

# DEPRESE, KARDIOVASKULÁRNÍ CHOROBY A INFARKT MYOKARDU

MUDr. Jiří Podlipný<sup>1</sup>, MUDr. Zdeněk Hess<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika FN a LF UK, Plzeň

<sup>2</sup>II. interní klinika FN a LF UK, Plzeň

Kardiovaskulární onemocnění a deprese se vyskytují často společně. Pacienti po infarktu myokardu trpí často depresivní poruchou a uvedená komorbidita je vysvětlitelná společnými patofyziologickými mechanismy. Při farmakoterapii depresivní poruchy po infarktu myokardu jsou nejvhodnější selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Je důležité myslet i na vliv léků užívaných v terapii kardiovaskulárních chorob na lidskou psychiku.

**Klíčová slova:** deprese, kardiovaskulární onemocnění, farmakoterapie.

**Klíčové slova MeSH:** depresia – farmakoterapia; arterioskleróza koronárna – komplikácie; komorbidita.

## DEPRESSION, CORONARY ARTERY DISEASE, AND MYOCARDIAL INFARCTION

There is a strong relationship between coronary artery disease (CAD) and depression. Patients after myocardial infarction often suffer from depressive disorder and this comorbidity can be explained by some common pathophysiological mechanisms. The selective serotonin reuptake inhibitors are the most feasible pharmacologic treatment of depression after myocardial infarction. It is also important to keep in mind the influence of CAD pharmaceuticals on the human psyche.

**Keywords:** depression, coronary artery disease, pharmacotherapy.

**Key words MeSH:** depression – drug therapy; coronary arteriosclerosis – complications; comorbidity.

Psychiatr. prax; 2006; 4: 155–157

### Úvod

Přes existující důkazy o zvýšeném společném výskytu deprese a kardiovaskulárních chorob přetrvávají v našich podmínkách nedostatky v přístupu k rizikovým pacientům. V následujícím sdělení chceme poukázat na jasnou souvislost obou skupin chorob a přiblížit některé společné patogenetické mechanismy. Na závěr se chceme zamyslet nad vhodnou farmakologickou léčbou depresivních pacientů po infarktu myokardu.

### Epidemiologie

O depresi jako o rizikovém faktoru kardiovaskulární mortality u pacientů po infarktu myokardu referuje řada studií (1, 12, 13, 14, 16, 17, 19). Tento vztah dokazuje například Barefoot na vzorku 1 250 osob, které podstoupily mezi lety 1974–1980 koronarografii a které byly současně vyšetřeny pro zhodnocení míry depresivní pomoci Zungovy sebeposuzovací škály deprese (ZSDS) (2). Pacienti byli kontaktováni po 6 a 12 měsících po propuštění z hospitalizace a poté každoročně. Dlouhodobé sledování bylo ukončeno po 19 letech v roce 1994. Bylo zjištěno, že středně až těžce depresivní probandí podle ZSDS mají vyšší celkovou kardiovaskulární mortalitu ( $p < 0,001$ ) v porovnání s nedeprativními. V prvním roce po propuštění bylo relativní riziko (RR) celkové mortality u středně až těžce depresivních osob o 66% vyšší ve srovnání s nedeprativními a riziko dále vzrůstalo v pozdějších sledovacích periodách. Mezi pátým a desátým rokem bylo RR mortality středně až těžce depresivních o 84% vyšší a po více než 10

letech o 72% vyšší v porovnání s nedeprativními (2).

Kardiovaskulární mortalitu u pacientů po infarktu myokardu zvyšuje nejen středně těžká a těžká deprese, jak dokazuje Bush et al., ale i mírné depresivní projevy (5). Jedná se o studii, která zkoumala prospektivně vztah depresivní a rizika mortality u 285 pacientů. Stanovení diagnózy deprese bylo provedeno strukturovaným psychiatrickým pohovorem podle kritérií DSM-III-R (SCID-NP) a výskyt depresivních symptomů byl dále posuzován podle dosaženého skóre v Beckově škále deprese (BDI = Beck Depression Inventory). Během 4 měsíců byla mortalita pacientů s dosaženým skóre v BDI  $\geq 10$  vyšší v porovnání s pacienty s BDI  $< 10$  ( $p = 0,06$ ). Ve věkové skupině  $\geq 65$  let byla mortalita u pacientů s BDI  $\geq 10$  23,3% a zvyšovala se s rostoucím skóre BDI. Dalšími nezávislými prediktory mortality byly: ejekční frakce levé komory  $< 35\%$ , přítomnost diabetu, věk 65 let a více. Novým zjištěním této studie byla skutečnost, že i velmi mírné depresivní symptomy (BDI skóre 4–9) jsou prediktorem zvýšené mortality u pacientů po akutním infarktu myokardu (5).

Další zajímavá studie byla provedena na pacientech po revaskularizaci myokardu pomocí aortokoronárního bypassu (9). Do studie bylo zařazeno 309 pacientů o průměrném věku 63 let. Kritéria velké depresivní poruchy podle DSM-IV (vyšetřováno strukturovaným diagnostickým rozhovorem „US National Institute of Mental Health diagnostic interview schedule“) splňovalo 20% souboru. Pacientům dále

byla administrována Beckova škála deprese (BDI). Po dvanácti měsících od počátku sledování prodělalo 27% pacientů, kteří byli dle strukturovaného vyšetření psychiatrem a BDI označeni jako depresivní, koronární příhodu oproti 10% výskytu koronární příhody u nedeprativních ( $p < 0,0008$ ). Dále bylo zjištěno, že kromě deprese jsou nezávislým prediktorem rizika koronárních příhod ženské pohlaví a nízká ejekční frakce ( $< 35\%$ ). Pacienti s velkou depresivní poruchou měli ve dvanáctiměsíčním sledování 2,3krát větší riziko koronární příhody (risk ratio = 2,3; 95% CI 1,17–4,56), stejné riziko představovala nízká ejekční frakce (risk ratio = 2,3; 95% CI 1,0–5,03) a ženy měly v porovnání s muži 2,4krát větší riziko koronárních příhod (risk ratio = 2,4; 95% CI 1,24–4,44).

V posledních letech sledujeme snižování mortality po proběhlém infarktu myokardu (IM) (8). Je to nepochybně dáno pokrokem v možnostech terapeutických intervencí po proběhlém (či přímo probíhajícím) IM, jako jsou postupy invazivní kardiologie, především perkutánní transluminální koronární angioplastiky (PTCA). Zlepšily se také farmakologické postupy v trombolytické terapii, užití statinů, kyseliny acetylsalicylové a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (8). Toto zlepšení vede v konečném důsledku k problémům v epidemiologických studiích, kdy díky uvedeným vymoženostem přestává být vliv deprese jako rizikového faktoru zvýšené mortality po IM tak zřejmý. V budoucnu budou výzkumníci nuceni koncipovat svoje sledování jako dlouhodobější a na větších souborech pacientů. Vliv deprese na mortalitu do šesti měsíců po IM, kdy pacienti podstupují agresivní kardi-

logickou léčbu, již dnes není tak zjevný, jako tomu bylo v minulosti (6). Efekty deprese na zvýšenou mortalitu pacientů po IM musíme dnes hledat později, až několik let po proběhlém IM.

### Patofyziologie

Při uvažování o společné patofyziologii deprese a kardiovaskulárních chorob musíme počítat s celou řadou mechanismů. Některé z nich jsou nepochybné a byly odhaleny již před mnoha lety. Takovým mechanismem je např. aktivace, resp. dysregulace hypotalamo – hypofyzo – adrenokortikální (HPA) osy, ke které dochází u deprese. U některých forem deprese nacházíme hyperkortizolémii v plazmě a zvýšenou hladinu kortikotropin releasing faktoru (CRF) v mozkomíšním moku. Z funkčních změn jistě hrají významnou úlohu „otupená“ odpověď adrenokortikotropního hormonu (ACTH) na infuzi CRF a nonsuprese v dexametazonovém supresním testu (15). Dalším významným společným mechanismem je aktivace sympatického nervového systému. U pacientů nacházíme vyšší klidovou tepovou frekvenci, sníženou variabilitu srdeční frekvence, zvýšenou variabilitu QT intervalu při EKG monitoraci a v neposlední řadě zvýšené hladiny plazmatického noradrenalinu (7).

Velká pozornost je v poslední době věnována změnám imunitního systému u kardiovaskulárních chorob a u deprese. V nich hraje klíčovou roli zánět. Počáteční zánětlivá reakce arterií na jejich poškození je pro reparaci přínosná. Jinak je tomu ovšem při přetrvávající reakci na dlouhodobé vystavování endotelu škodlivým vlivům. Dojde k uzavření bludného kruhu, kdy se původní mechanismy sloužící k reparaci endotelu jaksi vymknou kontrole a vyústí ve vytvoření sklerotického plátu. Mezi hlavní laboratorní ukazatele, které jsou při tomto procesu vychýleny od normy a byly identifikovány na základě studií, patří u kardiovaskulárních chorob C reaktivní protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) a tumor necrosis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (11). Stejně laboratorní odchylky nacházíme u depresivních osob. Samozřejmě záleží na typu deprese, protože „deprese“ je široký pojem zahrnující množství stavů multifaktoriální etiologie. Imunitní systém může být tedy významnou spojnicí patologie obou chorob a společně se vyskytující odchylky by mohly vysvětlovat zvýšenou komorbidity obou onemocnění. Podle jedné teorie vedou depresivní epizody v časně dospělosti k počátečnímu mírnému poškození cév a k větší pravděpodobnosti rozvoje aterosklerózy v pozdějším věku (18).

### Farmakologické ovlivnění

Při léčbě deprese u pacientů po IM je vhodná volba antidepresiva důležitá vzhledem k závažné somatické komorbidity. Tricyklická antidepresi-

va (TCA) a některé další preparáty (antidepresiva 1. a 2. generace) jsou zatížena množstvím nežádoucích účinků na kardiovaskulární systém. Z jejich nežádoucích účinků jsou nejvýznamnější: prodloužení síňové a komorové depolarizace, prodloužení vedení vzruchu (vyjádřené např. prodloužením QT intervalu), někdy dokonce může dojít až k atrio-ventrikulární blokádě, dále je to riziko vzniku arytmií, rozvoj sinusové tachykardie v důsledku anticholinergního působení, v neposlední řadě je rizikové působení na  $\alpha$ 1 adrenergní receptory, které vede k ortostatické hypotenzii s rizikem pádů (zvláště u pacientů s městnavým srdečním selháním), a další. U nejmodernějších antidepresiv tzv. 4. generace (nebo také duálních) je zase málo zkušeností, a proto je třeba zvýšené opatrnosti. Z uvedeného výčtu je zřejmé, že je třeba volit především preparáty tzv. 3. generace, které se vyznačují selektivní inhibicí zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Jejich nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém jsou prakticky nulové (20, s. 40). Pokud celou skupinu SSRI dále zkoumáme z hlediska interakcí s farmaky užívanými primárně pro léčbu kardiovaskulárních chorob, tak nejméně interakcí vykazují sertralín a citalopram (20, s. 43–50).

V případě SSRI bylo navíc prokázáno, že snižují agregabilitu krevních destiček (3). To by mohlo znamenat velkou výhodu pro pacienty po IM, neboť destičky hrají klíčovou roli při uzávěru koronárních tepen, a tak by SSRI mohly působit kardioprotektivně. SSRI preparáty blokují transport serotoninu do destiček, dochází k depleci serotoninu uvnitř destiček a tím se zhoršuje schopnost jejich aktivace a proměny jejich membrány v „lepivou“ (3). Vliv SSRI na destičkové faktory (např. beta-tromboglobulin nebo destičkový faktor 4) byl opakovaně prokázán ve dvojité slepých kontrolovaných studiích (21, 22). Na druhou stranu SSRI zvyšují krvácivost, a to i u pacientů léčených tradiční antiagregační léčbou pomocí acetylsalicylové kyseliny (7). Z tohoto faktu vyplývá určité riziko. Je otázkou dalšího výzkumu, zda v případě SSRI je vliv na snižování agregability destiček přínosem ve srovnání s rizikem, které SSRI představují z hlediska zvýšené krvácivosti, především do horního gastrointestinálního traktu (10).

Vztahy existují i obráceně. Je zajímavé zamyslet se nad vlivem farmak užívaných při léčbě kardiovaskulárních onemocnění (KO) na lidskou psychiku. V minulosti jsme zaznamenali opakované důkazy o tomto vlivu. Nejznámější je asi případ reserpinu, jehož antihypertenzní působení je komplikováno výrazným depresogenním působením, a proto přestal být zcela používán. Podobně působí i některé  $\beta$ -blokátory (4). Je proto nutné při terapii  $\beta$ -blokátory pomýšlet na farmakogenně vyprovokovaný depresivní syndrom. Klademe si také otázku, zda

plošná preskripcí antihypertenziv při non lege artis kontrole hodnot krevního tlaku (např. syndrom bílého pláště) není částečně zodpovědná za zvýšenou prevalenci subklinické deprese v ordinacích první linie. Podrobnější výčet farmak užívaných v léčbě KO s ohledem na jejich vliv na psychiku přesahuje rámec tohoto sdělení. Doporučujeme ale všem lékařům, aby vážili vhodnost preparátu s přihlédnutím k jeho (individuálnímu) působení na psychiku.

Autoři Young-Xu et al. uveřejnili studii (23), ve které sledovali vliv dlouhodobého podávání statinů (simvastatinu, atorvastatinu, fluvastatinu, lovastatinu, cerivastatinu a pravastatinu) na lidskou psychiku u kohorty ambulantních pacientů léčených pro ischemickou chorobu srdeční (IČHS). Statiny působí v játrech inhibicí enzymu HMG CoA reduktázy, zasahují tak do metabolismu cholesterolu a v konečném důsledku vedou ke snižování hladiny LDL-cholesterolu a zvyšování hladiny HDL-cholesterolu. Studie byla koncipována jako dlouhodobé sledování souboru 140 účastníků, kteří užívali statiny kontinuálně a byli srovnáváni se skupinou 219 osob užívajících statiny intermitentně a se skupinou 231 osob bez medikace hypolipidemiky. Z psychiky probandů zajímaly autorovy projevy depresivity, úzkosti a hostility. Psychický stav účastníků byl hodnocen v Česku málo známou škálou Kellner Symptom Questionnaire (Kellner SQ). Sledování překvapivě prokázalo statisticky signifikantní pozitivní vliv dlouhodobého podávání statinů na psychiku. Navíc čím déle účastníci statiny užívali, tím méně vykazovali depresivitu, úzkosti a hostility. Při hlubší analýze bylo také možno sledovat rozdílný efekt lipofilních a hydrofilních statinů. Lipofilní statiny narozdíl od hydrofilních mají podle výsledků studie větší schopnost pozitivních změn v prožívání pacientů („well-being“) měřeno Kellner SQ. Autoři hypotetizují, že je to způsobeno právě lipofilitou vybraných statinů, která umožňuje jejich snadný vstup hematoencefalickou bariérou. Uvedená hypotéza ovšem vyžaduje další ověření.

### Závěry pro praxi

Komorbidity deprese a kardiovaskulárních onemocnění (KO) je prokázána. Jsou dokonce navrženy některé společné patofyziologické mechanismy propojující uvedené choroby. Při farmakoterapii depresivních stavů u KO, především po IM, mají prioritu preparáty SSRI. Antidepresiva 1. generace (tricyklická antidepresiva) jsou naopak kontraindikována. Je nutno ovšem počítat i s vlivem farmak užívaných při léčbě KO na psychický stav pacientů. Nepochybně je například depresogenní účinek u  $\beta$ -blokátorů.

### MUDr. Jiří Podlipný

Psychiatrická klinika FN a LF UK  
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň  
e-mail: podlipny@fnplzen.cz

## Literatura

- Ahern L, Gorkin L, Anderson JL, et al. Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). *Am J Cardiol* 1990; 66: 59–62.
- Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 613–617.
- Bruce EC, Musselman DL. Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease. *Psychosom Med* 2005; 67, S1: S34–36.
- Bultas J: Blokátory adrenergických receptorů  $\beta$  ( $\beta$ -blokátory). In: Remedia kompendium, Panax, Praha, 1999, 3. vydání, 74–80 s.
- Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 337–341.
- Carney RM, Freedland KE. Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 241–247.
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2005; 67(Suppl 1): S29–33.
- Centers for Disease Control and Prevention (1999). Trends in ischemic heart disease death rates for blacks and whites – United States, 1981–1995. *JAMA* 281: 28–29.
- Connerney PA, Shapiro PA, McLaughlin JS, et al. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12-month outcome: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1766–1771.
- Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, Norgard B, Sorenen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2003; 163: 59–64.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430–6.
- Denollet J, Brutsaert DL. Personality and mortality after myocardial infarction: *Psychosom Med* 1995; 57: 582–591.
- Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: Impact on 6 month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819–1825.
- Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999–1005.
- Gillespie CF, Nemeroff CB. Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med* 2005; 67(Suppl 1): S26–8.
- Irvine J, Basinski A, Baker B, et al. Depression and risk of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: testing for the confounding effects of fatigue. *Psychosom Med* 1999; 61: 729–737.
- Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussman EJ, et al. Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. *Am Heart J* 1999; 138: 549–554.
- Kop WJ, Gottdiener JS. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2005; 67, S1: S37–41.
- Ladwig KH, Kieser M, König J, et al. Affective disorders and survival after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12: 959–964.
- Pidman V. Deprese a kardiiovaskulární onemocnění. Maxdorf, Praha, 2004, 3. vydání.
- Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 137–40.
- Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, van Zyl LT, Krishnan RR, Gaffney M, Harrison W, Finkel MS, Califf RM, O'Connor CM, Group ftS. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation* 2003; 108: 939–44.
- Young-Xu Y, Chan KA, Liao JK, Ravid S, Blatt CM. Long-term statin use and psychological well-being. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42(4): 690–7.



## RÝCHLA POMOC PRI LIEČBE DEPRESIÍ



## KEĎ ŠŤASTIE PRICHÁDZA PREKVAPIVO RÝCHLO

### Velaxin®

**Účinná látka:** venlafaxín. **Indikácie:** Depresia spojená s úzkosťou alebo bez nej. **Dávkovanie:** Odporúčaná denná dávka je zvyčajne 75 mg rozdelená na dve dávky. Dennú dávku je možné zvyšovať o 75 mg každý druhý alebo tretí deň pokiaľ sa nedosiahne želaná odpoveď. Maximálna odporúčaná denná dávka je 375 mg. Dávka sa má v závislosti od odpovede a znášateľnosti pacienta postupne redukovať na minimálnu účinnú hodnotu. Velaxin sa odporúča užívať spolu s jedlom. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na venlafaxín alebo na niektorú z pomocných látok. Súčasná liečba antidepresívami inhibujúcimi MAO (IMAO), alebo nasledujúcich 14 dní po vysadení ireverzibilných inhibitorov MAO, liečba inhibítormi MAO nesmie začať skôr ako 7 dní po úplnom ukončení liečby venlafaxínom. Venlafaxín sa nesmie podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov s veľkou depresívnou poruchou, pacientom s ochorením srdca. **Liekové a iné interakcie:** Inhibitory monoaminoxidázy: kombinácia venlafaxínu s inhibítormi MAO je kontraindikovaná. Preto sa venlafaxín nesmie podávať do 14 dní po vysadení inhibítora MAO. Liečba inhibítormi MAO sa nesmie začať skôr ako 7 dní po úplnom vysadení venlafaxínu. **Serotoninerčné lieky:** na základe známeho mechanizmu účinku venlafaxínu a jeho potenciálu pre vznik serotonínového syndrómu je potrebná mimoriadna opatrnosť pri súčasnom podávaní venlafaxínu a liekov, ktoré ovplyvňujú serotonínový neurotransmiterový systém (ako sú napr. triptány, SSRI a lítium). **Iné lieky ovplyvňujúce CNS:** interakcia venlafaxínu s liekmi ovplyvňujúcimi CNS okrem tých, ktoré sú popísané vyššie nebola skúmaná, napriek tomu zvýšená pozornosť sa musí venovať aj v týchto prípadoch: lítium, imipramín, haloperidol, diazepam, klozapín, risperidón, alkohol, elektrokonvulzívna terapia (ECT). **Lieky metabolizované izoenzymami cytochrómu P450:** na rozdiel od mnohých iných antidepresív, nie je potrebné prispôbenie dávky. **Cimetidín:** nezdá sa nevyhnutné upravovanie dávky, ak sa venlafaxín podáva s cimetidínom. Súčasné podávanie venlafaxínu s *bylinnými prípravkami* obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (hypericum perforatum) môže viesť k potencovaniu serotonínergnej aktivity. **Antihypertenzíva a antidiabetické lieky:** V klinických štúdiách nebola zistená žiadna klinicky významná interakcia. **Lieky s vysokou väzbou na proteíny:** Liekové interakcie na tejto úrovni sú nepravdepodobné. **Warfarin:** Bola popísaná potenciácia antikoagulačného účinku. **Indinavir:** Klinický význam tejto interakcie nie je známy. **Gravidita a laktácia:** Venlafaxín sa nemá podávať počas gravidity alebo pri podorení na graviditu a u dojčiacich matiek. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Dávkovanie, ktoré umožní tieto činnosti musí byť stanovené individuálne. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie boli pozorované nauzea, nespavosť, sucho v ústach, somnolencia, závraty, konštipácia, potenie, nervozita, asténia a abnormálna ejakulácia/orgazmus. Výskyt väčšiny nežiaducich účinkov bol závislý od dávky a väčšina z nich strácala časom na intenzite a frekvencii. Vo všeobecnosti neboli príčinou prerušenia liečby. **Balenie:** Tablety 30x50 mg, 60x50 mg, 56x75 mg.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** EGIS Pharmaceuticals Ltd., Keresztúri út 30-38, 1106 Budapešť, Maďarsko.

**Dátum poslednej revízie textu:** December 2005

**Pred použitím lieku si pozorne prečítajte príbalový leták alebo súhrn charakteristických vlastností lieku.**

EGIS Slovakia spol. s r.o.  
Klincová 24, 821 08 Bratislava  
tel.: +421 2 5070 0922, fax: +421 2 5070 0955  
www.egis.sk

