

МЕТФОРМІН: КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольук

Метформіну гідрохлорид із класу бігуанідів – це найпопулярніший пероральний глюкозознижувальний засіб (ГЗЗ) у більшості країн світу, що має статус основної терапії в осіб із нещодавно діагностованим діабетом 2 типу. Така репутація зумовлена низкою переваг: ефективною глюкозознижувальною дією, низькою вартістю, нейтральністю щодо маси тіла, добрим загальним профілем безпеки (відсутність ризику гіпоглікемії) та доказами помірної кардіопротекції. Метформін, похідне гуанідину, екстрагований із рослини *Galega officinalis*. Уперше синтезований у 1922 р., але в клінічній практиці застосовується лише з 1957 р. після досліджень Жана Стерна. При діабеті 2 типу ефективність препарату доведена як у режимі монотерапії, так і в комбінації з іншими ГЗЗ. Інтерес до цієї молекули не зменшується навіть через 66 років після включення до фармакопеї діабету. Точний механізм дії метформіну залишається суперечливим дотепер. Основну роль відіграє зниження утворення глюкози в печінці, проте нещодавні дослідження вказують, що препарат може стимулювати вивільнення інкретинових гормонів у кишківнику.

ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ТЕРАПІЇ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ

Більшість міжнародних настанов віддають перевагу метформіну як початковій терапії для осіб, які не досягають цільових рівнів глікемії під впливом дієти та модифікації способу життя. Нині його застосування настільки поширене, що практично всі програми розроблення ліків від діабету включають низку досліджень, які передбачають додавання досліджуваної сполуки до базової терапії метформіном.

Ефективність препарату добре ілюструє дослідження Multicenter Metformin Study за участю 289 пацієнтів з ожирінням і неконтрольованим дієтою діабетом, які отримували плацебо або метформін із примусовим титруванням із 850 мг на добу до 850 мг тричі на день, якщо рівень глікемії натще перевищував 7,8 ммоль/л. Через 29 тижнів лікування в групі метформіну виявлено значне зниження середніх рівнів глікемії натще (10,6 проти 13,7 ммоль/л у групі плацебо, $p < 0,001$). Порівняно з початковими показниками рівень глікемії натще в групі метформіну знизився на 2,9 ммоль/л, а в групі плацебо збільшився на 0,3 ммоль/л; середній рівень HbA_{1c} знизився від 8,4 до 7,1% у групі метформіну

та збільшився від 8,2 до 8,6% у групі плацебо ($p < 0,001$). Ефективність препарату є дозозалежною. Дослідження фармакодинамічних ефектів різних схем дозування метформіну в 451 пацієнта з діабетом 2 типу вказує, що мінімально ефективна доза становить 500 мг на добу, а максимальна ефективність досягається за використання добової дози 2000 мг. У деяких випадках можуть бути корисні вищі добові дози – 2500 мг, але суттєвих відмінностей у рівнях глікемії натще та HbA_{1c} порівняно з добовою дозою 2000 мг не виявлено. У дозі 500 мг метформін знижував скореговане на плацебо середнє значення глікемії натще на 1,1 ммоль/л, рівень HbA_{1c} – на 0,9%; у дозі 2000 мг указані зниження становили 4,3 ммоль/л та 2,0% відповідно ($p < 0,01$). Обидва дослідження продемонстрували добру переносимість препарату з переважанням легких шлунково-кишкових побічних ефектів і відсутність ризику гіпоглікемії.

Дослідження з періодами спостереження 3-6 місяців продемонстрували середнє зниження HbA_{1c} на 1-1,5%. Прямі порівняння вказують, що глюкозознижувальний ефект метформіну еквівалентний із похідними сульфонілсечовини, тiazолідиндіонами, агоністами рецептора глюкагоноподібного пептиду-1

(арГПП-1), але потужніший, ніж в інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4).

Тривале рандомізоване подвійно сліпе контрольоване клінічне дослідження ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) порівнювало тривалість ефективного контролю глікемії під впливом трьох варіантів початкової терапії в пацієнтів із нещодавно діагнованим діабетом 2 типу. Через 5 років виникнення «глікемічної недостатності» монотерапії (рівень глікемії натще >10 ммоль/л) було мінімальним у групі розиглітазону (15% учасників), проміжним у групі метформіну (21%) і максимальним у групі глібенкламід (34%). Схожі результати отримано при використанні альтернативного визначення глікемічної недостатності (рівень глікемії $>7,8$ ммоль/л). Застосування метформіну асоціювалося з відносним зниженням ризику неефективності монотерапії на 46% порівняно з глібенкламідом ($p<0,001$). Час, коли середній HbA_{1c} підтримувався на рівні $<7\%$ у групах розиглітазону, метформіну та глібенкламід, становив 57, 45 і 33 місяці відповідно. Це епохальне дослідження підтвердило прогресивний характер діабету 2 типу, що вперше встановлено в дослідженні UKPDS (UK Prospective Diabetes Study). Варто зауважити, що метформін має кращий вплив на прогресування діабету, ніж стимулятори секреції інсуліну.

ЗАСТОСУВАННЯ У СКЛАДІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ

Ефективність метформіну перевірена в різних комбінованих схемах лікування. На сьогодні інтенсифікація терапії є правилом лікування діабету 2 типу, що зумовлено прогресивним зниженням секреторної здатності β -клітин за тривалої хвороби. Завдяки унікальному механізму дії та відсутності ризику гіпоглікемії препарат добре поєднується з усіма іншими класами ГЗЗ. Отже, метформін найчастіше входить до складу комбінованих форм ГЗЗ із фіксованою дозою в одній таблетці. У більш ранніх дослідженнях перевірено ефективність метформіну в поєднанні з похідними сульфонілсечовини, тіазолідиндіонами й інсуліном. У міру того, як бігуанід набував популярності як терапія першої лінії, з'явилося чимало досліджень із застосуванням новіших класів ГЗЗ, які коротко розглядатимуться нижче. Проте всі дослідження були відносно короткостроковими та зосереджувалися переважно на показниках глікемічної ефективності. Більш значущі віддалені мікро- або макросудинні результати не оцінювалися.

● Метформін і похідні сульфонілсечовини

Це одна з найчастіше вживаних комбінацій. У дослідженні Multicenter Metformin Study 632 особи з неконтрольованим рівнем глікемії (двічі

виявлений рівень глікемії натще $\geq 7,8$ ммоль/л) на глібенкламіді були рандомізовані для продовження терапії глібенкламідом, перехід на метформін або додавання метформіну до похідного сульфонілсечовини. Протягом 29 тижнів кращі глікемічні результати було відзначено в групі комбінованої терапії порівняно з монотерапією глібенкламідом (середній рівень глікемії натще 10,5 проти 14,6 ммоль/л, HbA_{1c} – 7,1 проти 8,7%, обидва $p<0,001$). Ефект від переходу на монотерапію метформіном був подібним до такого за продовження прийому глібенкламід.

Схожі результати отримано в іншому багатоцентровому дослідженні за участю 372 пацієнтів із погано контрольованим діабетом 2 типу на добовій дозі метформіну 2250 мг. Додавання гліметіпіриду сприяло кращому контролю глікемії порівняно з переходом на гліметіпід або продовженням терапії метформіном. Комбіноване лікування значно ефективніше знижувало HbA_{1c} порівняно з монотерапією метформіном або гліметіпіридом ($-0,74\%$ проти $+0,07$ та $+0,27\%$ відповідно, обидва $p<0,001$).

● Метформін та інсулін

У рандомізованому клінічному дослідженні за участю 390 осіб із діабетом 2 типу додавання метформіну до інсулінотерапії в базально-болюсному режимі впродовж 16 тижнів сприяло кращому контролю глікемії порівняно з плацебо (HbA_{1c} – 6,9 проти 7,6%, $p<0,0001$; в обох групах початкові рівні HbA_{1c} становили $\approx 7,9\%$), меншому приросту маси тіла ($+0,4$ проти $+1,2$ кг, $p=0,01$) та зниженню потреби в інсуліні (63,8 проти 71,3 од./добу, $p<0,0001$).

Інше рандомізоване контрольоване дослідження оцінювало ефект комбінації інсуліну з метформіном у 96 пацієнтів із погано контрольованим діабетом 2 типу, які отримували похідні сульфонілсечовини. Учасників розподілено на чотири групи: I група отримувала інсулін NPH перед сном + глібенкламід + плацебо; II група – інсулін NPH перед сном + метформін + плацебо; III група – інсулін NPH перед сном + глібенкламід + метформін; IV група – інсулін NPH двічі на день. Через 1 рік маса тіла практично не змінилася в II групі (в середньому $+0,9$ кг), у групах I, III та IV маса тіла збільшилася на 3,9; 3,6 та 4,6 кг відповідно (всі $p<0,001$). Крім того, в групі II спостерігалось більше зниження HbA_{1c} (від 9,7 до 7,2%; в інших групах – від 9,8-10,1 до 7,5-8,0%; усі $p<0,01$). Отже, в комбінації з інсуліном метформін забезпечує кращий контроль глікемії, менший приріст маси тіла та меншу частоту гіпоглікемій. Тому метформін схвалений як ефективне доповнення до інсуліну на пізніх стадіях діабету 2 типу.

● Метформін і тіазолідиндіони

Перше дослідження комбінації метформіну з неінсуліновим ГЗЗ включало оригінальний

тіазолідиндіон – троглітазон. На початковому етапі обидва препарати забезпечували еквівалентне зниження рівнів глікемії натще. Проте основний ефект бігуаніду полягав у зниженні утворення глюкози в печінці, тоді як тіазолідиндіон переважно покращував утилізацію глюкози на периферії. Відповідно, хоча обидва препарати вважаються інсулін-сенситайзерами, їхня переважна дія відбувалася в різних органах: метформіну – в печінці, троглітазону – в скелетних м'язах. Упродовж наступних 3 місяців застосовували обидва препарати, що сприяло ще більшому зниженню рівнів глікемії як натще, так і після прийому їжі. Отже, комбінована терапія з використанням препаратів із додатковими механізмами дії забезпечує адитивний глюкозознижувальний ефект. Згодом подібні результати виявлено для комбінацій піоглітазону та розиглітазону з метформіном.

● **Метформін і представники нових класів ГЗЗ**

У більшості досліджень комбінованої терапії метформіну з іДПП-4, арГПП-1 та інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) досліджуваний препарат (або плацебо) додавали до базової терапії метформіном. Загалом зміни в рівнях HbA_{1c} підсумовують приблизний глюкозознижувальний ефект монотерапії вказаними препаратами. Відповідно, такі дослідження дають мало розуміння безпосереднього впливу метформіну, крім того, що комбінації є ефективними, добре переносяться та не створюють істотного додаткового ризику гіпоглікемії. Інші дослідження вивчали початкову комбіновану терапію, здебільшого в осіб, які раніше не отримували лікування; вони ще більше підтверджують концепцію, що поєднання двох препаратів із різними механізмами дії забезпечує більший глюкозознижувальний потенціал порівняно з монотерапією кожним із компонентів і краще досягнення цільових показників HbA_{1c} .

ПЛЕЙОТРОПНІ НЕГЛІКЕМІЧНІ ЕФЕКТИ

Нещодавній метааналіз S. Griffin і співавт. указує на користь метформіну для серцево-судинної системи, що лише частково асоціюється з покращенням глікемічного контролю. Такого висновку вперше дійшло дослідження UKPDS, у якому бігуанід асоціювався зі зменшенням частоти макросудинних ускладнень незалежно від зниження рівня глікемії, оскільки подібних ефектів не спостерігалось при лікуванні препаратами сульфонілсечовини чи інсуліном, які мали більший вплив на рівень глікемії. Ба більше, серцево-судинні переваги зберігалися під час 10-річного спостереження за когортою UKPDS. Короткострокові дослідження повідомляли про втрату

маси тіла до 4 кг після 16-29 тижнів лікування метформіном. Цей ефект може бути опосередкований порушенням усмоктування вуглеводів, посиленням використання вуглеводів у шлунково-кишковому тракті або зниженням споживання калорій через легку анорексію. У довгостроковому дослідженні UKPDS метформін виявився нейтральним щодо маси тіла на протигагу збільшенню маси тіла під впливом похідних сульфонілсечовини або інсуліну.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

● **Вплив на шлунково-кишковий тракт**

Найпоширенішими побічними ефектами метформіну є шлунково-кишкові розлади – діарея, нудота, дискомфорт у животі, пов'язані з накопиченням препарату в ентероцитах тонкої кишки. Зазвичай симптоми легкі, тимчасові та дозозалежні. Поступове титрування або зниження дози зменшує симптоми. Лише 5% людей не переносять навіть низькі дози препарату. Препарати з уповільненим вивільненням, наприклад метформін XR, значно рідше спричиняють шлунково-кишкові розлади.

● **Лактатацидоз**

Потенційно летальний побічний ефект унаслідок стимуляції анаеробного метаболізму через порушення мітохондріального дихання, що посилює утворення лактату. Виникає за умови, коли рівні препарату сягають токсичного діапазону $>5,0$ мг/л (терапевтичні рівні – $0,5$ - $2,0$ мг/л) унаслідок зниження ниркового кліренсу, наприклад у разі тяжкої хронічної хвороби нирок (ХХН) або гострого пошкодження нирок. Асоційований із метформіном лактатацидоз (MALA) трапляється вкрай рідко – 3-10 випадків на 100 тис. людино-років. До інших чинників ризику MALA відносять стани, що призводять до підвищення утворення лактату, як-от сепсис, кардіогенний шок і алкоголізм. Дослідження вказують на надзвичайно низький ризик MALA, котрий, імовірно, не відрізняється від ризику в пацієнтів, які приймають інші ГЗЗ. Циркулювальні рівні препарату залишаються в межах безпечного діапазону, доки розрахована швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) перевищує 30 мл/хв/ $1,73$ м².

На сьогодні застосування метформіну дозволено в пацієнтів із рШКФ <60 мл/хв/ $1,73$ м². У пацієнтів із рШКФ <45 мл/хв/ $1,73$ м² доцільно здійснювати індивідуальний аналіз співвідношення користь/ризик, але прийом препарату можна продовжувати з обережністю – на цьому етапі рекомендовано зменшити дозу; при рівнях рШКФ <30 мл/хв/ $1,73$ м² метформін залишається протипоказаним. В оновлених рекомендаціях Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA)

зазначено, що використання метформіну слід тимчасово припинити перед процедурами йодовмісного контрастування в пацієнтів із рШКФ у межах 30-60 мл/хв/1,73 м², у разі захворювань печінки, алкоголізму або серцевої недостатності, за внутрішньоартеріального введення контрасту. Через 48 годин слід визначити рШКФ і відновити прийом препарату за умови стабільної функції нирок.

ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ В₁₂

Потенційним побічним ефектом метформіну є порушення всмоктування вітаміну В₁₂. Рандомізоване дослідження за участю 256 пацієнтів указує на виникнення дефіциту (сироватковий рівень вітаміну В₁₂ <150 пмоль/л) протягом 52 місяців лікування в 19 осіб (9,9%) із групи метформіну та 5 осіб (2,7%) із групи плацебо. Низькі концентрації вітаміну В₁₂ (150-220 пмоль/л) виявлено в 35 осіб (18,2%) із групи метформіну та 13 осіб (7,0%) із групи плацебо. Дослідження DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study) також повідомляло про ризик зниження рівня вітаміну В₁₂ за тривалого лікування бігуанідами. Проте даних щодо того, що зміни концентрації вітаміну В₁₂ призводять до будь-яких клінічних симптомів, недостатньо. Зважаючи на потенційні незворотні неврологічні наслідки нерозпізаного дефіциту вітаміну В₁₂, запропоновано періодичне визначення рівня вітаміну В₁₂ у пацієнтів, які тривало приймають метформін, особливо за наявності анемії або периферичної нейропатії. Як альтернативу можна просто поради-ти профілактичні пероральні добавки вітаміну В₁₂.

СПОСІБ ДОЗУВАННЯ

Щоб мінімізувати побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, метформін варто приймати під час їди та починати з низької дози – 500 мг 1-2 рази на добу із щотижневим збільшенням до максимально переносимої добової дози 2000 мг (по 1000 мг двічі на день). Оскільки понад 50% ефективності препарату спостерігається вже при дозі 1000 мг, для пацієнтів, які погано толерують максимальні дози, добові дози 1000-1500 мг є цілком ефективними.

Існують різні препарати метформіну. Препарати негайного вивільнення доступні в таблетках по 500, 850 і 1000 мг. Сполука всмоктується переважно в проксимальному відділі тонкої кишки. Ця форма потребує прийому двічі-тричі на добу, що може поставити під загрозу дотримання режиму лікування. Метформін XR – це препарат пролонгованої дії, доступний у таблетках по 500, 750 і 1000 мг. Він має

подвійну полімерну матрицю, яка повільно вивільняє активний препарат. Це забезпечує повільніше всмоктування у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, а отже, можливість дозування 1 раз на добу, меншу частоту та тяжкість шлунково-кишкових побічних ефектів.

НАСТАНОВИ

Метформін рекомендований як препарат першої лінії для лікування діабету 2 типу. Рекомендація ґрунтується на доведеній ефективності, низькій вартості, доброму профілі безпеки й серцево-судинних перевагах. Американська діабетична асоціація (ADA) та Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) рекомендують метформін як початкову монотерапію для контролю рівня HbA_{1c} усім пацієнтам із діабетом 2 типу за відсутності протипоказань або продемонстрованої непереносимості. Протипоказання включають тяжку ХХН, тяжке ураження печінки, гостру нестабільну застійну серцеву недостатність, гіперперфузійні стани або гемодинамічну нестабільність, значне надуживання алкоголю чи стани, що характеризуються ацидозом. Якщо цільових рівнів HbA_{1c} не досягнуто, рекомендовано додавання ГЗЗ інших класів – іНЗКТГ-2, арГПП-1, іДПП-4, тіазолідиндіонів, похідних сульфонілсечовини або базального інсуліну залежно від індивідуальних характеристик пацієнта й особливостей коморбідності. Якщо рівень HbA_{1c} >9%, доцільно розпочати подвійну комбіновану терапію, тобто метформін у поєднанні з одним із представників цих класів, насамперед іНЗКТГ-2 або арГПП-1. Подібні рекомендації дають Національний інститут здоров'я та вдосконалення клінічної практики Великої Британії (NICE), Міжнародна діабетична федерація (IDF) й Американська колегія лікарів (ACP).

ВИСНОВКИ

1. Метформін – ефективний глюкозознижувальний засіб як у режимі монотерапії, так і в комбінації з іншими ГЗЗ, зокрема інсуліном.
2. Не підвищує ризику гіпоглікемії та не впливає на масу тіла.
3. Можлива користь для серцево-судинної системи.
4. Максимально ефективна доза зазвичай становить 2000 мг на добу.
5. Основними побічними ефектами є шлунково-кишкові розлади, що значно зменшуються за умови призначення метформіну XR.
6. Ризик розвитку лактацидозу низький, здебільшого в пацієнтів із тяжкою ХХН.

Література

Sanchez-Rangel E., Inzucchi S.E. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017 Sep; 60 (9): 1586-1593. doi: 10.1007/s00125-017-4336-x.

ГЛЮКОФАЖ® І ГЛЮКОФАЖ® XR – ОРИГІНАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ МЕТФОРМІНУ З КЛІНІЧНИМ ДОСВІДОМ ЗАСТОСУВАННЯ ПОНАД 65 РОКІВ

Серед великої кількості метформіновмісних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку на особливу увагу заслуговують лікарські засоби компанії Asino – звичайний метформін (Глюкофаж®) і препарат пролонгованого вивільнення (Глюкофаж® XR). Саме оригінальний метформін використовували в тривалих багатоцентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД). Тобто всі доведені переваги – ефективний контроль глікемії без ризику гіпоглікемії, зниження ризику інфаркту міокарда, зменшення асоційованої з діабетом смертності та позитивний вплив на тривалість життя пацієнтів із діабетом 2 типу – належать саме препарату Глюкофаж®. Важливо, що значуще покращення макросудинних результатів у пацієнтів, які отримували Глюкофаж®, зберігалось впродовж 5 років після завершення дослідження UKPDS.

Слід зауважити, що Глюкофаж® XR показаний не тільки для лікування діабету 2 типу, а й для його профілактики. В інструкції зазначено, що препарат можна застосовувати для зниження ризику чи затримки початку діабету 2 типу в дорослих із надмірною масою тіла, порушеною толерантністю до глюкози та/або порушеною глікемією натще та/або підвищеним рівнем HbA_{1c} , які мають високий ризик виникнення маніфестного діабету 2 типу чи прогресивні порушення вуглеводного обміну, незважаючи на модифікацію способу життя протягом 3-6 місяців.

Доказовість ефективності профілактики діабету забезпечили два тривалі послідовні багатоцентрові РКД (рис.) – DPP (Diabetes Prevention Program) і DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study).

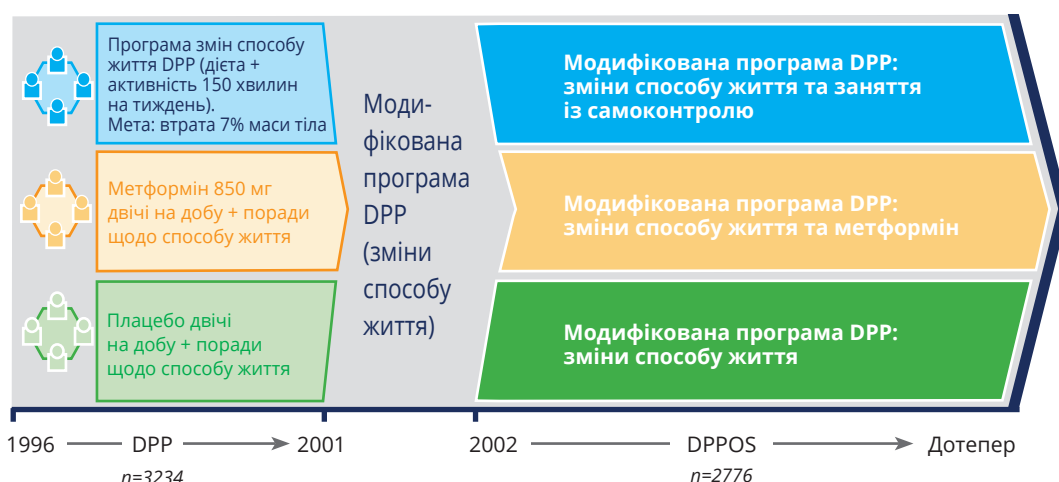


Рис. Два тривалі багатоцентрові РКД

Приблизно через 3 роки програма DPP продемонструвала здатність метформіну забезпечити зниження ризику діабету 2 типу на 31% порівняно з плацебо. Метформін був ефективним у всіх етнічних і гендерних групах. Максимальний ефект препарат продемонстрував у жінок із гестаційним діабетом в анамнезі, а також у людей віком від 25 до 44 років з ожирінням (індекс маси тіла ≥ 35 kg/m^2), початковим рівнем $HbA_{1c} \geq 6,0\%$ і рівнями глікемії через 2 години після навантаження в межах 9,6-11,0 ммоль/л.

Дослідження DPPOS мало на меті спостереження за учасниками DPP для з'ясування ефективності профілактики діабету 2 типу за умови подальших змін способу життя або прийому метформіну. Нещодавній аналіз результатів указує на збереження профілактичного ефекту через 22 роки від початку дослідження та зниження ризику діабету на 25 і 18% відповідно порівняно з плацебо. Серед учасників, у яких упродовж спостереження не виник діабет, встановлено на 57% нижчий ризик ретинопатії, на 37% – нефропатії та на 39% – основних серцево-судинних захворювань (ССЗ). У разі застосування метформіну спостерігалися сприятливі тенденції щодо зменшення інсульту та серцево-судинних подій у підгрупі людей, які почали дослідження у віці до 45 років. Застосування метформіну також асоціювалося з незначним зниженням ризику раку – на 12% порівняно з плацебо.

Стосовно застосування метформіну в недіабетичній когорті, то варто також згадати одноцентрове рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження MET-REMODEL за участю 68 пацієнтів (середній вік – 65 ± 8 років) з ішемічною хворобою серця, інсулінорезистентністю або предіабетом. Дослідження вивчало вплив метформіну XL 2000 мг на добу впродовж 12 місяців на індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІМЛШ), визначений методом магнітно-резонансної томографії. Лікування метформіном сприяло зменшенню ІМЛШ (-2,71 проти -1,34 г/м у групі плацебо, $p=0,033$), а також позитивно впливало на вторинні кінцеві точки – масу тіла (-3,6 проти -0,01 кг у групі плацебо, $p=0,001$) та офісний систолічний артеріальний тиск (-4,8 проти +4,3 мм рт. ст., $p=0,022$).

До 2024 р. триватиме дослідження VA IMPACT (Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes) за участю 7868 пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ССЗ та предіабетом, яке вивчає вплив метформіну в дозуванні до 2000 мг на добу протягом 4,5 років на первинні кінцеві точки – час до виникнення нефатального інфаркту міокарда, інсульту, госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії або потреби в коронарній реваскуляризації. Вторинними кінцевими точками визначено сукупну та рецидивну частоту первинних кінцевих точок.



ГЛЮКОФАЖ® ГЛЮКОФАЖ® XR

оригінальний метформін

Потужний захист від прогресування та розвитку ускладнень

-  **ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ КРОВІ**^{1,2,3}
-  **ДОВЕДЕНЕ ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ І СМЕРТНОСТІ**⁴
-  **ЗНИЖУЄ РИЗИК РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ НА 31%**⁵



ПОНАД 65 РОКІВ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

MERCK  **acino**

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 антигіперліпімічним ефектом. Знижує рівень глюкози в 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-го типу при неефективності дієтової терапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і надмірною масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтової терапії. Глюкофаж® XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2-го типу в дорослих пацієнтів. Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетозацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, перебіг яких супроводжується ризиком розвитку порушень функції нирок, таких як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. 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. Рп. 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, СД, Іспанія I Merck, SL, Spain. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики. 1. Garber A. et al. Am J Med 1997; 103(6): 6491-6497. 2. Fujioka K et al. Clin Ther. 2003 Feb; 25(2): 515-529. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж®. Рп. МОЗ України: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. 4. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 5. Diabetes Prevention Program Research Group. N. Engl J Med 2002; 346: 393-403. UA-GLUC-EIM-122022-123

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

UA-GLUP-00008