

ЗАСТОСУВАННЯ РОЗИГЛІТАЗОНУ І ТІОТРИАЗОЛІНУ З МЕТОЮ ПОДОЛАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

О.М.Нальотова

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; інсулінорезистентність; стандартна фармакотерапія; розиглітазон; тіотриазолін

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну. В останні 10-15 років спостерігається підвищений інтерес до метаболічних порушень при АГ. За оцінками більшості експертів, провідним фактором у формуванні симптомокомплексу метаболічного синдрому є інсулінорезистентність (ІР). У статті представлені власні дані, які свідчать, що відсутність у антигіпертензивній фармакотерапії (периндоприл + кандесартан) метаболіто-тропних лікарських засобів не спричиняє будь-які зміни у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), асоційовану з ІР, з боку показників обміну вуглеводів і не сприяє подоланню ІР (1 група). Включення до антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан) розиглітазону (2 група) сприяє зниженню як глікемії натщесерце і глікемії через 2 години після навантаження глюкозою, так і суттєвому ($p < 0,05$) зниженню індексу НОМА-ІР. Найбільш суттєвий вплив на ІР у хворих на ГХ чинить включення до комбінації периндоприл + кандесартан розиглітазону і тіотриазоліну (3 група), що проявляється більш вираженим зниженням глікемії натщесерце і глікемії через 2 години після навантаження глюкозою, особливо індексу НОМА-ІР, значення якого було статистично ($p < 0,05$) вище, ніж у хворих 2 групи.

Артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 25-30% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну [1, 6, 20]. Серцево-судинні катастрофи, обумовлені АГ, багато в чому визначають структуру смертності [2, 6, 19]. Це робить пошук етіологічних чинників і ланок патогенезу АГ надзвичайно актуальним, оскільки може привести до визначення нових шляхів її ефективної фармакотерапії [7, 8, 9, 13, 16].

Останнім часом увага дослідників прикута до пошуку метаболічних порушень, притаманних серцево-судинній патології [4, 15]. У 1988 р. G.Reaven сформулював концепцію “синдрому X” (“метаболічний синдром”), яка об’єднала комплекс специфічних порушень: АГ, абдомінальне ожиріння, дисліппротеїдемія (ДЛП) та інсулінорезистентність (ІР) [14,

17, 18]. При ІР виявляється зниження чутливості тканин до дії інсуліну, а результатом є зменшення утилізації глюкози [12, 14]. Вважають, що ІР передуює розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II).

Компенсаторною відповіддю на резистентність тканин до інсуліну є збільшення синтезу інсуліну у β -клітинах підшлункової залози і його надмірної секреції в кров [4, 12]. Гіперінсулінемія — закономірний наслідок ІР — залучена в становлення компонентів метаболічного синдрому, а також у патогенез і прогресування АГ. Гіперінсулінемія веде до активації симпато-адреналової і ренін-ангіотензинової систем з підвищенням вмісту в крові катехоламінів, реніну, ангіотензину II. Внаслідок цього спостерігається підвищення реабсорбції іонів Na^+ в ниркових каналцях, проліфе-

рація гладком’язових клітин в артеріальних судинах, а також їх спазмування [11, 13, 15]. Крім цього гіперінсулінемія призводить до зниження активності ферменту ліпопротеїдліпази, що веде до розвитку гіпертригліцеридемії [3, 10, 21]. Усі ці фактори сприяють неефективності антигіпертензивної терапії, яку іноді важко оцінити звичайними методами спостереження динаміки артеріального тиску (АТ) [2].

Необхідність фармакотерапевтичної корекції ІР, направленої на зменшення її негативного впливу на обмін ліпідів, функцію ендотелію та інше, не викликає сумніву. Для подолання ІР має значення:

- посилення дії інсуліну;
- пригнічення продукції глюкози;
- зменшення постпрандіальної гіперглікемії.

У теперішній час одним з найбільш вивчених препаратів, що дозволяють досягти поставлених завдань, є метформін. Механізм

дії метформіну пов'язаний з підвищенням спорідненості тканинних рецепторів до інсуліну [4, 14]. Точні механізми цього явища невідомі, проте встановлено, що препарат покращує інсулін-рецепторну взаємодію шляхом активації процесів фосфорилування β -субодиниці інсулінового рецептора. Негативним моментом у механізмі дії метформіну є незначна стимуляція анаеробного гліколізу, що може спричиняти накопичення молочної кислоти, тобто розвиток лактоацидозу [12, 14].

За останні роки в арсеналі лікаря з'явилися препарати нової групи: тіазолідиніони (глітазони), які належать до групи селективних агоністів PPAR-гамма, ядерних рецепторів, активно залучених у жировий та вуглеводний обмін, а також регуляцію чутливості до інсуліну [4]. Дія глітазонів заснована на активації метаболізму глюкози і ліпідів переважно в м'язовій та жировій тканинах, що призводить до підвищення активності ендogenous інсуліну [8]. На тлі прийому цих препаратів підвищується синтез інсуліну в β -клітинах підшлункової залози, збільшується маса панкреатичних островців. Підвищується синтез глікогену в печінці і знижується глюконеогенез [4, 12]. При лікуванні глітазонами знижується глікемія як натщесерце, так і після прийому їжі. Їх глікемізуюча дія супроводжується зниженням рівнів інсуліну та проінсуліну в крові. Відмічається зниження рівня толерантності до глюкози (ТГ) [3, 10].

На теперішній час як і раніше залишається в центрі уваги метаболіотропна, антиоксидантна та енерготропна дія тіотриазоліну [12]. Вважають, що в основі ефективності препарату лежить його здатність знижувати ступінь пригнічення окиснювальних процесів у циклі Кребса, підсилувати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, збільшувати внутрішньоклітинний фонд АТФ (за рахунок збереження окиснювальної продукції енергії на трикарбоновій ділянці та впливу на активацію дикарбонової ділянки),

стабілізувати метаболізм клітини [4, 10]. Безперечно значення також мають адитивні та плейотропні ефекти тіотриазоліну. Встановлена здатність тіотриазоліну потенціювати ефекти базисних препаратів і зменшувати їх системну токсичність [12].

Матеріали та методи

З метою реалізації поставлених задач було проліковано 45 хворих на ГХ у віці 42-67 років. Умовою включення в дослідження була наявність есенціальної (первинної) гіпертензії (тобто ГХ) II стадії, яка асоціюється з ІР. Наявність і ступінь виразності АГ встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України №54 від 14.02.2002 р. АТ вимірювали непрямим аускультативним методом за допомогою ртутного сфигмоманометра (фірма "Ramed", Нідерланди) за методом Н.С. Короткова в положенні хворих сидячи (після п'ятихвилинного відпочинку). Вимірювання проводили тричі з інтервалом 2-3 хв, фіксували середнє значення трьох вимірювань; визначали систолічний артеріальний тиск (сАТ) і діастолічний артеріальний тиск (дАТ). З метою виявлення ІР всім хворим на ГХ визначали рівень глюкози натщесерце в капілярній крові (кров з пальця) глюкозооксидазним методом. Якщо при двократному вимірюванні (через 2-3 дні) рівень глюкози натщесерце був вищим або складав 6,1 ммоль/л, ставилося питання про діагноз цукрового діабету II типу (призначалася консультація ендокринолога, а також вимірювався глікозильований гемоглобін — HbA1c). Якщо рівень глюкози був меншим за вказану величину, але вищим, ніж 5,6 ммоль/л, проводили пероральний тест на толерантність до глюкози. У нормі через 1 годину після прийому 75 г глюкози рівень цукру зростає (іноді до 8,4 ммоль/л). Якщо рівень глюкози через 2 години вищий або складає 7,8 ммоль/л, говорять про порушення толерантності до глюкози (ПТГ). Хворим, в яких початкові значення глюкози натщесерце були вищими, ніж 6,1 ммоль/л, а рівень глікемії

через 2 години після навантаження глюкозою були вищими, ніж 7,8 ммоль/л, оцінювали рівень інсуліну. Рівень інсуліну в крові визначали за допомогою імуноферментного методу (ридер "PR2100 Sanofi diagnostic pasteur", Франція) за допомогою набору "Insulin ELISA". Очікувані діапазони значень у нормі — 2,0-25,0 мМЕ/мл. Надалі розраховувався індекс НОМА-ІР. Значення показника НОМА-ІР, який дає числову оцінку рівня ІР, вище, ніж 2,7-3.

До початку проведення фармакотерапії хворі були поділені на 3 групи: групу 1 склали 15 пацієнтів; групу 2 — 15; групу 3 — 15. Розподіл хворих на групи здійснювався наступним чином: до групи 3 залучали хворих з найбільш високими показниками глікемії через 2 год після навантаження глюкозою (глюк. 2 год), рівня інсуліну, індексу НОМА-ІР, ЛПДНЩ і ІА. Високий рівень цих показників розцінювався як найбільш вагоми фактор, який ускладнює перебіг ГХ. Групу 1 склали пацієнти з найменш значущими рівнями цих показників, останні склали групу 2. Таким чином, найменш значущі прояви ІР і порушень обміну ліпідів були в групі 1, найбільші — у групі 3, а у групі 2 ці порушення мали середнє значення. Хворі групи 1 отримували стандартну фармакотерапію: периндоприл в дозі 5-10 мг на добу (на один прийом) + кандесартан в дозі 8 мг на добу (на один прийом). Хворі групи 2 у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом); хворі групи 3 у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували тіотриазолін у дозі 300 мг на добу (по 100 мг на прийом, у три прийоми) і розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом). Лікування здійснювалося впродовж 16 тижнів. Аналіз показників здійснювався через 2, 4, 8 12 і 16 тижнів.

**Динаміка змін показників вуглеводного обміну
у хворих на гіпертонічну хворобу, що асоціюється
з інсулінорезистентністю, в ході проведення
різних варіантів фармакотерапії, n=45**

Таблиця

Змінна	1 група (n=15)	2 група (n=15)	3 група (n=15)	Рівень значущості показника
Глюк. натщ._0	5,833±0,025	5,92±0,022*	5,873±0,018	0,03
Глюк. 2 год._0	7,987±0,027	7,973±0,028	8,067±0,029	0,72
Інсулін_0	18,45±0,674	19,61±0,5	22,22±0,812*	0,03
НОМА-IR_0	4,785±0,177	5,159±0,134	5,803±0,218	0,05
НвА1с_0	5,727±0,028	5,78±0,024	5,773±0,021	0,26
Глюк. натщ._2	5,847±0,024	5,827±0,027***	5,8±0,017***	0,33
Глюк. 2 год._2	7,947±0,022	7,9±0,028***	7,947±0,035***	0,48
Інсулін_2	18,45±0,642	19,02±0,54***	21,2±0,878*/***	0,02
НОМА-IR_2	4,798±0,174	4,928±0,149***	5,47±0,237*	0,04
Глюк. натщ._4	5,847±0,032	5,78±0,028***	5,707±0,015*/***	0,003
Глюк. 2 год._4	7,9±0,071	7,88±0,028***	7,853±0,036***	0,18
Інсулін_4	18,61±0,654	18,87±0,498***	20,41±0,888***	0,44
НОМА-IR_4	4,843±0,183	4,85±0,135***	5,18±0,233***	0,36
Глюк. натщ._8	5,78±0,037	5,733±0,025***	5,62±0,014*/**/***	<0,001
Глюк. 2 год._8	7,927±0,027	7,8±0,031*/***	7,767±0,035*/***	0,002
Інсулін_8	18,49±0,653	18,49±0,491***	19,72±0,869***	0,36
НОМА-IR_8	4,754±0,181	4,713±0,134***	4,927±0,22***	0,68
Глюк. натщ._12	5,807±0,032	5,713±0,024***	5,567±0,023*/**/***	<0,001
Глюк. 2 год._12	7,927±0,028	7,76±0,031*/***	7,673±0,032*/***	<0,001
Інсулін_12	18,45±0,623	18,21±0,511***	19,09±0,866***	0,65
НОМА-IR_12	4,765±0,168	4,627±0,141***	4,728±0,225***	0,86
Глюк. натщ._16	5,813±0,019	5,753±0,029***	5,54±0,024*/**/***	<0,001
Глюк. 2 год._16	7,933±0,019	7,673±0,03*/***	7,54±0,034*/***	<0,001
Інсулін_16	18,47±0,621	17,81±0,526***	18,35±0,875***	0,77
НОМА-IR_16	4,771±0,158	4,559±0,147***	4,526±0,229***	0,59
НвА1с_16	5,733±0,027	5,68±0,024***	5,607±0,021*/***	0,005

Примітки:

1) * — відмінності статистично значущі ($p < 0,05$) у порівнянні з 1-ою групою (методи множинних порівнянь: критерій Шеффе у випадку нормального закону розподілу, критерій Данна у випадку відмінності закону розподілу від нормального);
2) ** — відмінності статистично значущі ($p < 0,05$) у порівнянні з 2-ою групою (методи множинних порівнянь: критерій Шеффе у випадку нормального закону розподілу, критерій Данна у випадку відмінності закону розподілу від нормального);
3) *** — відмінності статистично значущі ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування (критерій Стьюдента для пов'язаних вибірок у випадку нормального закону розподілу, Т-критерій Вілкоксона у випадку відмінності закону розподілу від нормального).

З метою представлення результатів дослідження наводиться значення середнього арифметичного (\bar{X}) і помилка середнього (m). Для порівняння середніх значень трьох вибірок використовували методи дисперсійного аналізу (у випадку нормального закону розподілу) або критерій Крускала-Уолліса (у випадку відмінності закону розподілу від нормально-

го) [5]. Для визначення динаміки зміни показників використовувалися критерії порівнянь: для пов'язаних вибірок — критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу) або Т-критерій Вілкоксона (у випадку відмінності закону розподілу від нормального). Відмінність вважалася статистично значущою при рівні значущості $p < 0,05$. Для виявлення

зв'язку між ознаками використовувалися методи кореляційного аналізу [5]. Розрахунки проводилися у статистичному пакеті Medstat [5].

Результати та їх обговорення

Аналіз даних, представлених у таблиці, виявив, що в 1 групі хворих, які не отримували у складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії периндоприл у дозі 5-10 мг на добу на один прийом + кандесартан у дозі 8 мг на добу на один прийом жодних метаболіто-тропних препаратів (тіотриазолін і розиглітазон) не спостерігаються зміни з боку показників вуглеводного обміну. Протягом 16 тижнів ні у бік збільшення, ні у бік зменшення показники рівня глюкози натщесерце, рівня глюкози через 2 години після навантаження глюкозою, рівня інсуліну в плазмі крові і показника НОМА-IR не змінювалися. Не спостерігається також динаміка з боку НвА1с через 16 тижнів лікування в порівнянні з його початком (табл.).

У хворих 2 групи вихідний показник рівня глюкози натщесерце був статистично значимо вищий ($p < 0,05$), ніж у хворих 1 групи (табл.). Хворі групи 2 в складі стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом), що забезпечило статистично значиме зниження ($p < 0,05$) всіх показників (рівня глюкози натщесерце, рівня глюкози через 2 години після навантаження глюкозою, рівня інсуліну в плазмі крові і показника НОМА-IR) в порівнянні з показниками до початку лікування, починаючи з другого тижня його проведення. Також, починаючи з 8 тижня лікування, рівень глюкози через 2 години після навантаження глюкозою став статистично значимо нижчий ($p < 0,05$), ніж аналогічний показник у 1 групі (табл.).

Найбільш істотними були зміни у хворих 3 групи, які в складі

стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан, 5-10 мг і 8 мг на добу на один прийом відповідно) отримували тіотриазолін у дозі 300 мг на добу (по 100 мг на прийом у три прийоми) і розиглітазон у дозі 30 мг на добу (на один прийом) (табл.). Перш за все треба відзначити, що вихідний рівень інсуліну був найвищим саме у хворих 3 групи, цей показник статистично значимо вищий ($p < 0,05$), ніж у хворих 1 групи (табл.). Починаючи з другого тижня лікування і до його закінчення через 16 тижнів спостерігалось зниження показників вуглеводного обміну. З восьмого тижня лікування рівень глюкози натщесерце став статистично значимо нижчим ($p < 0,05$), ніж аналогічний показник в 1 і 2 групах (табл.).

При проведенні кореляційного аналізу було встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку ($p < 0,05$) середнього ступеня вираженості між показника-

ми НвА1с після лікування (16 тиждень) і рівнем глюкози натще. Так, для пацієнтів першої групи НвА1с після лікування (16 тиждень) корелює з рівнем глюкози натще (2 тиждень, 8 тиждень), коефіцієнт кореляції відмінний від 0 ($r = +0,57$ і $r = +0,72$, відповідно). Для пацієнтів третьої групи НвА1с після лікування (16 тиждень) корелює з рівнем глюкози натще (2 тиждень, 4 тиждень), коефіцієнт кореляції відмінний від 0 ($r = +0,55$ і $r = +0,54$, відповідно). При цьому слід зазначити, що в цих двох групах виявлений також сильний позитивний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$) між показниками НвА1с до лікування і вихідним рівнем глюкози натще ($r = +0,71$ для пацієнтів першої групи і $r = +0,75$ для пацієнтів третьої групи).

ВИСНОВКИ

1. Відсутність у стандартній антигіпертензивній фармакотерапії (периндоприл + кандесартан) метаболітропних лікарських за-

собів не сприяє будь-яким змінам у хворих на гіпертонічну хворобу (1 група) з боку показників обміну вуглеводів і подоланню інсулінорезистентності.

2. Включення до стандартної антигіпертензивної фармакотерапії (периндоприл + кандесартан) у хворих на гіпертонічну хворобу розиглітазону (2 група) сприяє зниженню як глікемії натщесерце і глікемії через 2 години після навантаження глюкозою, так і суттєвому ($p < 0,05$) зниженню індекса НОМА-IR.

3. Найбільш суттєвий вплив на інсулінорезистентність у хворих на гіпертонічну хворобу дає включення до комбінації периндоприл + кандесартан розиглітазону і тіотриазоліну (3 група), що проявляється більш вираженим зниженням глікемії натщесерце і глікемії через 2 години після навантаження глюкозою і особливо індексу НОМА-IR, значення якого були статистично ($p < 0,05$) вищими, ніж у хворих 2 групи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ахметзянова Э.Х., Аллабердина Д.У. // Рос. кардиол. журн. — 2006. — №1. — С. 25-28.
2. Волов Н.А., Кокорин В.А., Люсов В.А. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №19. — С. 16-18.
3. Джанашия П.Х., Диденко В.А. // Рос. кардиол. журн. — 1999. — №5. — С. 43-47.
4. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. и др. // Рус. мед. журн. — 1997. — Т. 5, №7. — С. 551-558.
5. Казаков В.Н., Лях Ю.Е., Кутько И.И. и др. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы "Депрессии". — Серия "Очерки биологической и медицинской информатики". — Донецк: Изд-во ДонГМУ, 2001. — 160 с.
6. Кириченко А.А. // Практикующий врач. — 2003. — №1. — С. 31-37.
7. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. // Рос. кардиол. журн. — 2006. — №5. — С. 34-38.
8. Кукес В.Г., Семенов А.В., Сычев Д.А. // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №20. — С. 48-54.
9. Кукес В.Г., Семенов А.В. // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, №27. — С. 34-38.
10. Мазур И.А., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. Метаболитотропные препараты. — Запорожье, 2007. — 309 с.
11. Мареев Ю.В. // Практикующий врач. — 2000. — №8. — С. 23-24.
12. Мельник М.В. // Кардиол. — 2000. — №8. — С. 26-32.
13. Мельник М.В., Рыбкина Т.Е., Чубаров М.В. и др. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №21. — С. 16-19.
14. Нальотова О.М., Гур'янов В.Г. // Укр. мед. альманах. — 2010. — Т. 13, №1. — С. 80-83.
15. Нальотова О.М., Гур'янов В.Г. // Клін. фармація. — 2010. — Т. 14, №1. — С. 13-17.
16. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б. и др. // Артериальная гипертензия. — 2002. — Т. 8, №6. — С. 202-205.
17. Chu С.М., Cosper P., Orio F. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 194, №1. — P. 100-104.

18. Carnevale Schianca G.P., Castello L., Rapetti R. et al. // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. — 2006. — Vol. 16, №5. — P. 339-344.
19. Elliott W.J. // *Curr. Probl. Cardiol.* — 2007. — Vol. 32, №4. — P. 201-259.
20. Goodfriend T.L. // *Hypertens.* — 2007. — Vol. 49, №4. — P. 763-764.
21. LaRosa J.C. // *Women Health Issues*. — 2000. — Vol. 10, №2. — P. 161-165.

Адреса для листування: 83003, м. Донецьк,
пр. Ілліча, 16. Тел. (62) 385-95-00.
Донецький національний медичний університет
ім. М.Горького

Надійшла до редакції 08.09.2010 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **метамізол натрію, пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід** (Спазмолітичні засоби у комбінації з аналгетиками. Код АТС А03D А02)

Хворому М. (36 років) для усунення мігренозного головного болю було введено внутрішньом’язово 2 мл препарату, який містить метамізол натрію, пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід. Через 2 години після введення у нього розвинувся ангіоневротичний набряк. Препарат, який містить метамізол натрію, пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід, було відмінено. Викликана карета швидкої допомоги, призначено фармакотерапію: дексаметазон, кальцію глюконат, хлоропірамін, лоратадин. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків. Раніше відмічалась алергічна реакція на антибіотики, цитрамон.

Інформація надійшла від регіонального відділення ДФЦ МОЗ України м. Києва (КМСШМД).

Про підозрювану побічну дію препарату, діючою речовиною якого є **еналаприлу малеат** (Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту. Код АТС С09А А02)

Хворому Ч. (71 рік) з діагнозом: ІХС, СН II ФК, постінфарктний кардіосклероз СН II А, гіпертонічна хвороба II ст. було призначено препарат, діючою речовиною якого є еналаприлу малеат (перорально по 5 мг 2 рази на добу). Через 12 годин після першого прийому у хворого розвинувся набряк Квінке. Одночасно він приймав предуктал, аспетер. Препарат, діючою речовиною якого є еналаприлу малеат, було відмінено. Реакцію купірували за допомогою дексаметазону, супрастину, ентеросгелю. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Полтавського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України (Семенівська ЦРЛ).

Просимо про виникнення будь-якої підозрюваної побічної дії при застосуванні ліків обов’язково повідомляти у відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України за адресою: 01042, м. Київ, вул. Чигоріна, 18, тел./факс 286-7505, email: vigilance@pharma-center.kiev.ua.