

Прогностичний вплив метформіну в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і гострою серцевою недостатністю: аналіз реєстрів EAHFE та RICA

Протягом останньої декади показники поширеності та захворюваності на цукровий діабет (ЦД) і серцеву недостатність (СН) значно зросли. ЦД 2 типу вважається незалежним фактором ризику СН і незадовільного її прогнозу. В пацієнтів, госпіталізованих з приводу СН, наявність ЦД асоціюється із тривалішим стаціонарним лікуванням, високою часткою повторних госпіталізацій та вищим відсотком коморбідних станів. Дані іспанського Національного реєстру пацієнтів із СН (RICA) свідчать, що хворим із ЦД 2 типу притаманні частіші повторні госпіталізації щодо СН і вищі довгострокові показники смертності порівняно з особами без ЦД, хоча внутрішньолікарняна смертність для цих двох популяцій є однаковою.

Запроваджене останніми роками нейрогормональне лікування покращило прогноз пацієнтів із СН. Дві групи гіпоглікемічних препаратів (інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (ІНГКТ-2) та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 – арГПП-1) продемонстрували кардіоваскулярні переваги для хворих із ЦД 2 типу та без нього. Згідно з останньою редакцією європейських рекомендацій з лікування ЦД, надано пораду застосовувати ці групи препаратів для стартового лікування пацієнтів із високим або дуже високим кардіоваскулярним ризиком незалежно від використання метформіну.

Метформін є класичним препаратом для лікування ЦД 2 типу. З огляду на те що цей препарат зменшує макроваскулярні ускладнення, в рекомендаціях надано пораду обирати його як першу лінію терапії для більшості пацієнтів. Метою цього дослідження стало з'ясування впливу метформіну на прогноз хворих із ЦД і гострою СН (ГСН) через 1 рік спостереження.

Це проспективне обсерваційне когортне дослідження містило дані пацієнтів, включених до двох основних іспанських реєстрів: RICA та реєстр епідеміології ГСН у відділеннях невідкладної терапії (EAHFE).

Популяцію дослідження склали пацієнти із цих двох реєстрів із зазначеним у медичній документації діагнозом ЦД 2 типу, які приймали гіпоглікемічні препарати, або особи, глікований гемоглобін (HbA_{1c}) яких на момент госпіталізації перевищував 6,5%. За хворими спостерігали впродовж 12 місяців після виписки з лікарні щодо попереднього епізоду ГСН.

Результати

Із 10 122 пацієнтів, включених до бази даних, ЦД 2 типу спостерігався в 4403 осіб (43,5%). Цих хворих було розподілено на групи, які отримували метформін і не отримували його на момент виписки після первинного епізоду декомпенсації (рис. 1).

У таблиці 1 описано характеристики групи пацієнтів із ЦД 2 типу та обох підгруп (осіб, які приймали та не приймали метформін). 1453 хворих, яким було призначено метформін при виписці, склали 33% усіх пацієнтів із ЦД 2 типу. Загалом ці пацієнти були молодшими за віком (77 проти 79 років; $p < 0,001$), мали меншу кількість коморбідних станів і поширеність ішемічної хвороби серця (29% проти 34%; $p < 0,011$) та хронічної хвороби нирок (24% проти 50%; $p < 0,01$). У групі

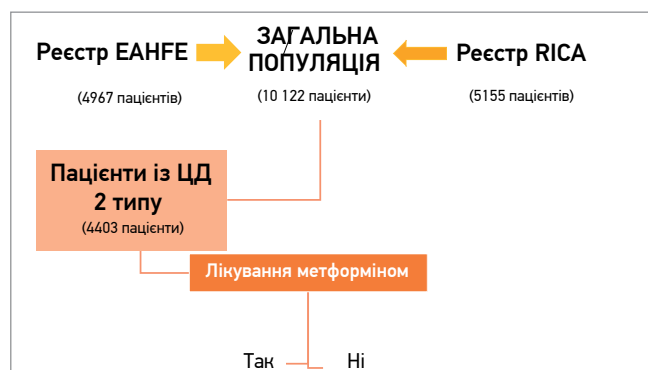


Рис. 1. Популяція дослідження

Таблиця 1. Основні характеристики пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримували метформін і не отримували його

	Пацієнти із ЦД 2 типу	Пацієнти із ЦД 2 типу, які не отримували метформіну	Пацієнти із ЦД 2 типу, які отримували метформін	p
	n=4403	n=2950	n=1453	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Реєстр				
EAHFE	2019 (45,9)	1408 (69,7)	611 (30,3)	<0,001
RICA	2384 (54,1)	1542 (64,6)	842 (35,3)	
Демографічні дані				
Вік	79,26±8,99	79,87±8,88	77,85±9,17	<0,001
Чоловіча стать	2087 (47,4)	1395 (47,3)	692 (47,7)	0,825
Жіноча стать	2314 (52,6)	1554 (52,7)	760 (52,3)	
Коморбідні стани				
Артеріальна гіпертензія	4034 (91,6)	2710 (91,9)	1324 (91,1)	0,403
Дисліпідемія	2776 (63)	1825 (61,9)	951 (65,5)	0,02
Ішемічна хвороба серця	1425 (32,4)	1003 (34)	422 (29)	<0,001
Хронічна хвороба нирок	1834 (41,7)	1479 (50,1)	355 (24,4)	<0,001
Цереброваскулярні захворювання	614 (13,9)	408 (13,8)	206 (14,2)	0,755
Фібриляція передсердь	2164 (49,1)	1467 (49,7)	697 (48)	0,272
Артеріопатії	594 (13,5)	417 (14,1)	177 (12,2)	0,076
Клапанні вади	350 (20)	221 (14,3)	129 (15,3)	0,514
ХОЗЛ	1015 (23,1)	691 (23,4)	324 (22,3)	0,411
Деменція	288 (6,5)	205 (6,9)	83 (5,7)	0,12
Активні новоутворення	548 (12,5)	378 (12,8)	170 (11,7)	0,294
Цироз печінки	75 (1,7)	58 (2)	17 (1,2)	0,055
Початковий стан				
Функціональний клас за NYHA				
NYHA I	579 (13,2)	346 (11,7)	233 (16)	<0,001
NYHA II	2355 (53,5)	1557 (52,8)	798 (54,9)	<0,001
NYHA III	1382 (31,4)	991 (33,6)	391 (26,9)	<0,001
NYHA IV	87 (2)	56 (1,9)	31 (2,1)	<0,001
NYHA III-IV	1469 (33,4)	1047 (35,5)	422 (29)	<0,001
Індекс Бартела				
	81,29±22,6	79,61±23,3	84,84±0,5	<0,001
Спостереження				
Смертність	1282 (29,1)	962 (32,6)	320 (22)	<0,001

Примітка: ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

метформіну також спостерігалася менша відсоткова частка III-IV функціонального класу СН за NYHA (New York Heart Association) (35% проти 29%; $p < 0,001$) і вища оцінка за індексом Бартела (84 проти 79; $p < 0,01$). Пацієнти, які застосовували метформін, частіше отримували інші оральні глюкозознижувальні засоби, рідше – інсулін.

Через 12 місяців спостереження було встановлено, що в пацієнтів, яким під час виписки було призначено метформін, спостерігалася достовірно нижча смертність (22% проти

Таблиця 2. Одно- та багатофакторний регресійний аналіз впливу різних чинників на смертність через 1 рік спостереження

Параметр	Однофакторний аналіз		Багатофакторний аналіз	
	ВР (95% ДІ)	p	ВР (95% ДІ)	p
Вживання метформіну	0,811 (0,704-0,934)	<0,001	0,814 (0,712-0,930)	<0,01
Вік	1,025 (1,018-1,033)	<0,001	1,026 (1,018-1,033)	<0,001
Дисліпідемія	0,949 (0,840-1,073)	0,404		ВН
Ішемічна хвороба серця	1,172 (1,029-1,334)	0,017	1,155 (1,020-1,307)	0,023
Хронічна хвороба нирок	1,372 (1,219-1,545)	<0,001	1,360 (1,210-1,529)	<0,001
III-IV функціональний клас СН за NYHA	1,267 (1,127-1,424)	<0,001	1,280 (1,139-1,438)	<0,001
Індекс Бартела	0,988 (0,986-0,990)	<0,001	0,988 (0,986-0,990)	<0,001
Вживання ліків				
Петльові діуретики	1,218 (1,066-1,391)	0,005	1,231 (1,081-1,403)	<0,01
ІАПФ	0,832 (0,729-0,950)	0,007	0,839 (0,736-0,956)	<0,01
БРА	0,761 (0,662-0,875)	<0,001	0,766 (0,668-0,878)	<0,001
В-блокатори	0,824 (0,731-0,929)	0,002	0,822 (0,731-0,925)	<0,01
Дигоксин	1,146 (0,962-1,365)	0,126		н/д
Нітрати	1,172 (1,017-1,350)	0,028	1,183 (1,030-1,358)	<0,05
Гідралазин	0,943 (0,633-1,406)	0,774		н/д
Антитромбоцитарні препарати	1,039 (0,913-1,183)	0,558		н/д
Прямі антикоагулянти	0,909 (0,753-1,097)	0,321		н/д
Статини	0,917 (0,807-1,043)	0,186		н/д
Пероральні глюкозознижувальні препарати	1,048 (0,918-1,196)	0,487		н/д
Інсулін	1,066 (0,908-1,251)	0,443		н/д
Препарати сульфонілсечовини	0,802 (0,634-1,016)	0,067		н/д
Інгібітори дипептидилпептидази-4	1,036 (0,852-1,260)	0,724		н/д
ІНГКТ-2	0,718 (0,384-1,333)	0,300		н/д

Примітки: н/д – відмінність недостовірна.

32% у групі осіб, які не отримували метформіну; $p < 0,001$). Як можна побачити на рисунку 2, метформін чинить свій протекторний вплив у більшості підгруп, окрім осіб, які приймали ІНГКТ-2 або препарати сульфонілсечовини чи мали анамнез артеріальної гіпертензії.

Для оцінки смертності через 1 рік спостереження було проведено однофакторний та багатофакторний аналізи (табл. 2). Пацієнти, в яких через 1 рік спостереження спостерігалася вища смертність, були старшими (відносний ризик (ВР) 1,025;

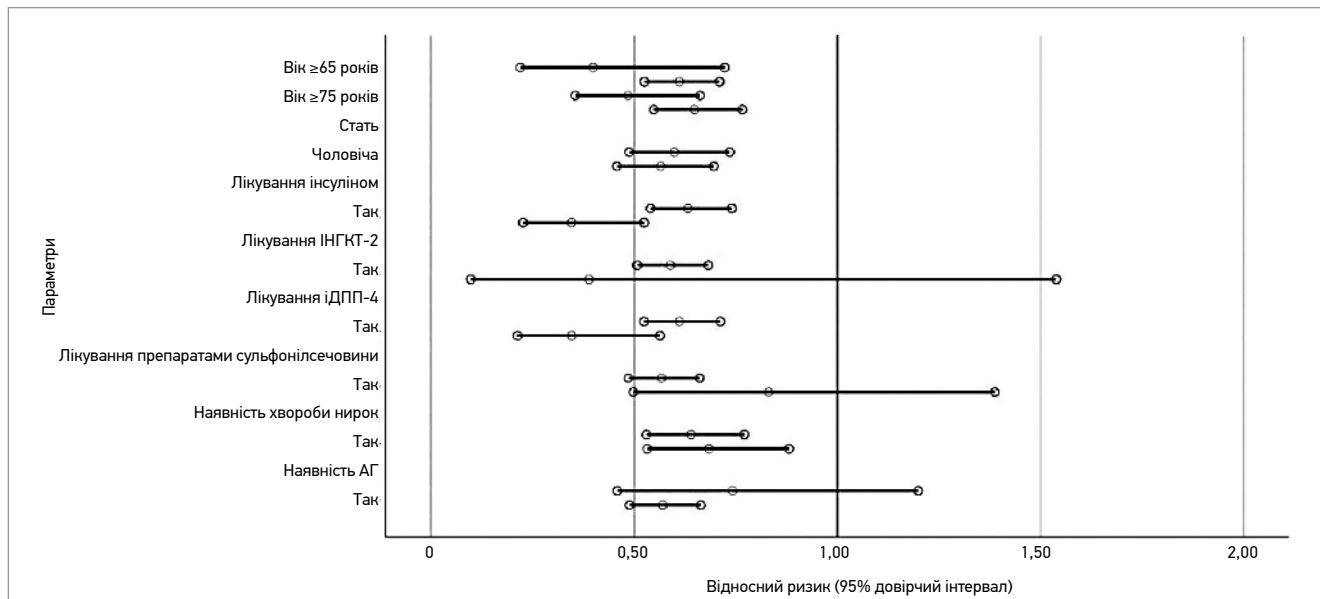


Рис. 2. Протекторний вплив метформіну в різних підгрупах пацієнтів

Примітки: іДПП – інгібітори дипептидилпептидази-4; АГ – артеріальна гіпертензія.

95% довірчий інтервал (ДІ) 1,018-1,033; $p < 0,001$), частіше мали супутню ішемічну хворобу серця (ВР 1,155; 95% ДІ 1,020-1,307; $p = 0,023$) та хронічну хворобу нирок (ВР 1,360; 95% ДІ 1,210-1,529; $p < 0,001$), а також III-IV функціональний клас СН за NYHA (ВР 1,280; 95% ДІ 1,139-1,438; $p < 0,001$). За даними аналізу, протекторним фактором було лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) (ВР 0,839; 95% ДІ 0,736-0,956; $p < 0,01$), блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) (ВР 0,766; 95% ДІ 0,668-0,878; $p < 0,001$), β -блокаторами (ВР 0,822; 95% ДІ 0,731-0,925; $p < 0,01$) та метформіном (ВР 0,814; 95% ДІ 0,712-0,930).

Через 1 рік спостереження в пацієнтів, які отримували метформін, спостерігалася достовірно менша смертність (ВР 0,814; 95% ДІ 0,712-0,930; $p < 0,01$) незалежно від решти показників (рис. 3).

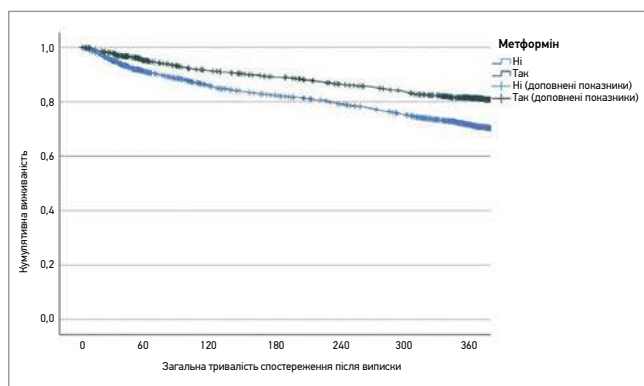


Рис. 3. Відмінності в показниках смертності від усіх причин через 1 рік спостереження в пацієнтів із ЦД 2 типу та СН залежно від прийому метформіну

Обговорення

Насамперед слід зауважити, що під час виписки метформін призначили лише третині пацієнтів із ЦД, тобто набагато меншій кількості, ніж очікувалося (відповідно до клінічних рекомендацій). Хворі реєстрів EAHFE та RICA лікуються у відділеннях невідкладної терапії або в загальнотерапевтичних палатах; цій популяції притаманний більш геріатричний профіль, ніж популяції, яку зазвичай включають до рандомізованих клінічних досліджень; саме тому вони старші та мають більшу кількість коморбідних станів. Імовірно, такі популяційні відмінності є причиною виявленої авторами низької частки призначення метформіну. В інших популяційних дослідженнях також було зафіксовано недостатнє використання таких препаратів, як метформін, арГПП-1 та ІНГКТ-2. Імовірно, це пояснюється високою часткою осіб літнього віку в іспанській популяції загалом, що може обмежувати застосування певних препаратів.

Окрім того, недостатнє застосування метформіну може пояснюватися незадовільним дотриманням рекомендацій для клінічної практики чи страхом побічних ефектів. Цей препарат протипоказаний при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м²; рекомендовано також утриматися від його призначення в тяжких хворих із ризиком гострої ниркової недостатності чи метаболічного ацидозу. Страх розвитку побічних ефектів, зокрема лактоацидозу, є основною причиною тенденції відмови від метформіну в госпіталізованих пацієнтах незалежно від їхньої клінічної ситуації, хоча наукова доказова база щодо цього питання протягом останніх років значно спрогресувала. В минулому застосування метформіну в пацієнтів із декомпенсованою або тяжкою СН (NYHA III-IV) не рекомендувалося, однак пізніші реєстри й обсерваційні дослідження показали, що ризик декомпенсації або прогресування СН не залежить від прийому метформіну. В останніх клінічних рекомендаціях із лікування ЦД стверджується, що метформін не лише є безпечним у всіх фазах СН при збереженій або помірно зниженій функції нирок (ШКФ > 30 мл/хв/1,73 м²), а й асоціюється з нижчими показниками смертності чи госпіталізації щодо СН порівняно з інсуліном та препаратами сульфонілсечовини. Також у нових керівних настановах заперечується ризик асоційованого з метформіном лактоацидозу.

Для метформіну продемонстровано здатність зменшувати ймовірність серцево-судинних ускладнень в осіб із ЦД, а також у перші 10 років після встановлення діагнозу зменшувати загальну та кардіоваскулярну смертність на 30%, ймовірність гострого інфаркту міокарда на 39%, а ймовірність цереброваскулярних подій – на 41%. Однак станом на зараз не було проведено рандомізованих контрольованих досліджень, які б оцінювали кардіоваскулярні ефекти метформіну. Після ключових досліджень арГПП-1 та ІНГКТ-2 ці препарати було включено до рекомендацій з лікування ЦД як препарати вибору при ЦД і дуже високому кардіоваскулярному ризику. В деяких випадках арГПП-1 та ІНГКТ-2 навіть рекомендують як стартове лікування. Однак при проведенні цих ключових досліджень більшість пацієнтів водночас отримували і метформін, ефекти якого вплинули на загальний результат.

Невдовзі очікуються результати субдослідження The DANish RCT with the Met-HeFT, присвяченого оцінці ефективності та безпеки метформіну в пацієнтів із хронічною СН, у т. ч. ризику лактоацидозу. Але і наявна наразі наукова доказова база дозволяє рекомендувати метформін пацієнтам із ЦД і СН. Отримані авторами результати підсилюють цю рекомендацію, оскільки було виявлено, що лікування метформіном зменшує смертність осіб із ЦД 2 типу та СН через 1 рік спостереження незалежно від інших факторів. На думку авторів дослідження, призначення метформіну цій групі пацієнтів має залишатися наріжним каменем лікування; натомість відмови від метформіну через страх потенційних побічних ефектів слід уникати.

В цьому дослідженні частка пацієнтів, які отримували арГПП-1 та ІНГКТ-2, є дуже низькою. Це обумовлено тим, що включення хворих до дослідження завершилося в 2018 р., коли використання цих груп засобів ще не було поширеним. ІНГКТ-2 приймали лише 40 пацієнтів із 1453 осіб, які отримували метформін, тому, найімовірніше, застосування препаратів цієї групи не вплинуло на загальний результат. Цікавим напрямом подальших досліджень є проведення аналогічного аналізу реєстрів EAHFE та RICA після 2018 р. в умовах збільшення кількості пацієнтів, які отримують арГПП-1 та ІНГКТ-2.

Це дослідження має деякі обмеження. По-перше, це ретроспективний аналіз, тому результати лише демонструють кореляцію і не можуть однозначно підтверджувати причинно-наслідковий зв'язок, а лише стають підґрунтям для формулювання гіпотез. По-друге, на результати могло вплинути те, що центри приєднувалися до випробування добровільно, тому спостерігалася певна селекція пацієнтів. Третє обмеження

пов'язано зі значними відмінностями між структурою та менеджментом центрів-учасників. По-четверте, діагноз СН установлювався на основі клінічних критеріїв. Хоча в більшості випадків його підтверджували за допомогою визначення натрійуретичних пептидів або ехокардіографії, можливі діагностичні помилки. По-п'яте, розподіл пацієнтів на групи призначення або непризначення метформіну проводився винятково на момент виписки, надалі цей аспект не монітувався, тому, ймовірно, є пацієнти, які перейшли з однієї групи до іншої. Слід також зауважити, що в дослідженні не враховувалася загальна ослабленість пацієнтів і не проводилася оцінка репрезентативності вибірки. Однак, оскільки популяцію дослідження склали пацієнти двох основних багаточентрових реєстрів Іспанії, можна допустити, що вибірка є репрезентативною й отримані дані можна екстраполювати на все населення країни.

Отже, у включених до цього дослідження пацієнтів із ЦД і СН, які отримували лікування метформіном, через 1 рік спостереження спостерігалася нижча смертність, тому призначення метформіну хворим цього профілю має залишатися фундаментальною складовою лікування.

Povar-Echeverría M., Méndez-Bailón M., Martín-Sánchez F.J., Montero-Pérez-Barquero M., Trullàs J.C., Miró O. Prognostic impact of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and acute heart failure: Combined analysis of the EAHFE and RICA registries. Revista Clínica Española (English Edition) 2023; 223 (9): 542-551. doi: 10.1016/j.rceng.2023.09.007.

Підготувала Лариса Стрільчук

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ^{1,2}

- Зменшує продукцію глюкози печінкою³
- Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику³
- Покращує утилізацію глюкози тканинами³
- Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів³
- Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози³



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформін гідрохлорид 500 мг або 850 мг або 1000 мг. Лактоса форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Глікозімімічні препарати за винятком інсуліну. Біогеніди. Метформін. Код АТХ А10B A02.

Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глюконеолізу;
 - 2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращення захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
 - 3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.
- Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глюконеогенез та глюконеолізу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT). Метформін належить до групи біогенідів, що володіють антигіперліпімічним активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукцію інсуліну, тому не сприяє гіпоглікемії. Метформін чинить сповільнюючу дію на обмін жирів, а саме - його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.
- Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтої та фізичного навантаження. Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.
- Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтої та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла; - як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків. Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтої.
- Спосіб застосування та дози: Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ > 30 мл/хв). Монотерапія та комбінація з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами: Початкова доза становить 1 таблетку вкритої плівковою оболонкою 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, яку слід приймати під час або після їди. Через 10-15 днів дозу слід відкоригувати залежно від показників рівня цукру в крові. Поступове підвищення дози позитивно впливає на переносимість препарату травним трактом. Пацієнтам, які застосовують високі дози метформіну гідрохлориду (2 або 3 на добу) можна замінити застосування 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 500мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкритую плівковою оболонкою Сіофор® 1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3г, розподілена на 3 прийоми. Комбінація з інсуліном: Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазначай початкова доза становить 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результату вимірювання рівня глюкози у крові. Діти: Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном. Препарат Сіофор® можна застосовувати дітям віком від 10 років. Зазначай початкова добова доза становить 500мг або 850мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 днів дозу слід відкоригувати на основі даних про вміст глюкози в крові. Поступове підвищення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.
- Протипоказання. Підвищена чутливість до дієтичного речовини або до будь-якої її дієтичної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетозацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжкі інфекційні захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоглікемію, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, діабетична недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.
- Ліфінні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювотиння, діарея, біль у животі, втрата апетиту. Ці симптоми найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків зникають самостійно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми застосовувати під час або після їди. Поодинокі збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.
- Виробник: Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-ФонХайден ГмбХ, Мислєвазодження виробника та його адреса місця проживання діяльності. Гейкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 - Берлін-Хемі АГ, Мислєвазодження виробника та його адреса місця проживання діяльності. Гейкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.
- Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів Сіофор® 500 та Сіофор® 850, за твердженням Наказом МСЗ України №2290 від 07.10.2020, Сіофор® 1000, за твердженням Наказом МСЗ України №2779 від 02.12.2020, зі змінами, за твердженням Наказом МСЗ України №1482 від 15.08.2023. Р.Л. №UA/3734/01/03, Р.Л. №UA/3734/01/02, Р.Л. №UA/3734/01/01.

1. Adaptovano Z. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi. Diabetologia (2017) 60:1586-1593.
2. Adaptovano Z. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2020. Diabetes Care 2020, 43 (Suppl. 1), S98-S110.
3. Інструкція для медичного застосування препаратів Сіофор® 500, Сіофор® 850, Сіофор® 1000.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

UA_Sio_02_2023_V1_Print. Затверджено до друку: 20.11.2023

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388

BERLIN-CHEMIE
MENARINI