

*М.В. Власенко, Н.В. Кучевська,
Ю.О. Кривов'яз, Т.В. Секрет*

*Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова*

МЕТФОРМІН У ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ: У ФОКУСІ УВАГИ — КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ

Резюме

У статті наведено результати обстеження 48 хворих на цукровий діабет 2-го типу (36 жінок і 12 чоловіків), рандомізованих на 2 групи в рівній кількості: перша отримувала метформін у формі таблеток (препарат Діаформін), а друга — у формі таблеток пролонгованої дії (препарат Діаформін SR). Було доведено, що Діаформін сприяє покращанню показників і вуглеводного, і ліпідного обмінів. Недоліків, що обмежують використання метформіну (кишково-шлункові побічні ефекти), можливо уникнути шляхом застосування повільного режиму збільшення дози та призначення добової дози препаратів у два прийоми. Виражених діабетичних ускладнень і клінічних ознак серцевої недостатності, порушень функції печінки і нирок не встановлено.

Ключові слова

Цукровий діабет 2-го типу, лікування, Діаформін, Діаформін SR.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) відносить цукровий діабет (ЦД) до глобальних медико-соціальних проблем. Такі захворювання, як рак, серцево-судинні, хронічні легеневі захворювання й цукровий діабет (ЦД), належать до неінфекційних та є основними причинами смертності у світі (77%). За висновками ООН, перелічені захворювання є найсерйознішими бар'єрами економічного розвитку людства. Тому вирішення питань, пов'язаних із лікуванням ЦД, відноситься до першочергових завдань охорони здоров'я в усьому світі.

Останніми роками захворюваність на ЦД набуває масштабів світової епідемії. Лише за період з 1990 по 2010 р. загальна кількість хворих на ЦД збільшилась майже втричі, а за прогнозами експертів, у 2035 р. може сягнути 592 млн осіб [D. Diabetes Atlas, Ed. 6, 2013]. В Україні також ситуація невтішна: відбувається зростання поширеності ЦД — від 1,8% населення у 2009 р. до 3,04% у 2013 році [1], і кількість хворих продовжує збільшуватися.

Діабет є серйозною загрозою для багатьох людей із предіабетом, які ще не знають про своє захворювання. Великій кількості українців з об'єктивних (низька доступність якісного медичного обслуговування) і суб'єктивних (несерйозне ставлення до власного здоров'я) причин досить часто запізно діагностують ЦД. У багатьох випадках хворобу виявляють на етапі вираженої клініки

та хронічних ускладнень, що свідчить про необхідність посиленої уваги й проведення заходів щодо раннього виявлення ЦД. Це має бути скринінг серед населення, особливо в групах ризику (люди з ожирінням, артеріальною гіпертензією, віком понад 40 років, з обтяженою спадковістю щодо ЦД, вагітні жінки).

ЦД 2-го типу — це захворювання, зумовлене впливом ряду чинників, що проявляють свій діабетогенний вплив в осіб із генетичною схильністю до розвитку хвороби. Серед чинників розвитку ЦД 2-го типу основне значення відводиться таким: надмірна маса тіла пацієнтів або ожиріння, що зумовлене висококалорійним харчуванням із підвищеним вмістом жирів, вуглеводів і зниженням фізичної активності.

Встановлено, що в основі розвитку ЦД 2-го типу лежить відносна інсулінова недостатність, яка, у свою чергу, виникає за наявності в пацієнта двох поєднаних патофізіологічних порушень — зниження чутливості периферійних тканин до інсуліну (інсулінорезистентність — ІР) та погіршення функціонування інсулярного апарату β-клітин підшлункової залози. Вираженість і внесок кожного з цих двох механізмів до етіології та патогенезу ЦД 2-го типу різні, незалежно від наявності або відсутності ожиріння.

Слід підкреслити, що ЦД 2-го типу є прогресуючим метаболічним захворюванням, за якого вуглеводний обмін погіршується з часом (внаслідок так званого «феномену глюкозної інтоксика-

ції» та виснаження інсулярного апарату підшлункової залози).

Хронічна гіперглікемія є не лише основним проявом хвороби, але й важливим патогенетичним чинником розвитку практично всіх його ускладнень — мікро-, макроангіопатій і нейропатії. Зрозуміло, що адекватна цукрознижувальна терапія дозволяє не лише знизити показники глікемії, досягти компенсації ЦД, усунути клінічні прояви хвороби, але й розірвати «хибне коло», викликане феноменом «глюкозотоксичності». Тому при виборі цукрознижувальної терапії слід враховувати стан інсулярного апарату підшлункової залози, вік і масу тіла пацієнта.

Ефективним і таким, що відповідає цим вимогам, із цукрознижувальних препаратів є метформін, який належить до групи бігуанідів. Цукрознижувальний механізм цієї групи полягає в поліпшенні чутливості тканин до інсуліну, зменшуючи інсулінорезистентність, підвищуючи чутливість периферичних тканин до інсуліну. При цьому пригнічується продукція глюкози печінкою, посилюється утилізація глюкози, пригнічується оксигенація жирних кислот. У такий спосіб метформін не впливає на інсулярний стан підшлункової залози.

При ЦД 2-го типу регуляція утворення глюкози печінкою порушується. У стані спокою натще у відсотковому вираженні частка глюконеогенезу є найвищою (65–70% глюкози утворюється печінкою) [4]. Метформін — антидіабетичний пероральний препарат, дія якого характеризується пригніченням глюконеогенезу через послаблення засвоєння лактату в печінці та гальмування сигнального шляху глюкагону [4].

Історія вживання бігуанідів — похідних гуанідину — починається із середньовіччя, коли для лікування «цукрової хвороби» застосовували екстракт козячого кореня, що містив гуаніни. Сучасні представники бігуанідів — фенформін, буформін, метформін — було впроваджено в клінічну практику наприкінці 50-х років минулого століття. Але, зважаючи на виражені побічні дії, перші модифікації (фенформін, буформін) вилу-

чили з обігу ще в 70-х роках. Уперше синтезований у 1929 р. метформін почали застосовувати в 1957 році. Він залишився на ринку тому, що рідше супроводжувався розвитком лактоацидозу. Вивчення механізмів і плейотропних ефектів метформіну зростає наприкінці 80-х років, а 90-ті роки можна охарактеризувати як справжній «ренесанс» цього препарату. Було проведено чимало експериментальних і клінічних досліджень, отримано багато нових даних про фармакологію, терапевтичну ефективність і механізм його дії. Було також вивчено та переглянуто припущення щодо його шкідливості, особливо порівняно з препаратами сульфанілсечовини. Сьогодні метформін — єдиний бігуанід, рекомендований Американською та Європейською групами з розробки тактики ведення ЦД 2-го типу для його лікування та профілактики.

Метформін уповільнює всмоктування вугледів у кишківнику, посилює утилізацію глюкози клітинами слизової оболонки кишківника та згладжує піки глікемії після вживання їжі. Після приймання метформін всмоктується переважно в тонкому кишківнику. Незалежно від прийнятої дози, всмоктування метформіну зупиняється через 6–10 годин, оскільки за цей час препарат проходить через шлунок і тонкий кишківник (цукрознижувальний дозозалежний ефект відсутній). Після абсорбції метформін не зв'язується з білками плазми. Елімінація метформіну забезпечується виключно нирками. Основний механізм елімінації — активна каналцева секреція, при цьому нирковий кліренс метформіну в 5 разів більший за кліренс креатиніну (основне протипоказання для метформіну — критична патологія нирок).

Дослідженням лікування цукрового діабету світовою медичною спільнотою останнім часом приділяється чимало уваги, зокрема це стосується застосування метформіну. Так, дані дослідження DPP (Diabetes Prevention Program) вказують на довгострокову ефективність модифікації способу життя та приймання метформіну з метою зниження ризику або віддалення розвитку ЦД 2-го типу в людей із надлишковою масою тіла або з ожирінням і підвищеним ризиком розвитку цього захворювання. Результати DPP були представлені у 2002 р. і показали значне зниження частоти нових випадків ЦД 2-го типу в групах інтенсивної модифікації способу життя й застосування метформіну порівняно з групою контролю на 58 і 31% відповідно.

Дослідження DPPOS (DPP Outcomes Study) стало найдовшим дослідженням із вивчення ефектів метформіну на людей без діабету з тривалістю спостереження приблизно 10 тис. пацієнто-років. Дослідження підтвердило високий профіль безпеки доступного за ціною лікарського засобу, а також продемонструвало помірне, але стійке зниження маси тіла на тлі його приймання.



Рис. 1. Ефективність Діаформіну у хворих на ЦД 2-го типу

У цілому метформін показав високий рівень безпеки при тривалому прийманні. Єдиним небажаним явищем, частота якого вірогідно підвищувалась і вимагала моніторингу, був дефіцит вітаміну B_{12} [2, 3].

Після приймання першої дози метформіну його пікова концентрація в плазмі крові відмічається через 3 години, потім швидко знижується як після перорального, так і після внутрішньовенного приймання. Але середній період напіввиведення метформіну при нормальній функції нирок складає 5-5,7 години [5].

Полімерна матриця метформіну SR абсорбує шлунковий сік, набухає і дає відчуття ситості. Це дозволяє метформіну затриматись у шлунку тривалий час і повільно звільнятися у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, де всмоктування проходить краще. Після приймання метформіну SR максимальну концентрацію препарату в плазмі крові відмічають через 7-8 год порівняно з трьома годинами при прийманні звичайної лікарської форми. У зв'язку з великим інтервалом часу між прийомами метформіну SR (і звичайною формою) відношення пікової та мінімальної концентрації для SR-форми є вищим (ці моменти необхідно враховувати щодо впливу на глікемію натще та постпрандіальну) (рис. 2).

При ЦД 2-го типу відмічено посилення глюконеогенезу в печінці, яке зумовлене резистентністю гепатоцитів до інсуліну, і, відповідно, порушення інсулін-опосередкованого механізму його гальмування. Метформін також здійснює вплив на секрецію інкретинів. В експериментальних дослідженнях встановлено й те, що метформін підвищує загальний рівень ГПП-1 у пацієнтів, але при цьому не впливає на плазмову активність дипептилпептидази-4, яка руйнує ГПП-1 [6].

Позитивним є й наявність плейотропних ефектів метформіну, що має вплив на ліпідний профіль, значно знижує рівень ХС ЛПНЩ і підвищує ХС ЛПВЩ порівняно з плацебо [7]. Окремо заслуговує уваги екстраглікемічний кардіопротективний ефект метформіну, що вигідно відрізняє його від інших цукрознижувальних препаратів. Кардіопротективні властивості метформіну частково

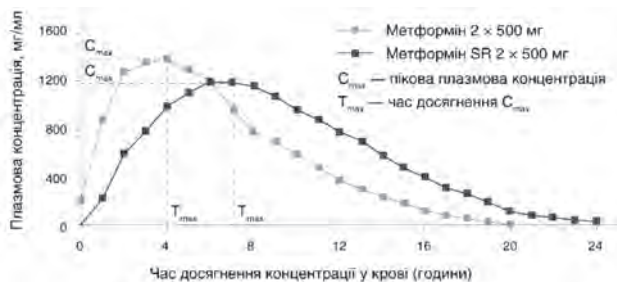


Рис. 2. Порівняльна характеристика фармакокінетики звичайної форми метформіну та метформіну SR

пов'язані з корегуючим впливом на систему згортання крові (зниження рівня фібриногену, чинників згортання (7 і 13), пригнічення агрегації тромбоцитів) [8]. Метформін має й вазопротекторні властивості, знижуючи рівень С-реактивного білка та активність запалення в судинній стінці, що попереджує ураження ендотелію. Є дані, які вказують на активацію метформіном АМФ-активуючої протеїнкінази, а це призводить не тільки до зниження глікемії, але й до гальмування росту клітин пухлин. Метформін здатний пригнічувати проліферацію пухлинних клітин молочної залози, товстого кишечника, ендометрія та яєчників [9].

На сучасному рівні метформін рекомендовано як препарат першої лінії терапії ЦД 2-го типу (за відсутності протипоказань до нього). Монотерапія метформіном знижує рівень HbA1c у середньому на 1-1,5%, при цьому його антиглікемічний ефект залежить від дози та тривалості лікування [10]. Він забезпечує контроль глікемії, що не поступається препаратам сульфанілсечовини та інсуліну, але з меншою частотою гіпоглікемій. Терапія метформіном є економічно вигідною та доступною для більшості пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Однак метформін все ж має деякі недоліки, що обмежують його застосування. Кишково-шлункові побічні ефекти метформіну негативно впливають на прихильність до лікування цим препаратом. Найпоширенішими побічними реакціями є біль у животі, нудота, блювання, діарея, порушення смаку та втрата апетиту. Описані явища зустрічаються у 20% пацієнтів, які отримують метформін (кожен п'ятий) (рис. 3).

Мета роботи — дослідження можливості тривалого застосування метформіну і метформіну SR у пацієнтів із ЦД 2-го типу та оцінка його безпеки й побічних реакцій при однаковій повільній методі титрування.

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 48 пацієнтів із ЦД 2-го типу, що були рандомізовані на дві групи, однакові за кількістю та такі, що отримували різні форми метформіну — звичайну форму та пролонгованої дії (SR) — двічі на день, призначений уперше.

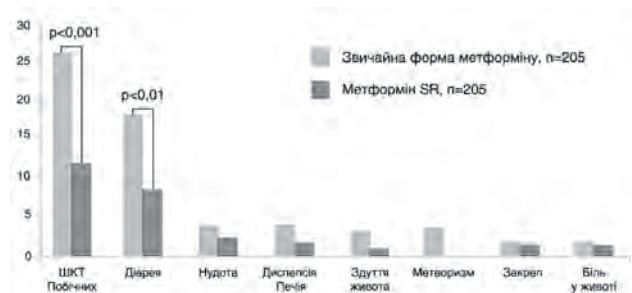


Рис. 3. SR-форма метформіну переноситься краще, ніж звичайна

У всіх учасників були відсутні клінічні або біохімічні ознаки захворювань печінки, нирок або серцево-судинної системи, а також діабетичні ускладнення. Порядок призначення метформіну був випадковим. Препарат для лікування пацієнтів призначався як монотерапія або в комбінації з іншими цукрознижувальними препаратами. Крім того, у групах шестеро пацієнтів отримували статини, троє — ситагліптин, двоє — саксagliптин. Вісім учасників із двох груп отримували гіпотензивні препарати. Маса тіла усіх пацієнтів була стабільною протягом як мінімум 2 місяців до початку дослідження. Дослідження проводилось відповідно до положення Гельсінської декларації, протокол дослідження затверджений Етичним комітетом Вінницького клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру: усі учасники дослідження дали письмову інформаційну згоду та взяли участь у дослідженні з інтервалом 3 та 6 місяців.

До початку лікування й через 3 та 6 місяців після нього в усіх пацієнтів визначали: антропометричні показники — зріст, масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ), об'єм талії (ОТ), об'єм стегон (ОС), відношення ОТ/ОС; характеристики вуглеводного обміну — концентрацію глюкози в крові натще й постпрандіальну (через 2 год після їжі), перед вечерею, рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c); показники ліпідного обміну: рівень тригліцеридів, загального холестерину (ХС); біохімічні показники — вміст креатиніну в крові; розраховували швидкість клубочкової фільтрації; АЛТ, АСТ. Наявність надлишкової маси тіла оцінювали згідно з рекомендаціями ВООЗ: при $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ — визначали ожиріння; при $\text{ІМТ} \leq 30 \text{ кг/м}^2$ — підвищену масу тіла; відношення $\text{ОТ/ОС} \geq 0,95$ — критерій встановлення ожиріння абдомінального типу в чоловіків; $\text{ОТ/ОС} \geq 0,85$ — у жінок. Усім пацієнтам вимірювали артеріальний тиск (АТ) згідно загальноприйнятими правилами, електрокардіографічні дослідження з комп'ютерною обробкою даних «кардіоплюс». Пацієнтам призначали метформін (Діаформін), іншій половині — метформін SR (Діаформін SR) за однаковою методикою (розробленою самостійно). Перше призначення — 250 мг двічі на день під час їжі (сніданок і вечеря), через 3 дні — по 500 мг двічі на день протягом 10 днів, із подальшою корекцією дози 1 раз на 2 тижні, додаючи по 500 мг. Максимальна доза препарату складала 2000 мг на добу, або 1500 мг при хоча б незначній непереносимості метформіну. Виявлено й оцінено такі побічні реакції: нервової системи (порушення смаку) й травного тракту (нудота, блювання, діарея, біль, дискомфорт у животі та відсутність апетиту).

Результати та їх обговорення

Обстежено 48 хворих із ЦД 2-го типу (36 жінок і 12 чоловіків), рандомізованих на 2 групи: одна отримувала звичайні таблетки Діаформіну, а дру-

га — пролонгованої дії у формі таблеток Діаформіну SR. Вік пацієнтів становив від 51 до 68 років. Виражених діабетичних ускладнень і клінічних ознак серцевої недостатності, порушень функції печінки і нирок не встановлено.

У всіх обстежених хворих на ЦД 2-го типу було відмічено надлишок маси тіла, у тому числі підвищену масу тіла (ІМТ від 25,6 до 29,3 кг/м^2) — у 23% хворих, ожиріння (показники ІМТ від 31,1 до 39,3 кг/м^2) — у 77%. Величина відношення ОТ/ОС (у жінок $\text{ОТ/ОС} = 0,98 \pm 0,01$, у чоловіків — $1,08 \pm 0,03$) свідчила про абдомінальний тип розподілу жиру, що опосередковано вказує на наявність інсуліно-резистентності в обстежених пацієнтів. Середній рівень глікемії натще склав $9,45 \pm 1,70 \text{ ммоль/л}$ у першій групі та $10,3 \pm 0,94 \text{ ммоль/л}$ у другій групі; постпрандіальний рівень глюкози крові становив $10,21 \pm 2,08 \text{ ммоль/л}$ і $10,94 \pm 2,01 \text{ ммоль/л}$ відповідно; HbA1c — $8,81 \pm 1,41\%$ у групі метформіну та $9,44 \pm 0,82\%$ у групі метформіну SR.

У більшості пацієнтів спостерігались характерні порушення показників ліпідограми для ЦД: підвищення рівня тригліцеридів — у 35% хворих, загального холестерину — у 52%. Середній рівень загального холестерину в сироватці становив $5,29 \pm 0,94 \text{ ммоль/л}$, тригліцеридів — $2,87 \pm 0,17 \text{ ммоль/л}$.

Таким чином, в обстежених пацієнтів були наявні ознаки ЦД 2-го типу — ожиріння (за абдомінальним типом), гіперглікемія (натще та постпрандіальна), дисліпідемія, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія разом із наявністю інсулінорезистентності, яка, як відомо, є ознакою розвитку ускладнень із боку серцево-судинної системи. Артеріальна гіпертензія ($\text{АТ} \geq 140/90 \text{ мм рт. ст.}$) у 68% пацієнтів спостерігалась від 2 до 13 років: середній систолічний тиск (САТ) становив $162 \pm 7 \text{ мм рт. ст.}$, діастолічний (ДАТ) — $93 \pm 7 \text{ мм рт. ст.}$ У пацієнтів не відмічено проявів недостатності кровопостачання, тому в роботі не вивчалися можливості виникнення й розвитку ознак серцевої недостатності. Біохімічні показники АЛТ, АСТ, креатиніну не були клінічно значущими до лікування і після нього. Швидкість клубочкової фільтрації в пацієнтів обох груп до і після лікування вірогідно не змінювалась і складала в середньому $75,75 \pm 12,6 \text{ мл/хв}$. Усе це вказує на однорідність обох груп щодо декомпенсованого стану ЦД і необхідності призначення стартової терапії метформіном, корекції способу життя та дотримання правил харчування. Стаж цукрового діабету в обох групах пацієнтів становив від 3 до 5 років. Враховуючи високу постпрандіальну глікемію, а також з метою уникнення побічних ефектів, препарати Діаформін і Діаформін SR в обох групах призначали двічі на день.

Згідно з даними результатів проведеного лікування, відмічено статистично вірогідне зниження

рівня HbA1c від $8,81 \pm 1,02\%$ до $6,41 \pm 0,1\%$ у пацієнтів групи Діаформіну. Після лікування зниження рівня тригліцеридів, загального холестерину було більш вираженим у групі Діаформіну, що є позитивним для редукції прогресування діабетичної дисліпідемії і, відповідно, для зниження ризику серцево-судинних захворювань. Результати електрокардіографічних досліджень показали, що за

час приймання Діаформіну і Діаформіну SR не відбулось суттєвих змін у роботі серцево-судинної системи, не виявлено також і суттєвих змін АТ (табл.).

Жодних випадків гіпоглікемій у пацієнтів обох груп не було зафіксовано.

Висновки

Метформін застосовується в клінічній практиці вже понад 50 років. Він є препаратом першої лінії лікування й лежить в основі терапії ЦД 2-го типу. Діаформін — ефективний як монотерапія на початкових етапах лікування ЦД у комбінації з модифікацією способу життя. Завдяки унікальному механізму дії та високому профілю безпеки метформін можливо застосовувати й з іншими антидіабетичними препаратами та з інсуліном.

Було доведено, що Діаформін сприяє покращанню показників і вуглеводного, і ліпідного обмінів. Недоліків, які обмежують застосування метформіну (кишково-шлункові побічні ефекти), можливо уникнути, застосовуючи повільний режим збільшення дози та призначаючи добову дозу препаратів за два прийоми. Така схема краще корегує вуглеводний обмін, насамперед постпрандіальну гіперглікемію.

Таблиця. Клініко-лабораторні показники у хворих на ЦД 2-го типу в динаміці лікування різними формами метформіну

Показники	Діаформін (n=24)		Діаформін SR (n=24)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Маса тіла, кг	89,6 $\pm$ 2,1	85,3 $\pm$ 2,1	88,7 $\pm$ 1,9	84,2 $\pm$ 1,7
САТ мм рт. ст.	172 $\pm$ 6	158 $\pm$ 5	160 $\pm$ 7	156 $\pm$ 6
HbA1c, %	8,81 $\pm$ 1,02	6,41 $\pm$ 0,14*	9,44 $\pm$ 0,9	8,6 $\pm$ 1,6*
Глюкоза крові натще, ммоль/л	7,33 $\pm$ 1,31	6,03 $\pm$ 0,63*	7,12 $\pm$ 1,31	6,93 $\pm$ 1,66
Глюкоза крові постпрандіальна	9,0 $\pm$ 1,58	7,9 $\pm$ 0,37*	8,01 $\pm$ 1,4	7,95 $\pm$ 1,06
Тригліцериди, ммоль/л	3,86 $\pm$ 0,04	2,3 $\pm$ 0,1*	3,03 $\pm$ 0,84	2,35 $\pm$ 0,7
Холестерин, ммоль/л	5,22 $\pm$ 1,26	4,58 $\pm$ 0,7*	5,29 $\pm$ 0,94	5,02 $\pm$ 0,9

Примітка. *Вірогідні зміни показників до і після лікування ($p < 0,05$).

Список використаної літератури

1. Гульчій М.В., Замолотова К.О., Соколова Л.К. та ін. Системний контроль глікозильованого гемоглобіну — шлях до покращення лікування і якості життя людей з цукровим діабетом // *Діабет, ожиріння, метаболічний синдром*. — 2014. — № 4. — С. 91-98.
2. Owen M.R., Doran E., Halestrap A.P. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex of the mitochondrial respiratory chain // *Biochem. J.* — 2000. — Vol. 348. — P. 607-614.
3. Laakso M. Prevention of type 2 diabetes // *Curr. Mol. Med.* — 2005. — Vol. 5 — P. 365-374.
4. Miller R.A., Chu Q., Xie J., Foretz M., Viollet B., Birnbaum M.J. Biguanides suppress hepatic glucagon signaling by decreasing production of cyclic AMP // *Nature*. — 2013. — Vol. 494. — P. 256-260.
5. Hong Y., Rohatagi S., Habtemariam B. et al. Population exposure-response modeling of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus // *The Journal of Clinical Pharmacology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 696-707.
6. Maida A.L., Lamont B.J., Drucker D.J. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54 (2). — P. 339-49. Doi: 10.1007/S00125-010-1937-Z. Epub. 2010 Oct. 23.
7. Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus / Ralph A. DeFronzo, M.D., Anita M. Goodman, M.D., and the Multicenter Metformin Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 541-549. DOI: 10.1056/NEJM199508313330902.
8. Standeven K.F., Ariens R.A., Whitaker P., Ashcroft A.E., Weisel J.W., Grant P.J. The effect of dimethylbiguanide on thrombin activity, FXIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51 (1). — P. 189-197.
9. Dowling R.J.O., Goodwin P.J., Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment // *BMC Medicine*. — 2011. — Vol. 9. — P. 33.
10. Anfossi G., Bonomo K., Trovati M. The cardiovascular effects of metformin: further reasons to consider an old drug as a cornerstone in the therapy of type 2 diabetes mellitus // *Curr. Vasc. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 8 (3). — P. 327-337.

Надійшла до редакції 01.08.2016