

Эффективность вортиоксетина у пациентов с депрессией и ярко выраженными симптомами тревоги: метаанализ 11 исследований

Большое депрессивное расстройство (БДР) с выраженными симптомами тревоги или коморбидными тревожными расстройствами является одной из наиболее распространенных причин утраты трудоспособности. Пациенты с БДР и выраженными симптомами тревоги, как правило, тяжелее поддаются лечению по сравнению с лицами, не выражающими признаков тревоги. Множество данных свидетельствует о том, что интенсивность тревожной симптоматики является предиктором недостаточного ответа на фармакотерапию (Fava et al., 2008; Ionescu et al., 2014).

Согласно анализу материалов популяционных исследований коморбидность БДР и тревожных расстройств имеет место у 45-75% пациентов (Kessler et al., 2015; Schuch et al., 2014). Так, к примеру, в исследовании STAR*D у 53% участников с БДР была зарегистрирована «тревожная депрессия» (оценка соматической тревоги ≥ 7 баллов по шкале Гамильтона – HAM-D) (Fava et al., 2008). Частота ответа на монотерапию циталопрамом и достижения ремиссии была значительно ниже у больных с обоими расстройствами (тревожным и депрессивным) по сравнению с пациентами без сочетания данных патологий. Худшие клинические исходы наблюдались у больных с «тревожной депрессией» даже после усиления терапии бупропионом, сертралином, венлафаксином или переключения на эти препараты. Кроме того, у пациентов с «тревожной депрессией» значительно чаще регистрируются тяжелые побочные эффекты терапии (Fava et al., 2008). Учитывая имеющиеся данные, следует сделать вывод о необходимости более эффективных и длительно действующих средств терапии, которые могли бы помочь пациентам с сочетанной симптоматикой уменьшить бремя расстройств.

Вортиоксетин – антидепрессант, получивший одобрение в США и ЕС для симптоматического лечения большого депрессивного эпизода в рамках БДР. Механизм действия препарата сочетает ингибирование переносчика серотонина (5-HT) и прямую модуляцию эффектов рецепторов серотонина. Так, вортиоксетин является агонистом 5-HT_{1A}, частичным агонистом 5-HT_{1B} и антагонистом 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} и 5-HT_{2D} рецепторов (Bang-Andersen et al., 2011; Mork et al., 2012; Westrich et al., 2012).

На 29 июля 2015 года были завершены 23 клинических испытания вортиоксетина при БДР II-III фазы, среди которых 11 являлись рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями в параллельных группах продолжительностью 6-8 нед с использованием оценки по шкале Гамильтона как меры эффективности. В этих испытаниях терапия вортиоксетин в дозе 5-20 мг/сут неизменно ассоциировалась с дозозависимым уменьшением симптомов тревоги в общей популяции пациентов с БДР. Клинические исследования, посвященные изучению эффективности вортиоксетина в дозе ≤ 10 мг/сут в лечении пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР), продемонстрировали достаточно противоречивые результаты (Baldwin et al., 2012; Bidzan et al., 2012; Mahableshwarkar et al., 2014; Rothschild et al., 2012), однако данные недавнего

независимого метаанализа 4 краткосрочных рандомизированных контролируемых испытаний позволяют сделать вывод о благоприятном профиле безопасности и эффективности вортиоксетина у пациентов с ГТР (Pae et al., 2015).

В июле 2016 года были опубликованы результаты метаанализа эффективности и безопасности утвержденных доз вортиоксетина (5-20 мг/сут) в подгруппе пациентов с БДР и выраженными симптомами тревоги (D.S. Baldwin, I. Florea et al., 2016). В анализ эффективности включили 10 многоцентровых краткосрочных (6-8 нед) рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний, оценивающих эффективность вортиоксетина в терапии пациентов старше 18 лет с диагнозом БДР по критериям DSM-IV-TR. Участники были рандомизированы для получения терапевтических доз вортиоксетина 5-20 мг/сут ($n=2856$) или плацебо ($n=1590$). Критерием высокого уровня тревожности во всех исследованиях служила исходная оценка по рейтинговой шкале тревоги Гамильтона (HAM-A) ≥ 20 баллов. Еще одно исследование – NCT00811252 (Katona et al., 2012) – анализировалось отдельно, поскольку участие в нем принимали лишь пожилые пациенты (возраст > 65 лет). В объединенный анализ безопасности были включены все 11 испытаний.

Результаты метаанализа представляют интерес в двух аспектах – влияние коморбидной тревоги на эффективность терапии БДР вортиоксетин и влияние вортиоксетина на проявления тревоги у данной категории пациентов.

Исходные характеристики популяции пациентов

На начальном этапе в общей популяции пациентов с БДР были выявлены симптомы депрессии средней и тяжелой степени, о чем свидетельствовали средние оценки по шкале Монгмери-Асберг (MADRS) ≈ 32 балла и шкале общего клинического впечатления (CGI-S) $\approx 4,7$ балла, а также симптомы умеренной тревожности (средний показатель по HAM-A ≈ 20 баллов). В общей сложности исходный суммарный балл по HAM-A ≥ 20 был зарегистрирован у 771 (48,5%) пациента в группе плацебо и 1394 (48,8%) больных, получавших вортиоксетин. Исходные характеристики общей популяции пациентов с БДР и подгруппы больных с выраженными симптомами тревоги были схожими за исключением того, что большую часть последней составляли женщины, лица с более высокими показателями по шкале CGI-S и участники исследований, проходивших за пределами США.

Эффективность терапии депрессии по суммарному баллу MADRS

При сравнении с группой плацебо было выявлено статистически более значимое изменение от исходного суммарного балла по MADRS спустя 6-8 нед у пациентов с показателем по шкале HAM-A ≥ 20 баллов в группах вортиоксетина, принимаемого в дозе 5 мг/сут ($p=0,005$), 10 мг/сут ($p<0,001$) и 20 мг/сут ($p=0,005$), но не в дозе 15 мг/сут ($p=0,650$).

При отдельном изучении результатов лечения пациентов с БДР и исходной суммарной оценкой по HAM-D ≥ 20 баллов, принимавших участие в 5 исследованиях, проведенных за пределами США, было обнаружено достоверное превосходство вортиоксетина в дозах 5 мг/сут ($p=0,025$), 10 мг/сут ($p<0,001$) и 15 мг/сут ($p<0,001$) над плацебо, с практически значимыми показателями для дозы 20 мг/сут ($p=0,051$).

В исследовании пожилых пациентов (NCT00811252, Katona et al., 2012) терапия вортиоксетин в дозе 5 мг/сут в подгруппе с исходной оценкой по шкале HAM-A ≥ 20 баллов приводила к статистически значимому уменьшению выраженности симптомов депрессии по MADRS в сравнении с плацебо.

Согласно результатам дополнительного анализа пациентов с БДР и более тяжелой тревожной симптоматикой (HAM-A ≥ 25) терапия вортиоксетин в дозах 5 и 10 мг/сут приводила к значительно большему изменению от исходного общего балла по шкале MADRS ($p=0,049$ и $p<0,001$ соответственно) по сравнению с плацебо, в то время как превосходство вортиоксетина в дозах 15 и 20 мг/сут над плацебо было статистически незначимым ($p=0,535$ и $p=0,090$ соответственно). При анализе данных исследований, проведенных исключительно за пределами США, вортиоксетин в дозах 5 и 10 мг/сут сохранял статистически значимое превосходство над плацебо ($p=0,008$ и $p<0,001$ соответственно), в дозе 20 мг/сут достиг статистической значимости ($p=0,030$), а в дозе 15 мг/сут не отличался по эффективности от плацебо ($p=0,102$).

Влияние терапии на симптомы тревоги по суммарному баллу HAM-A

В подгруппе пациентов с БДР и выраженными симптомами тревоги (HAM-A ≥ 20) статистически значимые отличия от плацебо суммарной оценки по HAM-A к моменту окончания исследования были зафиксированы при назначении вортиоксетина в дозах 5 мг/сут ($p=0,02$), 10 мг/сут ($p=0,003$) и 20 мг/сут

($p=0,027$), но не 15 мг/сут ($p=0,886$). Согласно результатам отдельного метаанализа исследований, проведенных за пределами США, режимы дозирования вортиоксетина 5, 10 и 15 мг/сут демонстрировали статистически значимые отличия от плацебо в изменении суммарного балла по шкале HAM-A ($p=0,030$, $p=0,002$ и $p=0,047$ соответственно), в то время как назначение препарата в дозе 20 мг/сут приводило к близким к статистической значимости результатам ($p=0,053$). В исследовании NCT00811252 вортиоксетин в дозе 5 мг/сут также был достоверно эффективнее плацебо в отношении симптомов тревоги ($p=0,001$) при лечении пожилых пациентов с БДР.

Что касается времени начала анксиолитического эффекта вортиоксетина, то в подгруппе пациентов с высоким уровнем тревоги достоверные различия с группами плацебо регистрировались со второго контрольного визита (4-я неделя) на начальной дозе 10 мг/сут и оставались достоверными до 8-й недели. В общей же популяции БДР эффект наступал еще раньше: достоверные различия регистрировались со второй недели терапии на дозе 10 мг/сут, оставаясь значимыми к 6-й неделе.

Оценка по отдельным пунктам шкалы HAM-A

Отдельно анализировали баллы, набранные пациентами по 1-му («пониженное/депрессивное настроение»), 10-му («психическая тревога») и 11-му («соматическая тревога») пунктам шкалы HAM-A. По сравнению с плацебо изменение от исходной оценки по 1-му пункту HAM-A было статистически значимым при использовании вортиоксетина в дозе 5 мг/сут (для общей популяции исследований $p=0,009$; для подгруппы с высокой исходной тревожностью $p=0,044$) и 10 мг/сут (для общей популяции $p<0,001$; для подгруппы высокой тревожности $p=0,003$), но не 15 мг/сут ($p=0,331$ и $p=0,708$ соответственно) или 20 мг/сут ($p=0,162$ и $p=0,135$ соответственно).

При анализе баллов, набранных по пункту «соматическая тревога», терапия ни одной из доз исследуемого препарата не привела к значительному изменению показателя. Анализ же оценки по пункту «психическая тревога» в обеих популяциях выявил достоверные преимущества терапии вортиоксетин в дозах 5 мг/сут (для общей популяции $p=0,008$; для подгруппы высокой тревожности $p=0,007$), 10 мг/сут (для общей популяции $p<0,001$; для подгруппы высокой тревожности $p<0,001$) и 20 мг/сут (для общей популяции $p=0,009$; для подгруппы высокой тревожности $p<0,001$), но не в дозе 15 мг/сут ($p=0,108$ и $p=0,329$ соответственно). Результаты анализа по 10-му пункту шкалы HAM-A указывают на дозозависимость эффекта вортиоксетина в отношении психической тревоги (кроме дозировки 15 мг/сут).

В исследовании пожилых пациентов с БДР и исходно выраженной тревожной

симптоматикой терапия вортиоксетином в дозе 5 мг/сут приводила к статистически значимому улучшению показателей как по 10-му, так и по 11-му пунктам шкалы HAM-A (p=0,008 и p=0,001 соответственно). Значимые результаты лечения также были зафиксированы в общей популяции этого исследования (p=0,015 и p<0,001 соответственно).

Пункт 3 шкалы MADRS («внутреннее напряжение»)

Анализ изменения исходного показателя по 3-му пункту шкалы MADRS («внутреннее напряжение») у пациентов с исходной оценкой по HAM-A ≥20 баллов выявил превосходство вортиоксетина над плацебо, а также стабильный дозозависимый эффект исследуемого препарата во всем диапазоне рекомендуемых доз: 5 мг/сут, n=415, Δ -0,28, p=0,025; 10 мг/сут, n=373, Δ -0,37, p<0,001; 15 мг/сут, n=171, Δ -0,10, p=0,783; 20 мг/сут, n=207, Δ -0,39, p=0,003.

Общее клиническое впечатление по шкале CGI

Метаанализ оценок общего клинического впечатления об улучшении на фоне терапии (CGI-I) и впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) дал схожие с анализом суммарного количества баллов по шкалам MADRS и HAM-A результаты. Изменение от исходного показателя по шкале CGI-I статистически значимо отличалось от плацебо среди пациентов с БДР и оценкой по HAM-A ≥20 баллов, получавших терапию вортиоксетином в дозах 5 мг/сут (p<0,001) и 10 мг/сут (p<0,001), с практически значимым результатом для дозы 20 мг/сут (0,05 уровня значимости, p=0,054). Кроме того, отмечалась тенденция к дозозависимости эффекта при использовании 5, 10 и 20 мг препарата в сутки. Результаты метаанализа неамериканских исследований свидетельствовали о возможной тенденции к дозозависимости эффекта при использовании вортиоксетина в дозе 5 мг/сут (p<0,001), 10 мг/сут (p<0,001) и 15 мг/сут (p<0,001), но не 20 мг/сут (p=0,115).

Результаты метаанализа показателей по шкале CGI-S у пациентов с БДР и выраженными симптомами тревоги были схожими в общей популяции пациентов и в подгруппе участников неамериканских исследований. У всех пациентов с исходной оценкой по шкале HAM-A ≥20 баллов изменение показателя по CGI-S статистически значимо отличалось от плацебо при использовании вортиоксетина в дозах 5 мг/сут (p=0,003), 10 мг/сут (p<0,001) и 20 мг/сут (p=0,609). В неамериканских исследованиях статистически значимого изменения от исходного показателя по шкале CGI-S удалось достичь при терапии любой дозой вортиоксетина (5 мг/сут, p=0,014; 10 мг/сут, p<0,001; 15 мг/сут, p<0,001; 20 мг/сут, p=0,013) в отличие от плацебо.

Безопасность и переносимость

Частота развития наиболее распространенных (≥5% в любой ветви исследований) нежелательных явлений, возникающих на фоне лечения (тошнота, головная боль, головокружение, сухость во рту, диарея, назофарингит, запор и рвота), была схожей среди пациентов

с выраженными симптомами тревоги и в общей популяции пациентов с БДР. Частота и структура побочных эффектов среди пациентов с исходно высокими оценками тревожности не отличались от общих данных о безопасности вортиоксетина (Takeda Pharmaceuticals America Inc., 2016), в том числе в отношении анксиогенного эффекта, наблюдаемого в первые 2 нед лечения.

Тошнота являлась единственным нежелательным явлением, частота развития которого зависела от дозы исследуемого препарата и была в ≥2 раза выше в группах активной терапии, чем в группе плацебо. Необходимость в прерывании лечения из-за побочных эффектов возникала несколько чаще при использовании вортиоксетина и зависела от дозы последнего. Так, тошнота привела к прекращению терапии в 0,3% случаев в группе плацебо и в 1,5; 1,6; 2,4 и 4,3% случаев в группах вортиоксетина при использовании 5, 10, 15 и 20 мг препарата в сутки соответственно. Частота развития серьезных нежелательных явлений или прекращения лечения из-за последних была схожей во всех исследуемых группах.

Обсуждение результатов и их практическое значение

Метаанализ данных 10 краткосрочных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний был выполнен для определения эффективности вортиоксетина в лечении пациентов с депрессией и высокой тревожностью. Вортиоксетин (5-20 мг/сут) продемонстрировал эффективную антидепрессивную активность у пациентов с БДР и исходно выраженными симптомами тревоги (суммарная оценка по шкале HAM-A ≥20 баллов), сопоставимую с таковой в общей популяции участников исследований по критериям шкалы MADRS, стандартизированным размерам. Показатель NNT (количество пациентов, которым нужно назначить препарат, чтобы получить клинически значимый эффект в одном случае) также был схожим в группах пациентов с высокой исходной тревожностью и в общей популяции БДР, что подтверждает данные, полученные в предыдущих исследованиях при использовании доз вортиоксетина 5, 10, 15 и 20 мг/сут (Thase et al., 2016). Частота достижения клинического ответа и ремиссии БДР также была аналогичной, то есть не зависела от присутствия симптомов тревоги (Baldwin et al., 2014; Thase et al., 2016).

В дополнение была исследована эффективность вортиоксетина в снижении симптомов тревоги в общей популяции больных с БДР и подгруппе пациентов с выраженной тревожной симптоматикой. Стандартизированная величина эффекта вортиоксетина в дозе 10 мг/сут составляла 0,29 в общей популяции больных с БДР и 0,31 в подгруппе пациентов с высокой тревожностью, свидетельствуя в пользу возможной аналогичной анксиолитической эффективности. Подобно результатам исследований других препаратов, терапевтический эффект вортиоксетина у пациентов с высокой тревожностью требовал больше времени для достижения статистических различий с группами плацебо (Altamura et al., 2004; Davidson et al., 2002; Fava et al., 2008). В общей популяции пациентов с БДР эффект от применения вортиоксетина в дозах 10 и 20 мг/сут отличался от такового при применении плацебо уже на первом контрольном ви-

зите и был значительно лучше эффекта плацебо на втором визите.

При оценке влияния вортиоксетина на симптомы, охваченные пунктами «психическая тревога» и «соматическая тревога» шкалы HAM-A, наибольшее улучшение было зафиксировано в показателях психического беспокойства. Аналогичный результат имел место при изучении показателей по 3-му пункту шкалы MADRS («внутреннее напряжение»), где наблюдался положительный дозозависимый эффект вортиоксетина. Данный пункт позволяет оценить чувство внутреннего дискомфорта пациента, нервозности, переживания или психического напряжения, переходящего в мучение, чувство паники или ужаса. Критерий эффективности по пункту «внутреннее напряжение» применялся и в других исследованиях БДР для оценки анксиолитического эффекта антидепрессантов (Bandelow et al., 2007; Gorman et al., 2002; Thase et al., 2014).

Результаты анализа показателей по шкалам CGI-I и CGI-S подтвердили выводы о том, что вортиоксетин эффективен у трудно поддающихся лечению пациентов с БДР и выраженными симптомами тревоги. Согласно метаанализу 5 исследований, проведенных за пределами США, эффективность терапии вортиоксетином была даже более отчетливой и стабильной во всем диапазоне дозировок. Причины такого различия не до конца ясны и требуют дальнейшего обсуждения. В некоторых исследованиях сообщалось о значительных различиях в исходных характеристиках участников, диагностических и клинических методах и программе проведения клинических

испытаний, проведенных в США и других странах (Chang et al., 2008; Dunlop et al., 2012; Khin et al., 2011; Niklson and Reimitz, 2001; Vieta et al., 2011; Welten et al., 2015). В исследовании пожилых пациентов (возраст >65 лет) терапия вортиоксетином в дозе 5 мг/сут была эффективна при лечении старческой депрессии как в общей популяции больных, так и в подгруппе лиц с выраженной тревожной симптоматикой (Katona et al., 2012).

Таким образом, метаанализ 10 краткосрочных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований при участии более 2800 взрослых пациентов с БДР, получавших лечение вортиоксетином, показал, что у 1400 больных с депрессией и выраженными проявлениями симптомов тревоги (суммарный показатель по шкале HAM-A ≥20 баллов) вортиоксетин в дозах 5-20 мг/сут достоверно превосходит по эффективности плацебо в редукции тревожных симптомов, демонстрируя положительный дозозависимый эффект. Широкий клинический профиль эффективности вортиоксетина был продемонстрирован посредством неоднократного анализа суммарных баллов по шкалам MADRS, HAM-A, CGI-I и CGI-S, а также некоторых отдельных показателей. Вортиоксетин продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и переносимости у больных с БДР и выраженными симптомами тревоги.

D.S. Baldwin, I. Florea et al. A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms. Elsevier, 7 July 2016.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ НА САЙТІ
BRINTELLIX.COM.UA

**Брінтеллікс
вортіоксетин**

Подбайте про більше,
ніж лише про настрій

БРІНТЕЛЛІКС – АНТИДЕПРЕСАНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ ДІЇ З ПРЯМИМ ВПЛИВОМ НА КОГНІТИВНУ ФУНКЦІЮ

- Брінтеллікс ефективний у лікуванні усіх симптомів депресії у різних груп пацієнтів¹⁻³
- Брінтеллікс суттєво поліпшує когнітивні функції у пацієнтів з депресією^{2,4}
- Початкова та підтримуюча доза Брінтеллікс 10 мг на добу, немає необхідності поступового зниження дози⁵

КОРТА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ІНВЕНСІЙНІ ЗАСІБ
Торгова назва: Брінтеллікс®. Регістраційне посвідчення ІР/UA/14150/01/01, №/UA/14150/01/02 (Наказ МОЗ України 29.12.2014 № 1019), діє до 29.12.2019. **Лічна речовина:** вортиоксетин. 1 випарна таблетка обидвома сторонами містить 5 мг або 10 мг вортиоксетину. **Фармакотерапевтична група:** Антидепресанти. Код АТХ N06A X26. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії вортиоксетину пов'язаний з його мультимодальною активністю, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та модуляції транспорту серотоніну. Вортиоксетин є агоністом 5-HT₂, 5-HT_{1D} рецепторів, частково агоністом 5-HT_{1A} рецепторів та інгібітором 5-HT транспортера, викликає модуляцію нейрофізіологічних систем, а саме час реакції, координацію, формування, гістаміну, допаміну, ЕМВ та ретикулярну. У дозованій до вортиоксетину 45 до 20 мг на добу ефективність і переносимість вивчені в ході контрольованих досліджень у дорослої настанки. Антидепресивна ефективність була продемонстрована у зверну з тяжкою депресією (≥ 30 балів MADRS) і депресивні пацієнти з високим рівнем тривожних симптомів (≥ 20 балів HAM-A). У порівняльному дослідженні нацики до 5 пацієнтів і депресія після неадекватної терапії на лікування існуючої епізації ЦКС/СЗН вортиоксетин в дозах 10-20 мг був статистично значно ефективнішим ніж агоністи в дозі до 25-50 мг (за MADRS). У дослідженні впливу на когнітивні процеси виявлено, що ефект вортиоксетину пов'язаний з модифікацією впливу на когнітивні функції, які вивчені в дозованій до вортиоксетину 45 до 20 мг на добу. Механізм дії вортиоксетину на когнітивні функції на кардіотри БСГ. Абсолютна біодоступність становить 75 %. Середній період напіввивідження – 66 годин. Сервія концентрації в плазмі досягається приблизно через 2 тижні. **Показання.** Лікування великого депресивного розладу у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дієвої речовини або до будь-якої складової препарату. Окремі застереження з неспецифічними інгібіторами моноаміноксидаз (ІМАО) або селективними інгібіторами МАО-A. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо, починаючи з підтримуючої дози становить 10 мг один раз на добу. Залежно від клінічної ситуації частота дози можна збільшити максимум до 20 мг на добу або зменшити максимум до 5 мг на добу. Після зупинки симптоматичної депресії рекомендується продовжувати лікування протягом 6 місяців для зменшення ризику рецидиву. Лікування Брінтеллікс можна припинити різко, немає необхідності поступового зменшення дози. Короткі дози для пацієнтів вітальну ліку виключно на основі віку не потрібні. Застосування ліку не рекомендується. **Обов'язок застереження.** Пацієнти та їх опікувачі слід поводити моніторинг клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незначного зміни у поведінці, також при необхідності звернутися до лікаря негайно, якщо виникли такі симптоми. Судові і потенційні ризики при застосуванні антидепресанти. Слід уникати контролювати прямих симптомів серцево-легеневої системи або нервової системи лікування. Брінтеллікс слід призначати з обережністю пацієнтам з наявністю ниркової недостатності призначити застосування, якщо відбувається мінімальна доза. Не годі застосовувати Брінтеллікс пацієнтам з серцевою недостатністю, наявності ангіоспазму кривавої крововивідної системи. Пацієнти із гіпотонією повинні припинити застосування Брінтеллікс і ретельно відслідковувати медичне втручання. Пацієнти з тижню нервовою або лічечною недостатністю слід проявляти обережність. Не слід застосовувати під час вагітності. **Лікарські взаємодії.** Дієча частка мідія. Часті зниження алкотолі: алкогольні напівпродукти, запаморочення, діарея, запор, блювотина, серцево-генералований. Нежить: брадикасія, уявлення, п'яність у нечий час. Лікарські взаємодії: бачувачі лікаря або лікарки, спостереження програм перших двох тижнів лікування, як правило, були інтенсивні та зазначені не проводили для призначення терапії. **Упаковка.** 14 таблеток у блистері, 2 блистери у картонній коробці. **Категорія відряду.** За рецептом. **Виробник.** Х. Лундбек А/С, Оттішарв 9, 2500 Валб, Данія. Дата останнього перегляду: 29.12.2014.

*Додаткову інформацію про препарат див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу
Інформація для професійної діяльності медиків та фармацевтичних працівників

1. Nham et al. Int J Neuropsychopharmacol 2012;15(5):589-600.
2. Katona et al. Int Clin Psychopharmacol 2012;27(4):215-223.
3. Molloy et al. et al. Hum Psychopharmacol 2014;29(5):409-422.
4. Niklson et al. Int J Neuropsychopharmacol 2014;17(10):1552-1567.
5. Brinellix. Summary of Product Characteristics, 2015

Представництво Лундбек Експорт А/С в Україні:
пл. Спортивна 1а, м. Київ, 01601