцінюванню побічних ефектів препарату.

Буспірон — препарат, якому притаманна низка унікальних фармакологічних властивостей. Він діє як частковий агоніст постсинаптичних рецепторів серотоніну-1А, антагоніст пресинаптичних дофамінових рецепторів D2, D3 і D4, а також частковий агоніст α-1 адренергічних рецепторів (Riblet et al., 1982; Howland, 2015). На відміну від бензодіазепінів, буспірон не чинить впливу на рецептори γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) та на реакцію зв'язування бензодіазепіну з ГАМК або іонами галоїдоводневої кислоти (Riblet et al., 1982).

Застосування буспірону набуло популярності завдяки ефективності та безпеці при лікуванні пацієнтів із генералізованим тривожним розладом (ГТР) (Howland, 2015). Результати дослідження підтвердили його потенційну користь для лікування пацієнтів з іншими розладами та симптомами. Терапія буспіроном, окремо або в комбінації з антидепресантами чи мелатоніном, сприяє зменшенню виразності ознак депресії (Robinson et al., 1990; Dimitriou, 1998; Appelberg et al., 2001). Незалежно від впливу на симптоми афективних розладів, лікування буспіроном також сприяє поліпшенню когнітивних функцій (Targum et al., 2015; Shin et al., 2020).

R.B. Schneider et al. (2020) виявили, що буспірон може зменшувати тривожність у пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП), проте висловили побоювання щодо переносимості та побічних ефектів. Позитивний вплив буспірону продемонстровано також на стан травної системи. Доведено його потенційну користь у лікуванні гастропарезу і поліпшенні акомодації шлунка (Parkman et al., 2023; Tack et al., 2012; Sayuk, 2023).

У попередніх дослідженнях, зокрема присвячених вивченню ефективності буспірону в пацієнтів із ГТР, частота деяких побічних ефектів була помітно вищою в групі активного лікування порівняно з групою приймання плацебо. Серед побічних ефектів — запаморочення, головний біль, нервозність, запаморочення, діарея, парестезія, збудження та пітливість. Також повідомлялося про побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (Newton et al., 1982, 1986).

Метою Y. Du et al. був аналіз даних, які допоможуть ліквідувати прогалину в знаннях щодо потенційних побічних ефектів лікування буспіроном та його переваг щодо впливу на різні сфери когнітивного функціонування.

Порушення когнітивних функцій є симптомом широкого спектра захворювань. За ХП порушуються короткочасна пам'ять, виконавчі функції та інші когнітивні здібності. До 80 % осіб із ХП зазнають порушень когнітивних функцій, що спричиняють зниження якості життя (Frouni et al., 2022). У пацієнтів із ГТР можуть спостерігатися порушення здатності до навчання, погіршення пам'яті, швидкості обробки інформації та візуально-просторових навичок (Bierman et al., 2005; Wetherell et al., 2002; Deptula et al., 1993). Ці клінічні дані свідчать про багатовимірну природу порушень когнітивних функцій, що ускладнює розробку планів лікування. Y. Du et al. зазначають, що такі порушення часто розглядають як самостійний симптом, окремо від основного захворювання. За шизофренії приблизно у 85 % пацієнтів спостерігається когнітивний дефіцит, пов'язаний із погіршенням уваги, короткочасної пам'яті та виконавчих функцій (Meltzer and Sumiyoshi, 2008).

Виявлено, що порушення когнітивних функцій у пацієнтів із шизофренією не пов'язані ні з позитивними, ні з негативними симптомами (Klingberg et al., 2006; Green and Nuechterlein, 1999).

Навіть при лікуванні антипсихотичними препаратами, що сприяє значному поліпшенню стану або повній ремісії (згідно з оцінкою інших клінічних симптомів), близько у 80 % пацієнтів зберігаються стійкі порушення когнітивних функцій, що перешкоджає їхній здатності самостійно жити, працювати чи навчатися (Zhao et al., 2015).

Дослідження щодо впливу симптомів тривоги, депресії та ознак ХП на порушення когнітивних функцій продемонстрували суперечливі результати. Деякі автори припускають, що такі порушення проявляються як самостійний симптом, не пов'язаний із вищезгаданими захворюваннями (Pietrzak et al., 2015; Potvin et al., 2011).

Когнітивні функції порушуються внаслідок багатофакторного й багатоетапного патологічного процесу, до якого залучені окиснювальний стрес, запалення, порушення нейропластичності та інші патофізіологічні механізми (Xu et al., 2023). Усунення порушень когнітивних функцій під час лікування пов'язане зі значними проблемами, що зумовлює економічний і психологічний тягар як для окремих осіб та їхніх родин, так і для суспільства загалом.

Y. Du et al. поставили за мету дослідити порушення когнітивних функцій як незалежний симптом і визначити можливі методи фармакотерапії, застосування яких допоможе ефективно усувати когнітивний дефіцит як одного з найчастіших неврологічних симптомів.

Як зазначають автори, нині доступні терапевтичні можливості поліпшення когнітивних функцій є обмеженими. M.J. Armstrong and M.S. Okun (2020) припустили, що інгібітори ацетилхолінестерази (ІАХЕ) можуть бути корисними для зменшення порушень когнітивних функцій за ХП, але докази щодо цього є обмеженими. Вказані препарати можуть підвищувати концентрацію ацетилхоліну та посилювати функцію холінергічної системи, тісно пов'язаної з когнітивними функціями, зокрема з увагою, здатністю до навчання та пам'яттю. Крім того, ІАХЕ можуть сприяти збільшенню синаптичної пластичності (провідності нейронів), їх росту та відновленню, а також уповільнювати процеси стоншення кори головного мозку та атрофії базального відділу переднього мозку (Hampel et al., 2018; Cavedo et al., 2016; Massoud and Gauthier, 2010). Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) схвалило ІАХЕ, зокрема донепезил, ривастигмін і галантамін, для лікування пацієнтів із ранньою, середньою та пізньою стадіями хвороби Альцгеймера (ХА) та відповідними стадіями деменції (Hansen et al., 2008).

Однак пацієнти, які приймають ІАХЕ для поліпшення когнітивних порушень, часто відчувають дискомфорт у ШКТ як побічну дію ліків, що може позначатись на їхній прихильності до лікування. Важливо, що приймання ІАХЕ збільшує холінергічну активність у різних системах організму. Це може супроводжуватися стимуляцією активності блукаючого нерва, який регулює діяльність серця, і призводити до потенційно небезпечних для життя станів (як-от брадикардія та атріовентрикулярна блокада) (Rubey, 2003). Для ослаблених осіб похилого віку ризики лікування можуть перевищувати переваги (Buckley and Salpeter, 2005).

Також вважається, що антагоніст рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) мемантин, імовірно, поліпшує когнітивні функції, сприяючи нейрогенезу клітин гіпокампа в дорослих (Maeda et al., 2022). Лікування мемантином може забезпечити певні (але незначні) когнітивні переваги для пацієнтів із ХА та судинною деменцією (Buckley and Salpeter, 2005).

Водночас отримані результати дослідження засвідчили, що мемантин не чинить терапевтичного ефекту щодо деменції за ХП (Armstrong and Okun, 2020). Актуальною є проблема пошуку нових препаратів з іншими механізмами дії, здатних поліпшувати когнітивні функції.

У масштабних дослідженнях було продемонстровано, що стимуляція 5-HT1A-рецепторів може сприяти зменшенню порушень когнітивних функцій (Shin et al., 2020; Wang et al., 2019; Baba et al., 2015). Дані деяких клінічних досліджень підтверджують, що після шести тижнів комбінованого лікування атиповими антипсихотиками та агоністами 5-HT1A-рецепторів у пацієнтів спостерігалося значне поліпшення виконавчої функції, уваги та вербальної пам'яті (Buckley and Salpeter, 2005; Sumiyoshi et al., 2007). За даними дослідження на тваринній моделі, тривале лікування частковими агоністами 5-HT1A-рецепторів сприяло значному збільшенню кількості даблкортин-позитивних клітин на об'єм у зубчастій звивині мозку щурів. Це переконливо свідчить, що часткові агоністи 5-HT1A-рецепторів сприяють поліпшенню когнітивної функції завдяки стимуляції нейрогенезу в гіпокампі (Mori et al., 2014).

У дослідженні на тваринних моделях було продемонстровано, що буспірон у низьких дозах вибірково стимулює 5-HT1A-рецептори на дендритах нейронів середнього мозку. Результатом було зниження метаболізму серотоніну в смугастому тілі та вивільнення дофаміну, що поліпшувало здатність тварин знаходити вихід із водного лабіринту, навчатися та запам'ятовувати (Haleem et al., 2018). Наведені дані підтверджують, що 5-HT1A-рецептори можуть бути потенційною мішенню для лікування порушень когнітивних функцій.

Буспірон є агоністом 5-HT1A-рецепторів і одним із найчастіше використовуваних у клінічній практиці анксіолітиків. Порівняно з діазепамом, буспірон може сприяти значному поліпшенню когнітивних функцій (Unrug et al., 1982). Доведено, що буспірон як агоніст 5-HT1A-рецепторів може підвищувати рівень позаклітинного дофаміну в префронтальній корі завдяки активації цих рецепторів, що має позитивний вплив на когнітивні функції (Schreiber and Newman-Tancredi, 2014).

Водночас на тваринній моделі було продемонстровано, що буспірон може посилювати когнітивний дефіцит, спричинений блокатором NMDA-рецепторів — сполукою МК-801, через антагонізм щодо дофамінових D3-рецепторів (Torrisi et al., 2017).

Отже, буспірон може бути перспективним препаратом-кандидатом для терапії, спрямованої на поліпшення когнітивних функцій. Втім, дотепер жодне дослідження не було присвячене вивченню переваг буспірону та його загальному впливу на різні когнітивні сфери, а також профілю безпеки цього препарату.

Матеріали та методи дослідження

Стратегія пошуку та критерії відбору публікацій

У базах даних (PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library Review і Cochrane Library Trial) здійснювався пошук опублікованих до квітня 2023 р. англомовних джерел, що містили слова «буспірон», «рандомізований», «побічний ефект», «когнітивні функції».

Критеріями включення були: 1) результати досліджень, опубліковані як оригінальні статті; 2) дані рандомізованих контрольованих плацебо досліджень ефективності лікування буспіроном; 3) учасники віком від 18 років; 4) достатньо інформації для розрахунку розміру отриманого ефекту.

Публікації виключали, якщо дослідження: 1) не завершені; 2) не були рандомізованими контрольованими плацебо; 3) не мали відповідних результатів щодо побічних ефектів буспірону та його впливу на когнітивні функції.

Оцінювані результати

Як основні результати автори розглядали показники: різних побічних ефектів під час лікування (як-от головний біль, запаморочення, нудота, безсоння, сухість у роті, закрепи, діарея, сонливість, втомлюваність, запаморочення, тремор, розлади функцій ШКТ, пітливість); виконання різноманітних завдань для оцінювання когнітивних функцій. За даними попередніх досліджень, результати оцінювання когнітивних функцій згрупували в такі домени, як увага, візуальне навчання та пам'ять, логічне мислення, психомоторна швидкість, короткочасна пам'ять, загальна здатність до навчання, виконавча функція, вербальна функція та швидкість обробки інформації (Sumiyoshi et al., 2007; Cho et al., 2019).

Вторинними результатами були показники переносимості буспірону за різних захворювань і частота припинення лікування через побічні ефекти.

Аналіз даних

Було розраховано відношення шансів (ВШ) та відповідні 95 % довірчі інтервали (ДІ) для побічних ефектів, переносимості та частоти припинення лікування через небажані явища. Для розрахунку величини ефекту середніх змін когнітивних функцій використовували індекс Хеджеса (g). Якщо кілька когнітивних завдань стосувалися одного домену, для оцінювання застосовували комбінований розмір ефекту. Гетерогенність кількісно оцінювали за допомогою показника I^2 і значень *p* (Higgins et al., 2003).

Для встановлення ризику упередженості використовували відповідний Кокранівський інструмент (RoB-2). Власне, показники гетерогенності 0–40 % вважалися незначними, 30–60 % — помірними, 50–90 % — суттєвими, а 75–100 % — дуже неоднорідними.

Результати дослідження

Характеристики досліджень

Для якісного синтезу та аналізу даних (відповідно до критеріїв включення) було відібрано 16 рандомізованих клінічних досліджень (публікації за 1987–2021 рр.), до яких було залучено 1061 учасника. Тривалість лікування становила 4–24 тижнів. У чотирьох публікаціях (25 %) повідомлялося про дев'ять доменів когнітивних функцій, у 13 (81 %) — про побічні ефекти. Так, учасникам чотирьох досліджень було встановлено діагноз «великий депресивний розлад» (ВДР), п'яти — шизофренія, чотирьох — ГТР, одного — ХП, одного — залежність від наркотичних речовин, одного — функціональна диспепсія.

Побічні ефекти

Під час дослідження було проаналізовано 13 побічних ефектів застосування буспірону, про які повідомлялось в 13 публікаціях. У десяти дослідженнях частота запаморочень була значно вищою в групах терапії препаратом, ніж у групах приймання плацебо (ВШ = 4,66; 95 % ДІ 2,07–10,47; I^2 = 22 %; p = 0,24). У чотирьох дослідженнях лікування буспіроном значно частіше зумовлювало закрепи, ніж приймання плацебо (ВШ = 4,11; 95 % ДІ 1,34–12,55; I^2 = 0 %; p = 0,87), у чотирьох — за терапії буспіроном частота розладів функцій ШКТ була вищою, ніж за приймання плацебо (ВШ = 1,97; 95 % ДІ 1,03–3,78; I^2 = 0 %; p = 0,78).

Частота інших побічних ефектів (як-от головний біль, нудота, безсоння, сухість у роті, діарея, сонливість, втомлюваність, запаморочення, тремор, пітливість) не відрізнялася в групах лікування буспіроном від приймання плацебо.

Нейрокогніція

Аналіз охопив чотири дослідження, у яких використовували модель випадкових ефектів для виявлення переваг буспірону щодо когнітивних функцій. Результати засвідчили значне поліпшення цих функцій в учасників, які отримували лікування буспіроном, причому гетерогенність у цих дослідженнях була незначною (g = 0,20; 95 % ДІ 0,06–0,34; I^2 = 33 %; p = 0,08).

За даними аналізу підгруп, лікування буспіроном значно поліпшувало ефективність візуального навчання та пам'яті (g = 0,49; 95 % ДІ 0,21–0,78) і логічного мислення (g = 0,42; 95 % ДІ 0,14–0,71), ніж приймання плацебо. Однак кожен із цих доменів оцінювали за результатами лише одного дослідження. Терапія буспіроном також поліпшувала увагу (g = 0,37; 95 % ДІ 0,13–0,61; I^2 = 0 %; p = 0,40). Щодо інших шести доменів когнітивних функцій не виявлено значного поліпшення.

Переносимість

Дані 14 досліджень підтвердили хорошу переносимість буспірону. Отримані показники не різнилися суттєво між групами застосування буспірону і плацебо (ВШ = 1,11; 95 % ДІ 0,75–1,64). Значущої гетерогенності у дослідженнях не виявлено (критерій хі-квадрат [χ^2] = 12,79; I^2 = 6 %; p = 0,38). Так, за результатами аналізу підгруп показники переносимості буспірону не відрізнялася суттєво від приймання плацебо за різних захворювань.

Частота припинення лікування через побічні ефекти

У десяти публікаціях наведено показники частоти припинення лікування буспіроном через побічні ефекти. Зокрема, не виявлено суттєвої різниці за цими показниками між групами терапії буспіроном і приймання плацебо (ВШ = 1,65; 95 % ДІ 0,77–3,52); гетерогенності в дослідженнях теж не спостерігалося (χ^2 = 4,96; p = 0,84; I^2 = 0 %). Показники частоти вибуття через побічні ефекти не відрізнялися суттєво для застосування буспірону і плацебо за різних захворювань.

Аналіз чутливості, метарегресія та упередженість публікацій

Відповідно до аналізу даних, після виключення досліджень за участю пацієнтів із високим ризиком небажаних реакцій, побічним ефектом під час лікування буспіроном було лише запаморочення (ВШ = 3,27; 95 % ДІ 1,21–8,88; I^2 = 20 %; p = 0,17).

Після виключення досліджень із невеликими розмірами вибірок для буспірону було продемонстровано переваги щодо когнітивних функцій, але з високою гетерогенністю (ВШ = 0,21; 95 % ДІ 0,05–0,37; I^2 = 48 %; p = 0,03). У групі осіб, які отримували буспірон, спостерігалося значне поліпшення показників візуального навчання та пам'яті (ВШ = 0,49; 95 % ДІ 0,21–0,78; p = 0,0006) і логічного мислення (ВШ = 0,42; 95 % ДІ 0,14–0,71; p = 0,003) порівняно з групою учасників, які приймали плацебо (за результатами лише одного дослідження).

За даними дослідження, під час лікування буспіроном фіксували такі побічні ефекти, як запаморочення (ВШ = 4,47; 95 % ДІ 1,70–11,70; I^2 = 37 %; p = 0,13); закрепи (ВШ = 4,79; 95 % ДІ 1,46–15,64; I^2 = 0 %; p = 0,94); розлади функцій ШКТ (ВШ = 2,01; 95 % ДІ 1,04–3,91; I^2 = 0 %; p = 0,64) і пітливість (ВШ = 3,96; 95 % ДІ 1,09–14,38; I^2 = 65 %; p = 0,06).

У підгруповому аналізі досліджень, у яких брали участь виключно пацієнти із шизофренією, не виявлено значних побічних ефектів внаслідок застосування буспірону порівняно з плацебо. До того ж було продемонстровано помітне поліпшення уваги в групі лікування буспіроном порівняно з групою приймання плацебо (ВШ = 0,37; 95 % ДІ 0,13–0,61; I^2 = 0 %; p = 0,003).

Лише у двох дослідженнях, за даними аналізу підгруп за участю осіб із ВДР, буспірон спричиняв побічні ефекти (як-от запаморочення, закрепи та розлади ШКТ). Тоді як аналіз підгруп, зосереджений на дослідженнях за участю пацієнтів із ГТР, не підтвердив жодних значущих побічних ефектів буспірону порівняно з плацебо.

Крім того, за метарегресійного аналізу не виявлено значущих кореляцій між ефектами на когнітивні функції та роком публікації (p = 0,09), тривалістю лікування (p = 0,81), а також між побічними ефектами та роком публікації (p = 0,95) або тривалістю лікування (p = 0,99).

Тест Еггера не засвідчив значущої упередженості публікацій щодо переваг буспірону для когнітивних функцій (p = 0,06), побічних ефектів препарату (p = 0,83), його переносимості (p = 0,96) або частоти припинення лікування через несприятливі ефекти (p = 0,36).

Обговорення

Як зазначають Y. Du et al., за терапії буспіроном у пацієнтів спостерігали такі побічні ефекти, як запаморочення, закрепи і розлади функцій ШКТ, що повністю узгоджується з даними попередніх досліджень (Newton et al., 1982, 1986).

Розлади функцій ШКТ є поширеним побічним ефектом під час лікування агоністами 5-НТ-рецепторів, оскільки ці рецептори експресуються як у нервовій системі, так і в непосмугованих м'язах ШКТ. Активація 5-НТ1А-рецепторів пригнічує вивільнення ацетилхоліну після скорочення непосмугованої мускулатури, тоді як буспірон уповільнює спорожнення шлунка через підвищення тонусу нижнього сфінктера стравоходу, що призводить до розладів функцій ШКТ і закрепів (Taghvaei et al., 2021; Van Oudenhove et al., 2008).

Хоча дані аналізу чутливості не продемонстрували значущого збільшення частоти закрепів і розладів ШКТ за терапії буспіроном порівняно з прийманням плацебо. Отже, шлунково-кишковий дискомфорт, який може спричиняти буспірон, може бути не таким помітним, як вважалося раніше.

Дані, отримані у дослідженні Y. Du et al., свідчать, що буспірон може зумовлювати запаморочення, що узгоджується з попередніми даними (у 20–80 % пацієнтів після приймання препарату) (Robinson et al., 2003). За результатами попередніх досліджень, це може бути спричинено ортостатичною гіпотензією (Wilson et al., 2005). Втім, механізм такої дії досі не з'ясовано, що потребує подальшого вивчення. Проте було продемонстровано, що переносимість і частота вибуття з досліджень через несприятливі ефекти була однаковою в групах терапії буспіроном і приймання плацебо.

Буспірон має значні переваги щодо впливу на когнітивні функції порівняно з плацебо. Зокрема, він поліпшує показники візуального навчання, пам'яті, логічного мислення та уваги. Результати, отримані Y. Du et al., узгоджуються з даними попередніх досліджень щодо поліпшення уваги пацієнтів із шизофренією (Yamada et al., 2023). Оскільки буспірон є агоністом 5-НТ1А-рецепторів, потенційний механізм його переваг щодо когнітивних функцій може бути пов'язаний з активацією цих рецепторів та підвищенням рівня позаклітинного дофаміну в префронтальній корі (Huang et al., 2014).

Крім того, буспірону притаманний сильний антагонізм щодо D3-рецепторів, що може також сприяти поліпшенню консолідації пам'яті завдяки блокуванню цих рецепторів (Leggio et al., 2014; Nakajima et al., 2013).

Агоністи 5-НТ1А-рецепторів можуть поліпшувати енергетичний метаболізм мозку, блокуючи NMDA-рецептори, сприяти нейрогенезу в гіпокампі, що підтверджують результати досліджень на тваринних моделях (Uehara et al., 2014; Mori et al., 2014).

Проте дані нещодавнього метааналізу терапевтичних ефектів часткових агоністів 5-НТ1А-рецепторів як допоміжної терапії за порушень нейрокогнітивних функцій у пацієнтів із шизофренією не підтвердили переваг за показниками оцінювання вербального навчання, короткочасної пам'яті та виконавчої функції (Yamada et al., 2023). Цей висновок також узгоджується з результатами дослідження Y. Du et al.

Висновки

Підсумовуючи, Y. Du et al. зазначають, що терапія буспіроном сприяла значущому поліпшенню когнітивних функцій (зокрема, візуального навчання та пам'яті, логічних міркувань та уважності).

Дані аналізу чутливості продемонстрували значні переваги застосування буспірону щодо когнітивних функцій порівняно з плацебо. Серед побічних ефектів, які фіксували під час лікування буспіроном, були запаморочення, закрепи і розлади функцій ШКТ. Втім, як зазначають автори, показники переносимості та частоти вибуття з досліджень через побічні ефекти не вирізнялися в групах лікування буспіроном і приймання плацебо.

Підготувала ***Наталія Купко***

СПІТОМІН®

життя без тривоги

буспірон

- Зменшення симптомів тривоги
- Додаткова антидепресивна дія
- Відсутність залежності[1]

[1] **Інструкція з медичного застосування.**

Показання. Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження. **Фармакотерапевтична група.** Анксіолітики. **Фармакологічні властивості.** Механізм анксіолітичного ефекту буспірону відрізняється від механізму дії бензодіазепінів. Встановлено наявність у буспірону властивостей типових для анксіолітиків та антидепресантів. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не викликає толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не розвиваються симптоми відміни. **Спосіб застосування та дози.** Дози визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. На початку терапії призначати по 5 мг буспірону гідрохлориду 2–3 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту добову дозу слід поступово підвищувати до 20–30 мг буспірону, розподілених на кілька окремих доз. Максимальна одноразова доза не повинна перевищувати 30 мг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг. Транквілізатори не можна застосовувати без контролю протягом тривалого часу. Якщо необхідне тривале застосування препарату (до 6 місяців), слід проводити ретельний медичний моніторинг. **Протипоказання.** Тяжкі захворювання печінки, тяжка ниркова недостатність, епілепсія, підвищена чутливість до буспірону або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Запаморочення, безсоння, головний біль, підвищена втомлюваність. Відпускається за рецептом лікаря.
Р.П. № UA/5603/01/01, № UA/5603/01/02.
Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38