

Довгострокова прихильність до прийому метформіну: висновки з дослідження DPPOS

Вважається, що люди з хронічними захворюваннями часто мають внутрішню мотивацію дотримуватися призначеного режиму прийому лікарських засобів, аби полегшити наявну симптоматику чи сповільнити прогресування хвороби. Проте багато досліджень свідчать про те, що прихильність до лікування, призначеного щодо того чи іншого захворювання (в т. ч. цукрового діабету (ЦД) 2 типу), в реальності не є оптимальною (DiMatteo M., 2004; Iglay K. et al., 2015; Polonsky W.H., Henry R.R., 2016). Водночас про прихильність до прийому препаратів, призначених особам із групи ризику для запобігання захворюванню чи сповільнення його розвитку, відомо набагато менше.

Первинна профілактика ЦД 2 типу потребує довгострокової прихильності до зміни способу життя та/або прийому лікарських засобів. Безпека, ефективність і хороша переносимість профілактичного застосування метформіну були доведені під час Програми профілактики діабету (Diabetes Prevention Program (DPP), 1996-2002) (Knowler W.C. et al., 2002), а згодом – під час дослідження з оцінки її результатів (Diabetes Prevention Program Outcomes Study, DPPOS), 2002-2013; Diabetes Prevention Program Research Group, 2015). Наразі метформін рекомендований у стандартах медичної допомоги для профілактики ЦД 2 типу в осіб із предіабетом (Moin T. et al., 2015; Schmittiel J. et al., 2014). Проте для розширення застосування метформіну як профілактичного засобу велике значення має поглиблене розуміння факторів, пов'язаних із прихильністю пацієнта до прийому метформіну в тривалій часовій перспективі.

Під час перших 3 років реалізації DPP сукупна прихильність до метформіну (визначена як частка візитів, на момент яких учасники прийняли >80% призначених їм доз метформіну) становила 71%. У тих учасників, які дотримувалися призначеного режиму прийому метформіну, ризик розвитку ЦД 2 типу був приблизно на 25% нижчим, ніж у тих, хто не демонстрував належної прихильності до прийому препарату (Walker E.A. et al., 2006).

Довгострокова прихильність до прийому метформіну протягом 11 років спостереження під час дослідження DPPOS (із 2002 по 2013 рік), її соціально-демографічні предиктори, основні бар'єри та стратегії їх подолання докладно проаналізовані в роботі E.A. Walker і співавт. (2020), яка нещодавно була надрукована на сторінках BMJ Open Diabetes Research & Care. На підставі попередніх доказів, отриманих при різних хронічних захворюваннях, автори цієї публікації висунули гіпотезу про те, що гірший стан фізичного та психічного здоров'я, наявність депресії та тривожності (DiMatteo M.R. et al., 2000; Gonzalez J.S. et al., 2008; Ryan R. et al., 2014), а також прийом більшої кількості супутніх лікарських засобів пов'язані з нижчою довгостроковою прихильністю до прийому метформіну впродовж подальшого спостереження. Крім того, очікувалося, що з нижчою прихильністю до прийому метформіну асоціюватиметься й раннє недотримання призначеного режиму лікування під час DPP.

Дизайн і методи

DPP являло собою рандомізоване клінічне дослідження з оцінки втручань, спрямованих на профілактику чи сповільнення розвитку ЦД 2 типу в осіб із групи високого ризику (Knowler W.C. et al., 2002). У 27 клінічних центрах США було здійснено набір 3234 учасників; ≈45% із них були представниками етнічних або расових меншин, а 20% становили особи віком ≥60 років. Критерії залучення до випробування: вік ≥25 років, індекс маси тіла ≥24 кг/м² (≥22 кг/м² в американців азіатського походження), рівень глюкози плазми натще (ГПН) у діапазоні 95-125 мг/дл і порушена толерантність до глюкози (рівень глюкози крові через 2 год після навантаження 75 г глюкози – 140-199 мг/дл). Залучені до дослідження учасники отримували стандартні рекомендації щодо здорового харчування та фізичної активності, були рандомізовані до груп інтенсивної модифікації способу життя, прийому метформіну дозою 850 мг 2 р/добу чи плацебо.

На момент завершення основного дослідження DPP у 2001 році (середня тривалість періоду подальшого спостереження – 2,8 року) кожний учасник із групи прийому метформіну проходив період «відмивання» тривалістю 1-2 тиж, після чого йому було запропоновано взяти участь у відкритому дослідженні метформіну (Diabetes Prevention Program Research Group, 2003). Під час цього 13-місячного перехідного періоду між

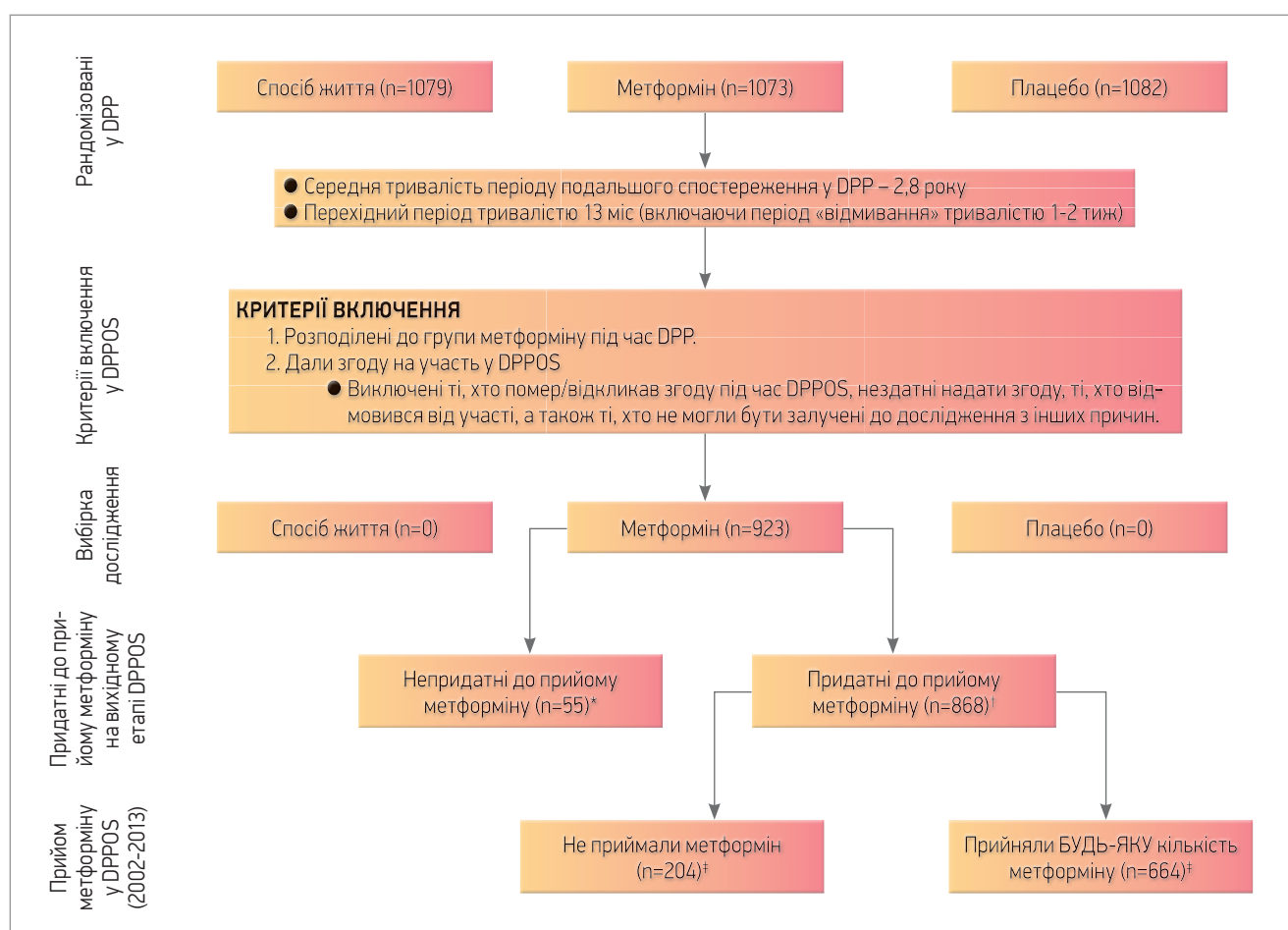


Рис. Схема дослідження для групи метформіну

Примітки: * стійке припинення прийому метформіну під час DPP через підвищення рівня глюкози плазми крові натще ≥140 мг/дл або через порушення протоколу, а отже, – непридатність до прийому досліджуваного метформіну;

† включає 216 учасників, у яких під час DPP був діагностований ЦД, але при рівнях глюкози плазми натще <140 мг/дл;

‡ серед тих, хто був придатний до прийому досліджуваного метформіну на вихідному етапі дослідження DPPOS (n=868), у 216 (24,9%) осіб діагностований ЦД під час DPP, а ще 235 особам (27,1%) такий діагноз був встановлений під час періоду подальшого спостереження під час DPPOS. Серед тих, хто ніколи не приймав метформін під час дослідження DPPOS (n=204), у 59 (28,9%) осіб ЦД діагностований під час DPP, тоді як іще 48 (23,5%) особам цей діагноз був встановлений під час DPPOS. Серед тих, хто приймав метформін і підтвердив це на одному чи більшій кількості візитів під час дослідження DPPOS (n=664), у 157 (23,6%) осіб ЦД діагностований під час DPP, тоді як іще у 187 (28,2%) – під час DPPOS.

протоколами DPP та DPPOS усім учасникам було запропоновано групове втручання зі зміни способу життя; їх запросили зареєструватися в DPPOS для здійснення планових візитів 2 р/пик (Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler W.C., Fowler S.E. et al., 2009). Учасники групи продовження прийому метформіну (включаючи осіб із діагнозом діабету, але рівнем ГПН <140 мг/дл під час DPP або рівнем HbA_{1c} <7% під час DPPOS) продовжували отримувати метформін у форматі відкритого дослідження (рис.).

Контроль прийому метформіну в дослідженні DPPOS здійснювався менш інтенсивно, ніж у програмі DPP, і передбачав стисле структуроване опитування під час візитів 1 раз на півроку. Учасники також періодично отримували поштою картки з нагадуваннями, котрі містили мотиваційні повідомлення для підвищення прихильності до терапії метформіном. Для оцінки прихильності пацієнта до терапії метформіном використовувався опитувальник, в якому учасники самостійно повідомляли про складнощі в дотриманні призначеного режиму прийому препарату, а також про заплановані кроки для покращення ситуації. На поставлені запитання відповідали лише учасники, котрі прийняли під час дослідження будь-яку кількість метформіну з моменту останнього візиту, а також ті, хто підтвердив наявність проблем із прийомом метформіну згідно з призначенням. Учасники отримували символічні заохочення за прийом метформіну (наприклад, подарункову карту на 10 доларів на рік). Упродовж цього довгострокового випробування метформін відпускався учасникам під час візитів у двох великих контейнерах, у кожному з яких містився 3-місячний запас препарату.

Учасників відносили до категорії «тимчасово припинили участь у дослідженні метформіну», якщо вони могли повторно розпочати прийом цього препарату пізніше. Причини «тимчасового» припинення участі у випробуванні включали особистий вибір, проблеми з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та госпіталізацію. Протоколом дослідження було визначено критерії, за якими пацієнти припиняли в ньому участь, а саме погіршення перебігу ЦД, що потребувало лікування (наприклад, HbA_{1c} ≥7%), і медичні протипоказання. Результати досліджень цих пацієнтів не підлягали подальшому аналізу. Прихильність характеризувалася за критерієм прийому ≥80% або <80% призначеної дози препарату.

Дослідники оцінювали прихильність до прийому метформіну на візитах, які відбувалися раз на півроку, за кількістю наявних у пацієнта таблеток. Прихильність оцінювалась як дихотомічна змінна (тобто <80% порівняно з ≥80% призначених таблеток метформіну, прийнятих із моменту останнього візиту).

Сумарний показник прихильності протягом 11 років був розрахований шляхом визначення кількості візитів, між якими учасник дотримувався рекомендованого режиму прийому препарату (тобто прийняв ≥80% виданих йому таблеток метформіну), й подальшого ділення цього числа на загальну кількість придатних для оцінки візитів. Саме цей показник і відображав частку візитів з адекватною прихильністю до прийому метформіну.

Час до діагностування ЦД оцінювали в пацієнтів, визнаних придатними для прийому метформіну на момент включення в дослідження DPPOS, але з аналізу були виключені ті, в кого ЦД 2 типу розвинувся вже під час

Продовження на стор. 50.

Довгострокова прихильність до прийому метформіну: висновки з дослідження DPPOS

Продовження. Початок на стор. 49.

дослідження DPP. Час до дебюту ЦД 2 типу вимірювався з моменту початку дослідження DPPOS до дати встановлення діагнозу, визначеного як виміряний у дослідженні рівень глюкози крові ≥ 126 мг/дл або ≥ 200 мг/дл через 2 год після навантаження глюкозою, підтверджений повторними тестами протягом 6 тиж після першого тесту.

Результати

Загалом із 1073 учасників, рандомізованих до групи метформіну в рамках програми DPP, 923 (86%) були згодом залучені до випробування DPPOS. Із-поміж цих 923 включених 868 (94%) були визнані придатними для прийому метформіну впродовж дослідження DPPOS, із них 664 (76%), згідно з даними, отриманими під час ≥ 1 візиту впродовж DPPOS, прийняли певну кількість таблеток метформіну. Інші 204 (24%) учасники не приймали метформін, як було встановлено на етапі подальшого спостереження в ході дослідження DPPOS.

Первинні причини відмови від продовження прийому метформіну під час DPPOS включали припинення прийому препарату протягом 1-2 тиж періоду «відмивання» після завершення DPP, а також проблеми з боку ШКТ. Основна увага в цьому звіті приділена 664 учасникам, які прийняли щонайменше певну кількість таблеток метформіну в ході дослідження DPPOS, і тій підгрупі ($n=478$), у якій були зібрані дані щодо прихильності до лікування за допомогою структурованого опитування.

Розподіл вибраних характеристик серед 868 учасників, визнаних придатними для прийому метформіну на момент початку DPPOS, виявився збісним у пацієнтів, які прийняли будь-яку кількість метформіну ($n=664$), та хворих, які взагалі не приймали його ($n=204$) під час 11-річного періоду подальшого спостереження. Було відзначено декілька достовірних відмінностей між групами, включаючи ранню прихильність до метформіну в DPP ($p<0,001$), вищий вихідний дохід на початку участі в DPP ($p=0,02$), а також більшу медіану кількості супутніх препаратів під час дослідження DPPOS ($p=0,04$).

Загалом за 11 років дослідження DPPOS показник сукупної прихильності до прийому метформіну становив 60%. Із вищою прихильністю до прийому метформіну в ході DPPOS були асоційовані рання прихильність у DPP ($p<0,001$), менша медіана бальної оцінки депресії в DPPOS ($p=0,001$) і вище середнє значення бальної оцінки фізичного компонента за шкалою SF-36 під час DPPOS ($p=0,028$). Парні порівняння продемонстрували, що показники бальної оцінки депресії під час DPPOS були достовірно нижчими в тих, хто досяг порогу прихильності до прийому препарату для $\geq 80\%$ візитів у рамках DPPOS, аніж у тих, хто досяг цього порогу для $\leq 80\%$ візитів. Учасники, котрі досягли порогу прихильності для $\geq 80\%$ візитів, мали найвищі середні показники оцінки фізичного компонента за шкалою SF-36; інші парні порівняння виявилися недостовірними. Також було відзначено достовірні загальні відмінності залежно від расової/етнічної приналежності ($p=0,004$). Лише 31% афроамериканців демонстрували прихильність до препарату на $\geq 80\%$ візитів порівняно з представниками європеїдної раси (47%) та латиноамериканцями (48%). Латиноамериканці мали найнижчу частоту відмови від прийому досліджуваного метформіну в DPPOS (20%). Вихідний статус професійної зайнятості в дослідженні DPPOS асоціювався з вищою прихильністю до прийому препарату ($p=0,003$).

Серед 72% (478/664) учасників, які повідомляли про ті чи інші складнощі з дотриманням належного режиму прийому метформіну під час DPPOS, найчастіше йшлося про забування прийняти препарат. Другими за частотою були численні скарги з боку ШКТ із достовірною тенденцією до зменшення цих скарг протягом 11 років спостереження. Запланованими (проспективними) заходами з покращення прихильності, про котрі повідомлялося найчастіше, були:

- ❖ прийом метформіну разом з іншими рутинними справами (наприклад, прийом разом з іншими препаратами 2 р/добу щодня);
- ❖ встановлення конкретного часу прийому препарату (наприклад, прийом о 08:00);
- ❖ застосування пристроїв для нагадування про необхідність прийому препарату (наприклад, 7-денний контейнер для таблеток).

Планування щонайменше одного заходу, спрямованого на належне дотримання режиму прийому

препарату, достовірно асоціювалося з покращенням прихильності; при цьому рання прихильність до прийому метформіну в ході DPP виявилася достовірним ($p=0,053$) предиктором вищої прихильності впродовж DPPOS. Показники відношення шансів (ВШ) для прихильності до прийому метформіну були нижчими в афроамериканців і в тих, хто повідомляв про наявність більш ніж однієї перепони для дотримання призначеного режиму прийому препарату. Повідомлення про наявність численних перепон знижувало прихильність до прийому метформіну, водночас повідомлення про проблеми з боку ШКТ як про єдину наявну перешкоду підвищувало цей показник (кожний фактор – гранично зі значенням $p=0,05$). Кожний тип заходів достовірно підвищував імовірність прихильності.

Ризик розвитку діабету був достовірно знижений в осіб із сукупною прихильністю до прийому метформіну під час DPPOS $\geq 80\%$ порівняно з показником $<80\%$ (ВШ 0,72; $p=0,04$). Приналежність до негроїдної раси була достовірно асоційована з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу, освіта – зі зниженням цього ризику.

Обговорення

Результати оцінки прихильності до прийому лікарських засобів під час дослідження DPPOS є унікальними, оскільки відображають 11-річний період подальшого спостереження у форматі когортного та відкритого випробування, проведеного після отримання позитивних результатів щодо запобігання чи стримання розвитку ЦД 2 типу на тлі застосування метформіну. Звіт про довгострокову безпеку та переносимість метформіну в ході реалізації програми DPP та в перші 7 років дослідження DPPOS (Diabetes Prevention Program Research Group, 2012) продемонстрував, що зниження маси тіла асоціювалося з кращою прихильністю до метформіну, а також те, що довгострокове застосування метформіну було безпечним і добре переносилося.

Серед учасників DPPOS, відібраних для терапії метформіном, пацієнти, котрі прийняли хоча би певну кількість препарату, були більш комплаєнтними в ранній фазі DPP, мали вищий дохід і вживали більшу кількість супутніх ліків, аніж ті, хто не приймав метформін. Важливий висновок із програми DPP щодо прихильності до прийому лікарських засобів: рання прихильність до прийому препарату була предиктором прихильності через 1 і 3 роки (Walker E.A. et al., 2006), а також сукупної прихильності протягом 11 років проведення DPPOS. Цей виявлений у ході DPP вплив раннього рівня прихильності був очевидним і значущим в аналізах, у яких категорії учасників групувалися залежно від їхнього рівня прихильності під час DPPOS, а також в аналізах, які прогнозували показники ймовірності досягнення порогу прихильності в тривалій часовій перспективі.

Результати аналізів, у яких учасників групували залежно від рівнів прихильності до прийому препарату в ході спостереження, також підтвердили гіпотезу, що пов'язує низькі показники оцінки симптомів депресії та вищі показники оцінки фізичного компонента за шкалою SF-36 із кращою прихильністю до медикаментозного лікування. Достовірні відмінності між категоріями расової/етнічної приналежності учасників DPPOS залежно від категорій прихильності мають розглядатися з обережністю через невеликі розміри деяких кластерів. Особи, котрі вийшли на пенсію на момент початку дослідження DPPOS, мали вищу ймовірність стабільно високих рівнів

прихильності, можливо, через те, що вони склали для себе рутинний режим прийому метформіну.

Порівняно з показником сукупної прихильності до метформіну 71%, виявленим упродовж 3 років реалізації програми DPP (Walker E.A. et al., 2006), протягом 11 років DPPOS цей показник становив 60%. Хоча прихильність до прийому метформіну була пріоритетом для дослідників під час DPPOS, деякі потенційні пояснення її зниження включають старіння учасників, менший час для особистого контакту з лікарями-дослідниками, ніж у ході DPP; втома персоналу чи учасників дослідження й інші невимірювані змінні.

Більшість учасників (від 72 до 84% із плином часу), котрі прийняли будь-яку кількість метформіну, повідомили про відсутність будь-яких проблем із дотриманням призначеного режиму прийому препарату. Серед тих, хто повідомляв про перепони, найчастішим явищем виявилася забування прийняти метформін (аналогічно зі звітами, отриманими під час DPP) (Walker E.A. et al., 2006).

Стабільність прихильності до прийому метформіну протягом >11 років дослідження DPPOS може пояснюватися помірними поведінковими втручаннями в поєднанні із застосуванням додаткових пристроїв нагадування. Більшість бар'єрів, про які повідомлялося в дослідженні, достовірно послаблювалися з плином часу, можливо, внаслідок застосування рутинних практик, спрямованих на подолання цих бар'єрів. Заплановані стратегії покращення прихильності до прийому метформіну були варіабельними протягом 11 років дослідження DPPOS, при цьому частота використання пристроїв для нагадування достовірно зменшилася, а стратегії, пов'язані із рутинною діяльністю, – збільшилася.

Що стосується предикторів прихильності до прийому метформіну в цьому довгостроковому дослідженні, то рання прихильність під час DPP підвищувала ймовірність прихильності в DPPOS. Рання прихильність до метформіну була потужним предиктором прихильності через 1 і 3 роки в ході DPP; ця сама змінна продовжувала бути предиктором прихильності й у рамках DPPOS. Саме тому вкрай важливо планувати заходи, спрямовані на забезпечення прихильності до прийому профілактичного препарату, починаючи вже з першої його дози, а не чекати появи проблем і втрачати час. Повідомлення про численні бар'єри знижує ймовірність дотримання режиму лікування, а про численні заплановані заходи – підвищує її.

Оскільки забування прийняти метформін було найчастіше згадуваним бар'єром як у DPP, так і в DPPOS, в осіб із предіабетом мають упроваджуватися нові шляхи відповіді на цей виклик, включаючи поведінкові втручання, здійснені вже на початку прийому препарату. У контексті забезпечення довгострокової прихильності слід зробити акцент на інноваційні технології; зокрема, очевидно є можливість використання цифрових нагадувачів про час прийому препарату в смартфонах (Thakkar J. et al., 2016).

Уроки, винесені з дослідження DPPOS, можуть допомогти розробити втручання, спрямовані на покращення прихильності до прийому метформіну як профілактичного засобу в реальних умовах. Очевидно, що досягнення ранньої прихильності до прийому препарату залишається важливою метою як у реальній клінічній практиці, так і в дослідженнях. Упровадження довгострокових й ефективних стратегій стимулювання прихильності до профілактичного прийому метформіну є важливим елементом вирішення завдання профілактики розвитку ЦД 2 типу.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні зареєстрований оригінальний метформін Глюкофаж®, а також метформін пролонгованої дії Глюкофаж® XR (компанія Asino Group, Швейцарія). Висока клінічна ефективність, сприятливий профіль безпеки, хороша переносимість, позитивні плеїотропні ефекти (в т. ч. зниження маси тіла) та доступна вартість метформіну дають цьому препарату змогу протягом багатьох років утримувати провідні позиції в лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу. Водночас наразі дедалі більшу увагу привертають можливості призначення метформіну з метою зниження ризику розвитку ЦД 2 типу в осіб із предіабетом. Під час досліджень DPP та DPPOS достовірно зниження ризику розвитку ЦД 2 типу було переконливо підтверджено на тлі застосування саме оригінального метформіну Глюкофаж®. Важливо, що в Україні серед препаратів метформіну лише Глюкофаж® XR офіційно може призначатися з метою профілактики ЦД 2 типу.

За матеріалами: Walker E.A., Gonzalez J.S., Tripputi M.T. et al. Long-term metformin adherence in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *BMJ Open Diab. Res. Care.* 2020; 8: e001537. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001537.

Підготувала Ірина Горобець

UA-GLUC-PUB-012021-068

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформін гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1, 2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3, 4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4, 6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



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 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 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із 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 в дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі 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. **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 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, симпозіумах із медичної тематики. ХСН – хронічна серцева недостатність, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет.

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®. 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

MERCK  **acino**