

# Школа ендокринологічних інновацій

13 лютого в Києві, у рамках науково-практичного проекту «Клуб ендокринологічних новацій», відбулося чергове засідання, присвячене мультидисциплінарному підходу до ведення пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). У заході взяли участь провідні вітчизняні ендокринологи та лікарі інших спеціальностей, а також відомий ізраїльський ендокринолог. Проблеми предіабету та метформіну як золотому стандарту в лікуванні ЦД присвятила свій виступ завідувачка кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юлія Ігорівна Комісаренко.

Загальновідомо, що поширеність ЦД в усьому світі продовжує зростати, зокрема в Індії та Китаї вона збільшилася на 10%. Світова медицина прогнозує, що до 2045 року майже 600 млн осіб матимуть діагноз «цукровий діабет 2 типу» та стільки ж людей страждатиме на предіабет. Перед країнами з високим рівнем доходів постають серйозні питання щодо проблем, пов'язаних із віком, статтю, расою та наявністю супутніх патологій. У США 88 млн дорослого населення мають предіабет. Водночас понад 80% навіть не знають про його наявність, адже при предіабеті рівень цукру в крові хоча й вище норми, але недостатньо високий, щоб встановити діагноз «ЦД 2 типу».

Класифікація ЦД і предіабет відображають природне прогресування від нормоглікемії до ЦД 2 типу. Для таких людей характерне коливання між різними глікемічними станами, і це необхідно враховувати при проведенні досліджень. Різні методи можуть бути використані в якості діагностичного тесту для ЦД і предіабету.

**Характерні чинники ризику розвитку предіабету:**

- Дорослі з надмірною масою тіла (індекс маси тіла – ІМТ) >25 кг/м<sup>2</sup>).
- Наявність додаткових факторів ризику:
  - спадкова схильність;
  - гіподинамія;
  - артеріальна гіпертензія (артеріальний тиск  $\geq 140/90$  мм рт. ст.), серцево-судинні захворювання;
  - рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності <0,90 ммоль/л і/або тиреоглобулін >2,82 ммоль/л;
  - жінки, які народили дітей вагою понад 4 кг, або з гестаційним діабетом в анамнезі;
  - синдром полікістозних яєчників;
  - інсулінорезистентність (ожиріння, acantosis nigricans);
  - належність до етнічних популяцій з ризиком розвитку ЦД (афроамериканці, жителі Тихоокеанських островів).
- Особи віком >45 років за відсутності вказаних факторів ризику.

## Діагностичні критерії для діабету

Діабет може бути діагностований на основі критеріїв рівня глюкози в плазмі натще (FPG), або рівня глюкози в плазмі крові за 2 год (2-годинний PG) під час орального тесту на толерантність до глюкози (OGTT) 75 г, або критеріїв глікозилюваного гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>).

Американська діабетична асоціація (ADA) визначає предіабет, якщо:

- рівень цукру в крові натще становить 5,6-6,9 ммоль/л;
- рівень глікемії залишається підвищеним навіть через 2 год після проведення глюкозотолерантного тесту і становить 7,8-11,0 ммоль/л.

Слід ураховувати, що при предіабеті рівень HbA<sub>1c</sub> становить 5,7-6,4%. При цьому Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) граничним значенням для констатації предіабету називає 6,1-6,9 ммоль/л (рівень глюкози в крові натще). Таке підвищення цукру в крові значуще підвищує і ризики мікротамакросудинних ускладнень у разі розвитку відповідних захворювань.

На жаль, щороку 5-10% осіб із предіабетом переходять в категорію хворих на ЦД 2 типу через прогресування захворювання. Однак рання діагностика й профілактика предіабету дають можливість вчасно скорегувати цей стан або уповільнити його прогресування.

Національний інститут діабету, хвороб органів травлення і нирок (NIIDDK) США

виступив спонсором програми «Профілактика діабету» (DPP) і «Дослідження результатів DPP» (DPPOS). Це наймасштабніше та найтриваліше клінічне дослідження методів запобігання діабету змінило підхід до профілактики ЦД 2 типу в усьому світі. DPP показала, що особи з високим ризиком розвитку діабету 2 типу можуть запобігти захворюванню або відстрочити його, втративши невелику кількість ваги завдяки зміні способу життя (корегування раціону харчування та збільшення фізичної активності). Було також виявлено, що прийом метформіну не лише безпечно та ефективно лікує діабет і предіабет, але й запобігає подальшому розвитку захворювання.

DPPOS продовжує стежити за більшістю учасників DPP з 2002 року. На сьогодні DPPOS продемонстрував, що учасники, які взяли участь у програмі зміни способу життя DPP або приймають метформін, продовжують стримувати розвиток ЦД 2 типу протягом щонайменше 15 років.

## Результати DPP

Приблизно через 3 роки дії програми DPP було встановлено, що ті її учасники, хто змінив спосіб свого життя, знизили ризик розвитку ЦД 2 типу на 58% проти тих, хто приймав плацебо. Програма DPP щодо зміни способу життя була ефективною для всіх пацієнтів, які взяли в ній участь, з різних расових і етнічних груп, а також для чоловіків та жінок. Найбільш позитивною програма виявилася для учасників віком  $\geq 60$  років, знижуючи шанси на розвиток ЦД 2 типу на 71%. Приблизно в 5% учасників програми DPP виявляли діабет у ході дослідження проти 11% учасників, які приймали плацебо.

Учасники, які приймали метформін, знизили свої шанси на розвиток ЦД 2 типу на 31% проти осіб із групи плацебо.

Метформін був ефективний для всіх осіб, що брали участь у дослідженні, незалежно від їхньої раси, статі чи етнічних особливостей. Найбільш ефективним метформін був у жінок із гестаційним діабетом в анамнезі, в осіб віком від 25 до 44 років і в тих, у кого ІМТ становив  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>.

## Дизайн дослідження DPP

DPP – це рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, яке проводилося в 27 клінічних центрах США з 1996

по 2001 рік. У дослідженні взяли участь 3234 учасники: 55% із них були кавказцями, 45% – з груп меншин із високим ризиком захворювання, зокрема афроамериканці, аборигени Аляски, американські індіанці, азійські американці, латиноамериканці або жителі Тихоокеанських островів. У дослідженні також були включені інші групи з високим ризиком розвитку ЦД 2 типу, у тому числі особи віком  $\geq 60$  років, жінки з гестаційним діабетом в анамнезі, особи з ЦД 2 типу в сімейному анамнезі.

Учасників випадковим чином було розподілено в одну з груп:

- група зі зміни способу життя – її учасники в рамках інтенсивного навчання намагалися скинути 7% маси тіла і підтримували цю вагу, споживаючи менше жиру й калорій і тренуючись 150 хв на тиждень. Дослідники спілкувалися з учасниками індивідуально: приблизно 16 разів протягом перших 24 тиж, а потім кожні 2 міс робили принаймні один телефонний дзвінок між візитами;
- група метформіну – її учасники приймали 850 мг метформіну 2 рази на день і отримували стандартні рекомендації з харчування та фізичної активності;
- група плацебо – її учасники приймали плацебо двічі на день замість метформіну і отримували стандартні рекомендації з харчування та фізичної активності.

Учасники DPP, в яких розвинувся діабет, залишалися в дослідженні та отримували додаткову допомогу від своїх лікарів, аби зберегти хороший контроль рівня глюкози в крові.

Після закінчення DPP усім учасникам була надана модифікована групова версія програми зміни способу життя DPP.

## Результати програми DPPOS

Мета DPPOS – стежити за учасниками DPP, щоб з'ясувати, чи спостерігається в них подальша затримка розвитку ЦД 2 типу з часом і наскільки в них менше таких проблем зі здоров'ям, як онкопатологія, серцево-судинні захворювання, пошкодження нервів, хвороби нирок, очей, асоційованих із віком, а також проблем із фізичними функціями, мисленням або пам'яттю.

Після 10-річного спостереження було встановлено:

- У учасників, які брали участь у програмі зміни способу життя DPP, розвиток діабету



Ю.І. Комісаренко

затримався на 34%, вони захворіли на діабет приблизно через 4 роки проти учасників групи плацебо. Особи у віці  $\geq 60$  років затримали розвиток ЦД на 49%.

Учасники, які продовжували приймати метформін, мали затримку в розвитку діабету на 18% – вони захворіли на діабет через 2 роки проти учасників із групи плацебо.

Було зроблено висновок, що найбільш актуальним лікуванням у пацієнтів із предіабетом і ЦД 2 типу є зміна способу життя та прийом метформіну.

## Що таке метформін?

Метформін – найпоширеніший препарат з групи бігуанідів, який застосовують при ЦД 2 типу. Приблизно 150 млн хворих на діабет в усьому світі приймають метформін, синтезований з *Galega officinalis* (галега лікарська, козяча рута, французький бузок), традиційної лікарської рослини, що використовували в середньовічній Європі для поліпшення симптомів ЦД. Метформін і пов'язаний з ним препарат фенформін, виведений з лікування діабету в більшості країн через побічні ефекти лактоацидозу, отримано з галегіну – природної речовини галеги лікарської. Галегін ще в 20-ті роки ХХ ст. випробували в якості агента, що знижує рівень глюкози, але з часом виявилось, що галегін занадто токсичний. Приблизно в той же час з'явилися два синтетичних похідних галегіну – метформін і фенформін, але в клінічну практику вони не були введені до 1950-х років. Хімічно галегін є похідним ізопрену гуанідину, у той час як метформін і фенформін є бігуанідами, що містять дві пов'язані молекули гуанідину з додатковими замінами. На відміну від більшості сучасних ліків метформін отримано з натуральної речовини (рис. 1).

Широко відомий препарат метформіну Глюкофаж має явні переваги щодо метаболізму глюкози та ускладнень, пов'язаних із діабетом. Механізми, які лежать в основі цих переваг, складні й досі не повністю вивчені. Фізіологічно було показано, що метформін знижує вироблення глюкози в печінці, але не всі його ефекти можуть бути пояснені цим механізмом, і все більше з'являється доказів ключової ролі кишечника. На молекулярному рівні результати варіюють залежно від використовуваних доз метформіну й тривалості лікування. Було показано, що метформін діє як через АМФ-активатор протеїнкінази (АМФК), так і через АМФК-незалежні механізми. Він пригнічує мітохондріальне дихання, а також, можливо, мітохондріальну гліцерофосфатдегідрогеназу. Відомий механізм дії метформіну за участю лізосоми.

Основні механізми дії метформіну:

- Знижує рівень глюкози в плазмі натще та постпрандальної глікемії (ППГ).
- Контролює рівень глікемії, підсилюючи дію інсуліну в печінці та скелетному м'язі.
- Один із небагатьох ефективних цукрознижувальних препаратів, здатних знижувати ризик серцево-судинної



Guanidine	$\text{NH}_2\text{-C-NH}_2$
Galegine	$\text{CH}_3\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{CH-CH}_2\text{-NH-C-NH}_2$
Synthalin A	$\text{NH}_2\text{-C-NH-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-NH-C-NH}_2$
Synthalin B	$\text{NH}_2\text{-C-NH-(CH}_2\text{)}_{12}\text{-NH-C-NH}_2$
Biguanide	$\text{NH}_2\text{-C-NH-C-NH}_2$
Metformin	$\text{CH}_3\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-NH-C-NH}_2$
Phenformin	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-C-NH-C-NH}_2$
Buformin	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH-C-NH-C-NH}_2$

Рис. 1. Хімічна будова метформіну й родинних йому речовин

Продовження на стор. 14.

# Школа ендокринологічних інновацій

Продовження. Початок на стор. 13.

захворованості та смертність у пацієнтів із ЦД (рис. 2).

### Терапевтичний потенціал

З'являється все більше даних, які демонструють ефективність препарату в терапії багатьох захворювань, зокрема раку та кардіоваскулярної патології.

Важливим є той факт, що ще Британське проспективне дослідження ЦД (United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS), яке тривало впродовж 30 років, тільки для підгрупи метформіну у хворих на ЦД 2 типу та з ожирінням показало зниження ризику інфаркту міокарда на 39% порівняно з пацієнтами на дієтотерапії; а ризик усіх серцево-судинних випадків знижувався на 30%.

Крім того, є докази, що метформін уповільнює старіння та модулює мікробіоту кишечника, що, як відомо, має велике значення для підтримки здоров'я людини.

Варіабельність глікемії – показник якості глікемічного контролю, який сприяє зниженню кардіоваскулярних подій та смерті.

### Дослідження терапевтичного потенціалу метформіну

J. Kumar та співавт. (2014) продемонстрували можливість метформіну знижувати рівень глюкози в плазмі натще та ППГ на 25% у 90% пацієнтів.

N. Rapanos та співавт. (2012) показали достовірні кращі результати в пацієнтів, які отримували метформін, у зниженні кількості нових випадків хронічної серцевої недостатності (ХСН) та виживання пацієнтів із ХСН.

S.H. Chang та співавт. (2014) провели аналіз даних Національної програми медичного страхування провінції Тайвань із 1999 по 2010 рік. Учені спостерігали за 645 710 пацієнтами з перше виявленим ЦД. У групі учасників, які приймали метформін, зазначалася низька частота фібриляції передсердь.

S. Moon та співавт. у 2017 р. встановили, що метформін захищає β-клітини від апоптозу в умовах глюкотоксичності внаслідок втручання в синтез реактивних метаболітів кисню, а також інгібування CD36, від яких залежить опосередкований приплив вільних жирних кислот.

Серед інших ефектів метформіну: покращення функції ендотелію, вплив на гомеостаз та профіль ліпідів плазми, зниження оксидативного стресу, глікозилювання білків, збільшення фібринолітичної активності плазми, що лежать в основі стратегії антиатеросклеротичної терапії. У рутинній клінічній практиці ендокринологи починають підбір цукрознижувальної терапії з контролю глікемії натще – лікування дає можливість добре контролювати рівень HbA<sub>1c</sub> при показниках вище 8,4%. Метформін, як препарат першої лінії, повністю відповідає цим вимогам та призначається для прийому передусім увечері.

Проте важливо розширити глікемічний контроль на всі показники впродовж доби, і в цьому плані перевага за пролонгованою формою метформіну (Глюкофаж XR), яку створено на основі нової технології дифузної системи GelShield Diffusion System – вона забезпечує довготривале та рівномірне вивільнення препарату, зменшення гастроінтестинальних побічних ефектів. Після перорального прийому таблетки пролонгованої дії всмоктування метформіну загальмовано, якщо порівняти з таблеткою зі звичайним вивільненням. Так, час його досягнення максимальної концентрації (T<sub>C<sub>max</sub></sub>) у першому випадку становить 7 год проти 2,5 год для таблетки зі звичайним вивільненням. Після одноразового прийому всередину 2000 мг метформіну у формі таблеток пролонгованої дії площа під кривою «концентрація/час» (AUC) аналогічна тій, що спостерігається після прийому 1000 мг метформіну у формі

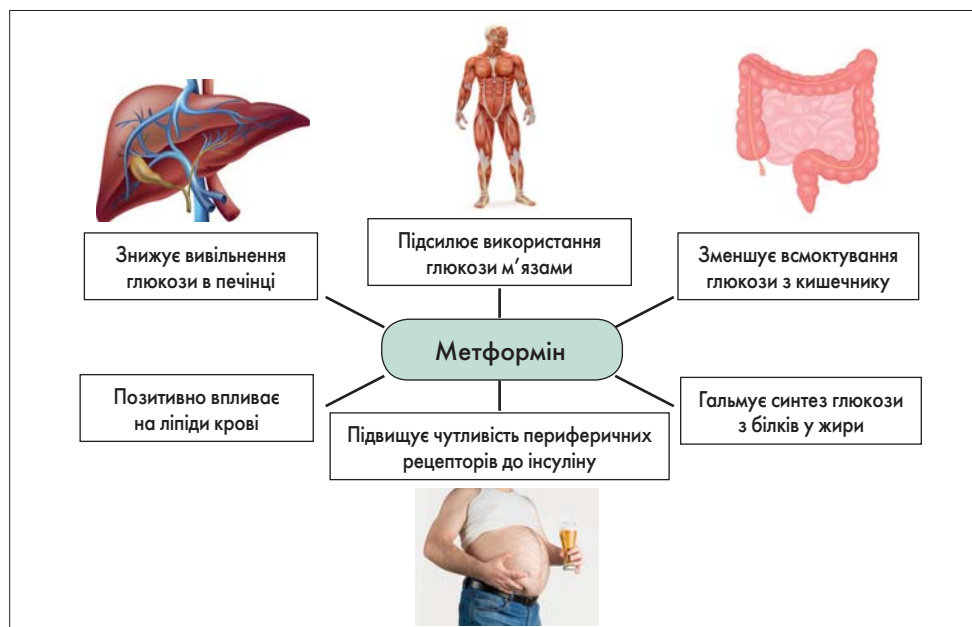


Рис. 2. Механізм дії метформіну

таблеток зі звичайним вивільненням двічі на добу. Коливання максимальної концентрації метформіну (C<sub>max</sub>) і AUC в окремих пацієнтів у разі прийому метформіну у формі таблеток пролонгованої дії порівнянна з показниками на тлі прийому таблеток зі звичайним профілем вивільнення. Всмоктування метформіну з таблеток пролонгованої дії вивільнення не змінюється від прийому їжі.

### Спосіб застосування та дози

Препарат Глюкофаж XR пролонгованої дії призначають всередину. Таблетки ковтають, не розжовуючи, під час вечері (1 раз у день) або сніданку та ввечері (двічі на день). Таблетки треба приймати тільки під час їжі.

Доза препарату визначається шляхом титрування від мінімальної до ефективної лікувальної (максимальної) протягом 10-15 днів залежно від цільових значень глікемії. Можливе проведення як монотерапії, так і комбінованої терапії з іншими цукрознижувальними лікарськими засобами.

Звичайна початкова доза Глюкофаж XR 500 мг: 1 таблетка 1 раз на день під час

вечері. При переході з метформіну зі звичайним вивільненням активного компонента на препарат Глюкофаж XR початкова доза таблетки пролонгованої дії має дорівнювати добовій дозі метформіну зі звичайним вивільненням активного компонента. Максимальна добова доза пролонгованої дії становить 2000 мг 1 раз на день під час вечері.

Указана форма препарату подовженої дії призначена для подолання таких побічних дій, як розлади функції шлунково-кишкового тракту, спрощення схеми прийому препарату для осіб похилого віку, для підвищення комплаєнсу і збереження ефективності проведеного лікування. Препарат Глюкофаж XR з успіхом застосовується в Європі і включений в якості стартової терапії в клінічні рекомендації низки європейських країн. Препарат пройшов випробування в міжнародних багатоцентрових дослідженнях і довів свою ефективність і безпеку.

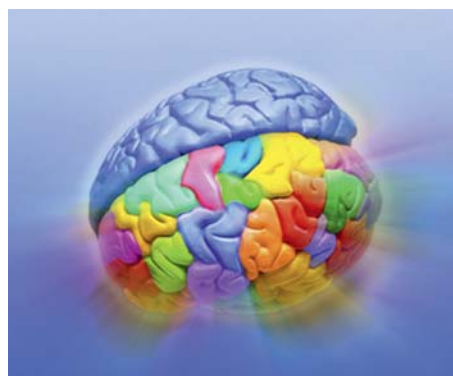
Підготувала **Юлія Золотухіна**  
UA-GLUC-PUB-052020-036



## ДАЙДЖЕСТ

## НОВИНИ МЕДИЦИНИ

### Когнітивна функція в дітей з ідіопатичним субклінічним гіпотиреозом: результати дворічної терапії левотироксином



Віддалені наслідки легкого субклінічного гіпотиреозу (СГТ) в дітей дотепер невідомі, а тому необхідність у додатковому призначенні левотироксину залишається спірною. Автори роботи провели дворічне проспективне дослідження «випадок-контроль» для оцінки впливу терапії левотироксином на нейрокогнітивні наслідки в дітей із СГТ.

У дослідження були включені 34 дитини віком 9,1±2,6 року з тривалим ідіопатичним помірним СГТ і 34 здорові особи контрольної групи. Двадцять дітей із СГТ протягом 2 років отримували левотироксин (група А), у той час як 14 дітей відмовилися від лікування і були повторно обстежені через 2 роки спостереження (група В). Інтелектуальний коефіцієнт (IQ) і специфічні домени когнітивних функцій оцінювалися в усіх дітей перед початком дослідження та після 2 років терапії (група А) або спостереження (група В).

У результаті в дітей із СГТ вихідні показники IQ були нормальними і порівняними з такими в учасників контрольної групи (FS 100,4±11,3 проти 101,8±14,2; V 99,7±13,7 проти 98,3±14,9 і P 101,2±10,4 проти 105±10,4 відповідно). У групі А лікування левотироксином асоціювалося з нормалізацією тиреотропного гормону (ТТГ) (початково 6,3±1,0 мМО/л проти 2,8±1,4 мМО/л через 2 роки лікування; p<0,0001). Однак призначення левотироксину не було пов'язано зі зміною показників IQ (FS 104,4±13,8 проти 102,7±11,0; V 101,8±14,9 проти 102,3±11,9; P 106,5±13,9 проти 102,7±10,7). Також не було отримано статистично значущих змін у показниках IQ через 2 роки лікування в групі А, якщо порівняти з групою В, через 2 роки спостереження.

Автори дійшли висновку, що в дітей при нелікованому персистуючому СГТ нейрокогнітивні функції не порушуються, а також не спостерігається їх динаміка на тлі дворічного прийому левотироксину.

Donatella Capalbo, Sara Alfano, Miriam Polizzi, Raffaella Di Mase, Nicola Improda, Andrea Esposito, Carmela Bravaccio, Mariacarla Salerno, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2020 January 31.

### Кількість і тип жиру в раціоні, постпрандіальна глікемія та потреба в інсуліні при цукровому діабеті 1 типу: рандомізоване дослідження



Американська діабетична асоціація рекомендує хворим на цукровий діабет (ЦД) 1 типу коригувати прандіальний інсулін з урахуванням жирів у раціоні; проте оптимальні поправки невідомі. Цілі цього дослідження полягали у визначенні взаємозв'язку між кількістю і типом харчових жирів і глікемією та оптимального коригування інсуліну для харчових жирів.

Дорослі пацієнти з ЦД 1 типу, які використовують інсулінову помпу, відвідували дослідницький центр 9-12 разів. Під час перших 6 візитів учасники брали їжу, що

містила 45 г вуглеводів із 0 г, 20 г, 40 г або 60 г жиру і насичених, мононенасичених або поліненасичених жирів. Розрахунок дози інсуліну відбувався з огляду на індивідуальний вуглеводний коефіцієнт, інсулін вводився болюсом «подвійної хвили» 50/50% протягом 2 годин. При наступних візитах учасники брали їжу з вмістом 20-60 г жиру. Доза інсуліну розраховувалася за допомогою моделі прогностичного болюса, до двох разів за прийом їжі, до досягнення глікемічного контролю. При однаковій дозі інсуліну збільшення кількості жиру призводило до значущого дозозалежного зменшення площі під фармакокінетичною кривою для глюкози (iAUC<sub>glucose</sub>) в ранньому (0-2 год; p=0,008) і збільшення iAUC<sub>glucose</sub> в пізньому постпрандіальному періоді (2-5 год; p=0,004). Тип жиру не мав суттєвого значення для 5-годинної площі під кривою. Для досягнення глікемічного контролю учасникам у середньому був потрібен двоххвильовий болюс інсуліну: для 20 г жиру + 6% інсуліну, 74/26% протягом 73 хв; для 40 г жиру + 6% інсуліну, 63/37% протягом 75 хв і для 60 г жиру + 21% інсуліну, 49/51% протягом 105 хвилин.

На думку авторів, ця робота забезпечує алгоритм дій для прийняття рішень стосовно дози прандіального інсуліну в пацієнтів із ЦД 1 типу при вживанні жирної їжі.

Bell K.J., Fio C.Z., Twigg S., Duke S.A., Fulcher G., Alexander K., McGill M., Wong J., Brand-Miller J., Steil G.M., Diabetes Care. 2020 Jan;43(1):59-66. doi: 10.2337/dc19-0687. Epub 2019 Aug 27.

# Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика  
ЦД 2 типу



## Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові<sup>1, 2</sup>
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)<sup>3, 4</sup>
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності<sup>5</sup>
- Низький ризик розвитку диспепсії<sup>4, 6</sup>
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%<sup>7</sup>



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

**Діюча речовина:** metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

**Р. п.** МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

1. Garber Aj. et al. Am J Med 1997;103(6):6491-7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515-29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393-403.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8  
Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | [www.acino.ua](http://www.acino.ua)

**MERCK**  **acino**