



¹ Рязанский
государственный
медицинский
университет
им. академика
И.П. Павлова

² Областная
клиническая больница,
Рязань

Глибенкламид в лечении сахарного диабета 2 типа с диабетической нейропатией

И.И. Дубинина¹, С.В. Берстнева¹, М.Н. Кузин², В.В. Баранов¹

Адрес для переписки: Инесса Ивановна Дубинина, inessa.dubinina@mail.ru

Цель исследования: изучение влияния микронизированных форм глибенкламида на вариабельность гликемии и неврологические изменения у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и диабетической нейропатией (ДН).

Материал и методы. Обследовано 16 больных СД 2 типа и ДН, которым проводилось лечение микронизированными формами глибенкламида (1,75 и 3,5 мг) в суточной дозе 7,0–10,5 мг, препаратами альфа-липоевой кислоты и витаминов группы В.

Изучались вариабельность гликемии методом восьмиточечного СКГ с расчетом SD и CV, динамика HbA1c, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и ИА. Оценка позитивной и негативной неврологической симптоматики проводилась по TSS, NIS-LL с исследованием температурной чувствительности, ВАШ, опроснику Мак Гилла, по результатам ЭНМГ n. tibialis и n. peroneus с определением амплитуды М-ответа, СРВ и РЛ.

Результаты. У больных СД 2 типа, страдающих ДН, на фоне приема микронизированных форм глибенкламида зафиксировано снижение уровня HbA1c, глюкозы перед ужином, вариабельности гликемии и ИА. Через 12 недель терапии по NIS-LL отмечены улучшение вибрационной чувствительности и снижение общей оценки неврологических изменений, тенденция к повышению тактильной чувствительности, по TSS – уменьшение онемения в голенях и стопах, общей оценки симптомов ДН, тенденция к уменьшению жжения, по опроснику Мак Гилла – снижение суммарной оценки боли, по сенсорной и эвалюативной шкалам – тенденция к уменьшению РИБ, по ВАШ – улучшение состояния. При ЭНМГ выявлено увеличение амплитуды М-ответа n. peroneus (левый), тенденция к уменьшению РЛ n. tibialis (левый) и увеличению СРВ n. tibialis (правый).

При корреляционном анализе установлена прямая связь между показателями HbA1c и CV, общей оценкой по NIS-LL, обратная связь HbA1c с СРВ, а также CV с показателями амплитуды М-ответа, SD с суммарной оценкой выраженности боли по опроснику Мак Гилла.

Заключение. Применение микронизированных форм глибенкламида способствует снижению вариабельности гликемии и компенсации углеводного обмена, а также улучшению показателей неврологического статуса пациентов с ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, микронизированные формы глибенкламида, диабетическая нейропатия, электронейромиография



Сахарный диабет (СД) 2 типа – хроническое прогрессирующее заболевание. По прогнозам экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), к 2040 г. в мире количество больных может увеличиться до 642 млн. В России в 2015 г. по показателю «обращаемость в лечебные учреждения» таких пациентов было 4,1 млн, при этом с СД 2 типа – 3,7 млн. Однако фактическое число больных, по результатам эпидемиологических исследований Эндокринологического научного центра, достигает 9–10 млн – 7% населения [1, 2].

Ведущее место в структуре осложнений СД занимает диабетическая дистальная нейропатия, субклиническая и клиническая формы поражения периферических нервов. Она является предиктором развития синдрома диабетической стопы, прогрессирование которого нередко приводит к нетравматической ампутации. Согласно данным исследования UKPDS, при выявлении СД 2 типа у 14–20% пациентов уже отмечается диабетическая нейропатия (ДН), ее распространенность увеличивается с увеличением длительности и тяжести заболевания [3].

Основными метаболическими факторами развития диабетической дистальной сенсомоторной нейропатии считаются гипергликемия и вариабельность гликемии, окислительный стресс, неферментативное гликозилирование белков, а также системное воспаление с повышением уровня С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов. Вследствие этого нарушаются внутриклеточная осморегуляция, эндоневральный кровоток, проводимость по нервным волокнам и цитотоксический эффект конечных продуктов гликозилирования (КПГ). Последние, взаимодействуя с атерогенными фракциями липидного спектра, влияют на липидный обмен и активируют процессы перекисного окисления липидов [4, 5].

Наиболее часто при СД 2 типа наблюдается симметричная дистальная нейропатия – 80% случаев. Распространенность болевой формы ДН варьирует от 8 до 26% в зависимости от критериев оценки болевого синдрома [5]. Хроническая боль обуславливает снижение качества жизни пациентов [6]. Ремиссия боли ассоциируется с небольшой ее длительностью, предшествующим снижением массы тела и менее тяжелыми формами потери чувствительности.

Компенсация СД способствует снижению риска развития и прогрессирования его осложнений. В настоящее время подходы к лечению СД значительно изменились. Так, согласно консенсусу Российской ассоциации эндокринологов, приоритетным считается достижение индивидуального гликемического контроля – в зависимости от возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сердечно-сосудистых осложнений и риска гипогликемии [1].

Более трех десятилетий при СД используются производные сульфонилмочевины. Среди препаратов данного класса золотым стандартом пероральной сахароснижающей терапии СД 2 типа признан глибенкламид как в виде монотерапии, так и комбинированной. Глибенкламид способствует закрытию аденозинтрифосфат-зависимых K^+ -каналов, повышению содержания внутриклеточного Ca^{2+} и секреции инсулина бета-клетками. Это приводит к восстановлению первой фазы секреции инсулина и снижению постпрандиальной гликемии [7].

Особенностью лекарственных форм глибенкламида считается постепенное нарастание сахароснижающего эффекта, что достигается благодаря медленной абсорбции и низкой биодоступности. Однако в постабсорбционном периоде повышается риск развития гипогликемии, особенно при приеме больших доз [8]. Микронизированная

форма глибенкламида позволяет повысить биодоступность и длительно поддерживать терапевтическую концентрацию вещества в крови при приеме более низких доз. Так, биодоступность обычного глибенкламида в дозе 5 мг составляет 29–69%, его микронизированной формы – приблизительно 100% [9].

Микронизированная форма глибенкламида по 1,75 и 3,5 мг хорошо известна с 1985 г. Пик ее сахароснижающего действия практически совпадает с фазой постабсорбционной гипергликемии, что способствует снижению риска развития гипогликемических состояний между приемами пищи [10].

На данный момент вопрос о плейотропных эффектах микронизированной формы глибенкламида изучен недостаточно. В этой связи представляется актуальным исследовать роль такой терапии в профилактике прогрессирования ДН.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стало изучение влияния микронизированных форм глибенкламида на вариабельность гликемии и неврологические изменения у пациентов с СД 2 типа и ДН.

Материал и методы

В эндокринологическом отделении Рязанской областной клинической больницы проведено открытое сравнительное исследование с участием 16 пациентов (7 мужчин и 9 женщин). Длительность СД 2 типа – $9,2 \pm 3,6$ года, ДН – $7,4 \pm 3,1$ года, средний возраст больных – $56,4 \pm 4,2$ года, индекс массы тела – $27,9 \pm 3,6$ кг/м². В 37,5% случаев диагностирована диабетическая ретинопатия, 43,8% – диабетическая нефропатия, 81,3% – артериальная гипертензия.

Сахароснижающая терапия проводилась согласно принципам стратификации с применением микронизированных форм глибенкламида в дозах 1,75 и 3,5 мг, суточная доза – 7,0–10,5 мг.

Эндокринология



В качестве дополнительной патогенетической терапии назначались препараты альфа-липоевой кислоты (Октолипен, Тиоктацид, Тиогама, Берлитион) по 600 мг/сут в/в капельно и витаминов группы В (Комбилипен, Мильгамма) по 2 мл/сут в/м в течение двух недель, далее – пероральные препараты альфа-липоевой кислоты по 600 мг/сут и жирорастворимых форм тиаминсодержащих витаминов (Комбилипен табс, Мильгамма композитум, Бенфогамма) в течение 12 недель.

Изучалась динамика параметров углеводного обмена: гликированный гемоглобин (HbA1c) и вариабельность гликемии. Первый показатель определялся с помощью автоматического анализатора Nycocard Reader II. Второй – оценивался по восьми точкам самоконтроля гликемии (СКГ) с расчетом стандартного отклонения (standard deviation – SD) и коэффициента вариабельности (coefficient of variation – CV). Показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой

плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ) с расчетом холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и индекса атерогенности (ИА) – определяли ферментативным методом с использованием биохимического анализатора Olimpus 400 (Япония) в биохимической лаборатории Рязанской областной клинической больницы.

Исследование неврологического статуса проводилось в кабинете диабетической стопы. Для оценки позитивной неврологической симптоматики применяли TSS (Total Symptom Score), вибрационной, тактильной, болевой чувствительности, сухожильных рефлексов, мышечной силы в нижних конечностях – NIS-LL (Neuropathy Impairment Score – Lower Limb), температурной – комплексное устройство Twin-Tip (Германия). Для определения выраженности болевого синдрома и его интенсивности использовали опросник Мак Гилла с расчетом индекса числа выбранных дескрипторов (ИЧВД) и рангового индекса боли (РИБ) и десятибалльную Визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Проводилась также стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) *nervus tibialis* и *nervus peroneus* с помощью анализатора «Синапсис» (Россия) с определением амплитуды М-ответа, скорости распространения возбуждения (СРВ) и резидуальной латентности (РЛ). Все пациенты обследовались дважды: исходно и через 12 недель. Для статистической обработки данных использована программа Statistica 10. Данные представлены в виде $M \pm m$. Для установления связи между показателями использовали t-критерий Стьюдента. Нормальность распределения значений проверялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Связь между различными показателями устанавливали с помощью корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

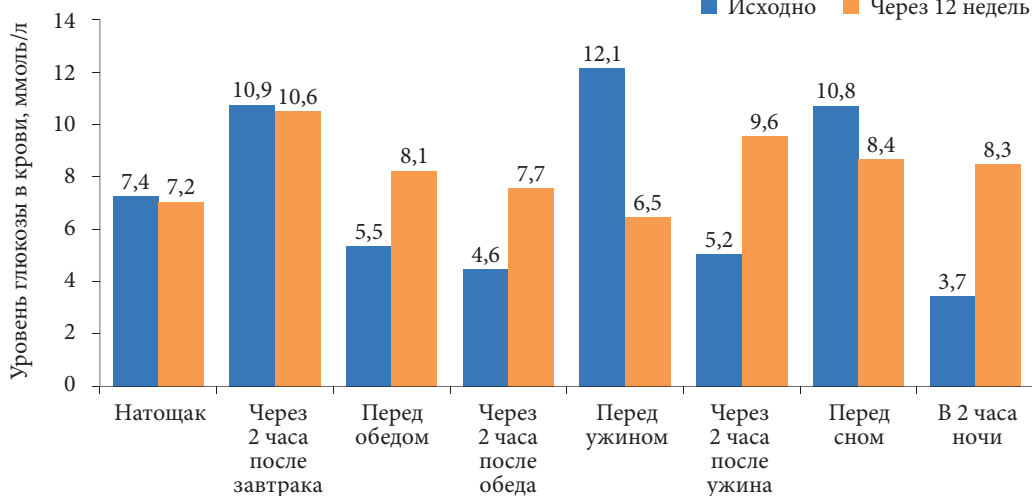
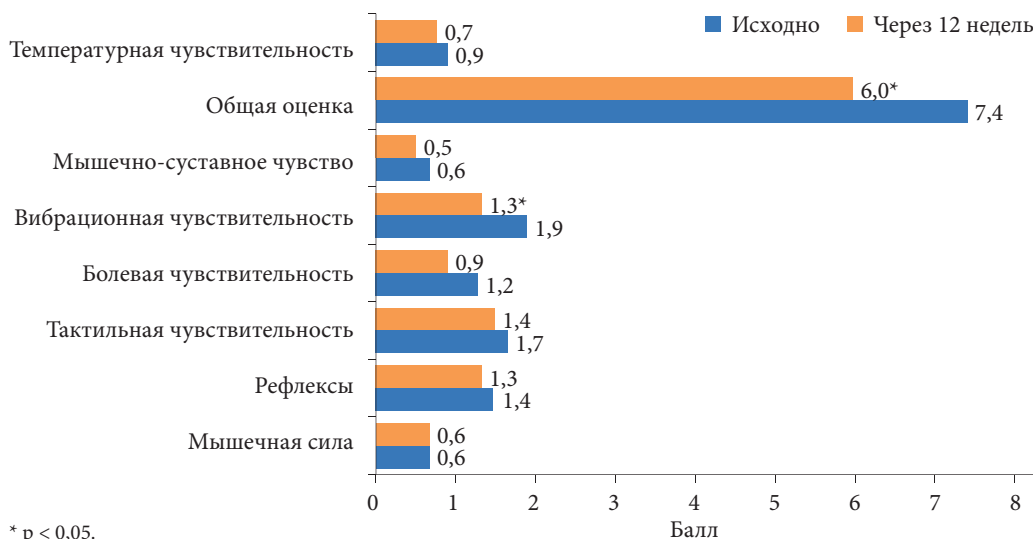


Рис. 1. Влияние терапии микронизированными формами глибенкламида на динамику гликемии у больных СД 2 типа и ДН по данным восьмиточечного гликемического контроля



* $p < 0,05$.

Рис. 2. Динамика неврологических проявлений ДН по NIS-LL и температурной чувствительности



Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании, форма утверждена этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова (протокол № 5 от 07.12.2012).

Результаты

Через 12 недель терапии у больных СД 2 типа и ДН отмечено снижение HbA1c с $8,6 \pm 0,4$ до $7,4 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$), а также гликемии перед ужином (рис. 1). При оценке вариабельности гликемии выявлено уменьшение SD с $3,6 \pm 0,4$ до $2,3 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,01$) и CV с $25,7 \pm 1,8$ до $19,1 \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$). Достижение индивидуальных целевых значений гликемии – HbA1c $< 7,0\%$ зафиксировано в 57% случаев.

Исходно у пациентов была диагностирована дислипидемия с повышением атерогенных фракций липидного спектра. Через 12 недель ИА снизился с $4,1 \pm 0,3$ до $3,3 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

При анализе неврологического статуса по NIS-LL у больных СД 2 типа через 12 недель наблюдалось улучшение вибрационной чувствительности и снижение общей оценки неврологических изменений (рис. 2). Кроме того, выявлена тенденция к повышению тактильной чувствительности.

Исходно при ЭНМГ-исследовании *n. tibialis* и *n. peroneus* зарегистрировано снижение CPB, амплитуды М-ответа и увеличение РЛ. Через 12 недель наблюдалось увеличение амплитуды М-ответа *n. peroneus* (левый), тенденция к уменьшению РЛ *n. tibialis* (левый) и увеличению CPB *n. tibialis* (правый) (табл. 1).

На клинической стадии ДН через 12 недель по TSS уменьшилось онемение в голенях и стопах и общая оценка симптомов, наметилась тенденция к снижению жжения (рис. 3).

Анализ ответов пациентов по опроснику Мак Гилла в конце наблюдения показал снижение суммарной оценки боли. Отмечена также тенденция к уменьшению

РИБ сенсорной шкалы, РИБ эвалюативной шкалы (табл. 2). Выявлено улучшение по ВАШ.

При проведении корреляционного анализа у больных СД 2 типа и ДН обнаружена прямая связь между показателями HbA1c и коэффициентом вариабельности гликемии ($r = 0,32$, $p = 0,016$), общей оценкой симптомов по NIS-LL ($r = 0,57$, $p = 0,039$), обратная связь между уровнем HbA1c и CPB ($r = -0,41$, $p = 0,02$), CV и показателями амплитуды М-ответа ($r = -0,36$, $p = 0,015$), SD гликемии и суммарной оценкой по опроснику Мак Гилла ($r = 0,41$, $p = 0,037$).

Вывод

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

1. У больных СД 2 типа и ДН терапия микроинсулированными формами глибенкламида через 12 недель привела к улучшению параметров углеводного обмена и снижению CV, SD. Индивидуального целевого уровня гликемии – HbA1c $< 7,0\%$ достигли 57% пациентов, при этом зафиксировано снижение ИА.

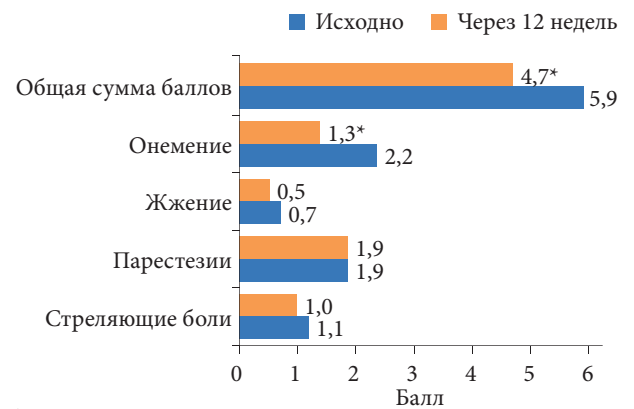
2. Выявлено улучшение показателей неврологического статуса: снижение суммы баллов, повышение вибрационной чувствительности по NIS-LL, уменьшение онемения и суммарной оценки по TSS, суммарной оценки боли по опроснику Мак Гилла, увеличение амплитуды М-ответа *n. peroneus* (левый).

3. Проведенное исследование подтверждает обоснованность и эффективность применения микроинсулированных форм глибенкламида у больных СД 2 типа и дистальной диабетической нейропатией. 🌐

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие потенциальных и иных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.



* $p < 0,05$.

Рис. 3. Изменение клинических симптомов ДН по TSS у больных СД 2 типа

Таблица 1. Динамика показателей ЭНМГ *n. tibialis* и *n. peroneus* у больных СД 2 типа и ДН

Показатели	Исходно	Через 12 недель
<i>N. tibialis</i>		
Левый:		
✓ CPB, м/с	$32,5 \pm 2,1$	$38,1 \pm 1,1$
✓ РЛ, мс	$4,3 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,6$
✓ Амплитуда М-ответа, мВ	$3,0 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,3$
Правый:		
✓ CPB, м/с	$36,9 \pm 1,4$	$39,1 \pm 2,0$
✓ РЛ, мс	$3,5 \pm 0,4$	$2,3 \pm 0,3$
✓ Амплитуда М-ответа, мВ	$2,2 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,2$
<i>N. peroneus</i>		
Левый:		
✓ CPB, м/с	$37,2 \pm 3,0$	$38,4 \pm 1,7$
✓ РЛ, мс	$3,2 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,1$
✓ Амплитуда М-ответа, мВ	$2,6 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,2^*$
Правый:		
✓ CPB, м/с	$35,9 \pm 1,3$	$41,4 \pm 1,8$
✓ РЛ, мс	$4,1 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,4$
✓ Амплитуда М-ответа, мВ	$2,1 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,3$

* $p < 0,05$.

Таблица 2. Изменение выраженности боли при ДН, балл

Показатели	Исходно	Через 12 недель
Сенсорная шкала:		
✓ РИБ	$7,2 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,4$
✓ ИЧВД	$6,8 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,5$
Аффективная шкала:		
✓ РИБ	$4,9 \pm 0,8$	$4,7 \pm 0,2$
✓ ИЧВД	$2,4 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,6$
Эвалюативная шкала:		
✓ РИБ	$2,6 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,3$
Суммарная оценка по опроснику Мак Гилла		
Оценка по ВАШ	$23,9 \pm 0,6$	$18,4 \pm 0,4$
Оценка по ВАШ	$6,4 \pm 0,8$	$4,1 \pm 0,5^*$

* $p < 0,05$.



Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й вып.) // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 1S. С. 1–112.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
3. Гурьева И.В. Диабетическая стопа: факторы риска и профилактика. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / под ред. А.С. Аметова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 62–646.
4. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Доскина Е.В., Аблина К.Н. Эффективное лечение диабетической нейропатии комплексным препаратом Кокарнит // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 43. Эндокринология. № 5. С. 44–50.
5. Строков И.А. Эффективность альфа-липоевой кислоты при диабетической полиневропатии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2013. № 3. С. 33–38.
6. Дубинина И.И., Урясьев О.М., Каратыш Т.В. Оценка качества жизни и корреляции углеводного обмена, гормонального спектра у больных сахарным диабетом 2 типа с первичным гипотиреозом, осложненным дистальной нейропатией // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2011. № 4. С. 99–103.
7. Wei H., Dalton C., Di Maso M. et al. Physicochemical characterization of five glyburide powders: a BCS based approach to predict oral absorption // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2008. Vol. 69. № 3. P. 1046–1056.
8. Chaudhary A., Nagaich U., Gulati N. et al. Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: a recent review // J. Advanc. Pharm. Educ. Res. 2012. Vol. 2. № 1. P. 32–67.
9. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus // Drugs. 2004. Vol. 64. № 12. P. 1339–1358.
10. Carlson R.F., Isley W.L., Ogrinc F.G., Klobucar T.R. Efficacy and safety of reformulated, micronized glyburide tablets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter, double-blind, randomized trial // Clin. Ther. 1993. Vol. 15. № 5. P. 788–796.

Glibenclamide in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Diabetic Neuropathy

I.I. Dubinina¹, S.V. Berstneva¹, M.N. Kuzin², V.V. Baranov¹

¹ I.P. Pavlov Ryazan State Medical University

² Regional Clinical Hospital, City of Ryazan

Contact person: Inessa Ivanovna Dubinina, inessa.dubinina@mail.ru

Objective: to examine impact of micronized glibenclamide on variability of glycemia and neurological changes in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and diabetic neuropathy (DN).

Material and Methods. There were examined 16 patients with type 2 DM and diabetic neuropathy (DN) treated with micronized glibenclamide (dosage: 1.75 and 3.5 mg), at daily dose 7.0–10.5 mg, alpha-lipoic acid and group B vitamins.

Glycemic variability was examined by self-monitoring blood glucose at eight time points and calculating SD and CV, dynamic HbA1c, total cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, triglycerides and Atherogenic Index (AI). Positive and negative neurological symptoms were assessed by using TSS, NIS-LL with checking thermal sense, visual analog scale (VAS), McGill Pain Questionnaire, ENMG in n. tibialis and n. peroneus with measuring M-response amplitude, nerve conduction velocity (NCV), residual latency (RL).

Results. Patients with type 2 DM suffering from DN treated with micronized glibenclamide were found to have lowered HbA1c, glucose level before dinner, glycemic variability and AI. After performing a 12-week therapy it was demonstrated that vibration sensation was improved according to the NIS-LL and ameliorated general neurological symptoms, touch sensitivity tended to elevate, according to TSS – decreased numbness in lower leg and feet, general symptoms of DN, burning sensation tended to decrease, McGill Pain Questionnaire revealed reduced overall pain scores, sensation and evaluation scales found that rank pain index tended to decline, and VAS was improved. ENMG revealed increased M-response amplitude in n. peroneus (left side), RL in n. tibialis (left side) tended to decrease and NCV in n. tibialis (right side) increased.

A correlation analysis found a direct relationship between magnitude of HbA1c and CV, overall estimate according to the NIS-LL, inverse relationship between HbA1c and NCV as well as CV and M-response amplitude, SD and overall pain scores assessed by McGill Pain Questionnaire.

Conclusions. Use of micronized glibenclamide contributes to lowered glycemic variability and compensated carbohydrate metabolism as well as improved parameters of neurological status of patients with DN.

Key words: type 2 diabetes mellitus, micronized glibenclamide, diabetic neuropathy, electroneuromyography

Эндокринология

Манинил®

Глибенкламид 1,75/3,5

СБАЛАНСИРУЙ ДИАБЕТ!¹

Высокоэффективный
доступный препарат²,³

- **Высокотехнологичная микронизированная форма⁴**
- **Достоверное снижение риска развития осложнений СД 2 типа⁵**
- **Дополнительный кардиопротективный и антиаритмический эффект⁶**

1. H.G.Creuzfeldt-institute zu Kiel, July 2010

2. Данные IMS 2014

3. UKPDS Holman RR, et al. N Engl J Med 2008; 359: 1577-1588

4. О.И. Карпов, Микронизированный глибенкламид – модификация лекарственной формы и кинетики, нацеленная на результат. РМЖ, 2006

5. UKPDS33.Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-5

6. Kahn SE et al. N Engl J Med. 2006;355:2427-2443; TM Devis et al. Diabetes Care. 1998, Vol 21, № 4 637-640

Торговое патентованное название препарата: Манинил®. Международное непатентованное название препарата: глибенкламид. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевины II поколения. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами, кроме производных сульфонилмочевины и глинидов. Способ применения и дозы. Доза препарата зависит от возраста, тяжести течения диабета, концентрации глюкозы в крови натощак и через 2 ч после еды. Начальная доза препарата Манинил® составляет 1,75–3,5 мг 1 раз в сутки. Если начальная доза не приводит к достижению адекватного метаболического контроля, дозу препарата Манинил® следует поэтапно, под врачебным контролем повышать. Максимальная суточная доза препарата Манинил® – 10,5 мг в сутки. Препарат следует принимать перед едой, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Суточные дозы препарата до 3,5 мг следует принимать 1 раз в сутки – утром, непосредственно перед завтраком. Более высокие дозы делят на утренний и вечерний прием в соотношении 2:1. Противопоказания: повышенная чувствительность к глибенкламиду и/или другим компонентам, входящим в состав препарата; повышенная чувствительность к другим производным сульфонилмочевины, сульфонилмочевинам, мочегонным (диуретическим) средствам, содержащим в молекуле сульфонилмочевинную группу и тиробензолу; сахарный диабет 1 типа; диабетической ketoacidosis; диабетическая прекома и кома; состояние после резекции поджелудочной железы; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); декомпенсация углеводного обмена при инфекционных заболеваниях, ожогах, травмах или после больших хирургических операций, когда показано проведение инсулинотерапии; лейкопения; кишечная непроходимость; парез желудка; наследственная непереносимость лактозы; дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и лактозы; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; беременность и период лактации; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при нарушениях функции щитовидной железы; ликорачном синдроме; церебральном атеросклерозе; гипотонии передней доли гипофиза или коры надпочечников; хроническом алкоголизме; острой алкогольной интоксикации; состоянии, сопровождающемся нарушением всасывания пищи и развитием гипогликемии; в возрасте старше 70 лет. Побочное действие. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия, увеличение массы тела. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, чувство тяжести в желудке, отрыжка, рвота, абдоминальная боль, «металлический» привкус во рту. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: временное повышение активности билирубина («печеночная форма»). Инфекционный холера, гепатит. Нарушения со стороны иммунной системы: зуд, крапивница, пурпура, лихорадка, повышение фотосенсибилизации, генерализованные аллергические реакции, аллергический васкулит, анафилактический шок. Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической систем: тромбоцитопения, лейкопения, эритропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия. Прочие: нарушение зрения, расстройства accommodation, усиление диуреза, проводящая протенирия, гипонатриемия, дисульфидоподобная реакция при приеме алкоголя. Перекрестная реакция на пробенцид, производные сульфонилмочевины, сульфаниламиды, мочегонные средства, содержащие в молекуле сульфонилмочевинную группу. Условия отпуска: по рецепту. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению (от 02.03.2012 и 16.03.2012). Информация для специалистов здравоохранения.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>

RU-MAN-07-2016 Одобрено_декабрь 2016