

Место ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в терапии сахарного диабета 2 типа

К.м.н. Н.А. Демидов

ГБУЗ «ЩКБ ДЗМ», Щербинка, Москва

РЕЗЮМЕ

Подходы к терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) претерпели значительные изменения за последние 15 лет. Появление новых классов сахароснижающих препаратов привело к трансформации клинических подходов и изменению стратегических целей терапии. Внедрение в клиническую практику в 2005 г. препаратов, действие которых основано на эффектах инкретинов, позволило значительно повысить эффективность сахароснижающей терапии с одновременным улучшением параметров ее безопасности. До настоящего времени ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) занимают ведущее место среди всех новых классов сахароснижающих препаратов. За последние 10 лет вектор сахароснижающей терапии сместился в сторону широкого использования препаратов с доказанными кардионепротегирующими свойствами (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1). Несмотря на изменение клинических подходов к терапии СД2, эффективность и безопасность иДПП-4 определяют их широкое использование в реальной клинической практике. Новый препарат из группы иДПП-4 — эвоглиптин демонстрирует эффективность и безопасность, сопоставимую с «эталонными», хорошо изученными препаратами данного класса (ситаглиптин, линаглиптин) и может широко применяться в терапии СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибитор дипептидилпептидазы 4-го типа, инкретины, эвоглиптин.

Для цитирования: Демидов Н.А. Место ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа в терапии сахарного диабета 2 типа. РМЖ. 2023;2:12–15.

ABSTRACT

The place of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus

N.A. Demidov

Shcherbinsk City Hospital, Shcherbinka, Moscow

Treatment tactics in type 2 diabetes mellitus (DM2) have undergone significant changes over the past 15 years. The emergence of new hypoglycemic drug classes has led to a transformation of clinical methods and a change in the therapy goals. The administration into clinical practice (2005) of incretin-based pharmacotherapies made it possible to significantly increase the efficacy of hypoglycemic therapy with simultaneous improvement of its safety parameters. To date, dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors occupy a leading place among all new classes of hypoglycemic drugs. Over the past 10 years, the vector of hypoglycemic therapy has shifted towards the widespread use of drugs with proven cardio-nephroprotective properties (sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists). Despite the change in clinical methods to the treatment of DM2, the efficacy and safety of DPP-4 inhibitors determine their widespread use in real clinical practice. A new drug from the DPP-4 inhibitor group, evogliptin, demonstrates efficacy and safety comparable to the reference, well-studied drugs of this class (sitagliptin, linagliptin) and can be widely adopted in the therapy of DM2.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, incretins, evogliptin.

For citation: Demidov N.A. The place of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. RMJ. 2023;2:12–15.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — одна из глобальных медицинских проблем современного мира. Тяжесть проблемы определяется огромной распространенностью данного заболевания, его влиянием на продолжительность жизни и инвалидизацию пациентов.

Численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2019 г. превысила 463 млн. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2030 г. СД будут страдать 578 млн человек, а к 2045 г. — 700 млн [1]. По данным федерального регистра СД, в РФ на 01.01.2021 состояло на диспансерном учете 4 799 552 человека (3,23% населения), из них 92,5% (4 434 876) — СД2 [1].

Результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД2. Таким образом, реальная численность пациентов с СД2 в РФ не менее 10 млн человек (около 7% населения) [1].

В течение нескольких десятилетий арсенал препаратов для терапии СД2 был представлен преимущественно препаратами метформина, сульфонилмочевины (СМ) и инсулина. Значительно реже в терапии СД2 использовались глиниды, acarbose, тиазолидиндионы. Глобальные изменения в подходах к терапии СД2 произошли после внедрения в клиническую практику в 2005 г. [2] препаратов, оказывающих сахароснижающее действие за счет влияния на выработку инкретинов — гормонов ЖКТ, стимулирующих синтез инсулина β -клетками поджелудочной железы в качестве одного из многочисленных биологических эффектов.

Различные дефекты выработки инкретинов, по современным данным, занимают важное место в патогенезе развития и прогрессирования СД2 [3, 4].

В качестве инкретинов, играющих важнейшую роль в патогенезе СД2, рассматриваются: глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП, glucose-dependent

insulinotropic polypeptide, GIP) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1, glucagon-like peptide-1, GLP-1). Указанные инкретины синтезируются клетками слизистой кишечника в ответ на прием пищи, что приводит к стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина поджелудочной железой с одновременным подавлением выработки глюкагона. За счет инкретиновых эффектов осуществляется 50–70% стимулированной пероральным употреблением глюкозы секреции инсулина, что говорит о важности данного механизма в поддержании энергетического баланса организма и стабильного физиологического диапазона уровня глюкозы крови [5].

Дефицит выработки инсулина, чаще всего лежащий в основе патогенеза СД2, в значительной части может быть обусловлен нарушением эффектов инкретиновых гормонов, связанным не только со снижением секреции инкретинов, но и с развитием инкретинорезистентности, прежде всего в отношении ГИП [6]. ГИП обладает большим потенциалом в стимуляции секреции глюкагона, что особенно наглядно при низких концентрациях глюкозы, в то время как ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона наиболее значимо при гипергликемии, что, в свою очередь, приводит к снижению продукции глюкозы в печени [7].

На сегодняшний день в реальной клинической практике широко применяются два класса сахароснижающих препаратов, механизм действия которых связан с эффектами инкретинов: агонисты рецептора ГПП-1 (арГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (идПП-4).

Ингибиторы ДПП-4 — это препараты, влияющие на содержание ГПП-1 в крови за счет ингибирования фермента сериновой протеазы ДПП-4, биологической ролью которого как раз и является деградация ГПП-1. Создание ингибиторов данного фермента с целью увеличения времени действия эндогенного ГПП-1 позволило приблизить концентрацию ГПП-1 у больных СД2 к физиологическим значениям с одновременным восстановлением глюкозозависимой секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и снижением уровня гликемии [8].

К клиническим проявлениям идПП-4 относятся: высокий уровень безопасности в отношении гипогликемии, отсутствие влияния на массу тела, возможность использования в виде фиксированных комбинаций, а также потенциальный протективный эффект в отношении β -клеток поджелудочной железы [1].

Класс идПП-4 считается безопасным в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так как для большинства представителей данного класса проведены рандомизированные клинические исследования либо имеются крупные метаанализы [9–14]. Сердечно-сосудистая безопасность применения идПП-4 была продемонстрирована в метаанализе, который включал 157 478 пациентов с СД2 [15]. Только саксаглиптин в исследовании SAVOR-TIMI [16] продемонстрировал статистически значимое повышение частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН). Вследствие этого ХСН указана в инструкции как противопоказание к применению препарата.

С 2015 г. в клинических подходах к терапии СД2 произошли существенные изменения. Опубликованные результаты многочисленных исследований по кардиобезопасности сахароснижающих препаратов привели к формированию нового направления в терапии СД2 — кардионепротек-

ции. Исследования EMPAREG-OUTCOME [17] и LIDER [18] впервые продемонстрировали кардионепротективные эффекты препаратов из классов ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и арГПП-1 и радикально изменили подходы к терапии СД2.

Российские алгоритмы специализированной помощи больным СД (2021) уже на старте терапии рекомендуют определить доминирующую клиническую проблему [1]. Если у пациента есть атеросклеротические ССЗ (АССЗ) или высокий риск их развития, то необходимо назначить арГПП-1 или иНГЛТ-2 с доказанными преимуществами для данной популяции пациентов. В случае наличия ХСН терапия больного СД2 обязательно должна включать препарат из группы иНГЛТ-2. При наличии хронической болезни почек (ХБП) также используются препараты из группы иНГЛТ-2 (имеют приоритет в случае микроальбуминурии) или арГПП-1 с доказанными для данной популяции больных протективными свойствами.

В случае, когда у пациента отсутствует необходимость назначения кардионепротективной терапии, современные российские алгоритмы рекомендуют обращать внимание на такие цели, как безопасность в отношении гипогликемических состояний (приоритетные классы: метформин, идПП-4, арГПП-1, иНГЛТ-2, тиазолидиндионы) или необходимость снижения массы тела (приоритетные классы: метформин, арГПП-1, иНГЛТ-2).

С учетом современных рекомендаций по выбору классов сахароснижающих препаратов возникает вопрос о месте идПП-4 в практике терапии СД2. Несмотря на то, что в рекомендациях по выбору сахароснижающих препаратов идПП-4 отнесены к приоритетным только в отношении безопасности с точки зрения развития гипогликемических состояний, реальные возможности по их эффективному использованию гораздо шире.

По данным Федерального регистра сахарного диабета, в 2021 г. из всех сахароснижающих препаратов современных классов чаще всего использовались именно идПП-4. Так, в монотерапии СД2 идПП-4 получали 3,2% пациентов (арГПП-1 и иНГЛТ-2 — менее 1,0% пациентов суммарно). В двухкомпонентной терапии пероральными сахароснижающими препаратами идПП-4 получали 16,3% пациентов, иНГЛТ-2 — 5,0%, арГПП-1 — 0,25% пациентов. В трех- и более компонентной терапии идПП-4 получали 64,5%, а иНГЛТ-2 — 35,8% [19].

Одной из клинических ситуаций, в которой назначение идПП-4 может быть приоритетным, является манифестация СД2 у пациентов без АССЗ. Преимущества применения данного класса препаратов в отношении длительного удержания показателей гликемического контроля в целевом диапазоне у больных СД2 с небольшой продолжительностью заболевания продемонстрированы в исследовании VERIFY на примере вилдаглиптина. Многочисленные эффекты инкретинов, влияющие на патогенез СД2, могут способствовать сохранению функционирующего пула β -клеток и тем самым замедлить развитие и прогрессирование отдаленных осложнений [20].

Еще одним основанием для широкого применения данного класса препаратов является их использование в двойных и тройных комбинациях с иНГЛТ-2 и другими классами сахароснижающих препаратов, в том числе у больных АССЗ, ХБП или ХСН (с учетом ограничений по применению). При этом необходимые кардионепротективные эффекты могут быть реализованы за счет использования иНГЛТ-2,

а добавление к терапии иДПП-4 может способствовать достижению целей гликемического контроля, без повышения риска гипогликемии и увеличения массы тела.

Кроме того, до настоящего времени в терапии СД2 широко используются препараты СМ, в том числе глибенкламид. При этом нередко препараты из группы СМ используются у пациентов старшей возрастной группы с АССЗ и высоким риском тяжелых последствий при развитии гипогликемии. Зачастую данные пациенты имеют уровень HbA1c <7,0%, а иногда и <6,5% и не нуждаются в мощной сахароснижающей терапии, а в некоторых случаях нуждаются в своевременном снижении дозировок сахароснижающих препаратов либо их отмене [21]. Замена в таких клинических ситуациях препаратов СМ на иДПП-4 может быть эффективным направлением повышения безопасности проводимой терапии без ущерба для сахароснижающей эффективности.

В реальной клинической практике терапии СД2 в РФ доля пациентов, получающих аГПП-1 (даже при наличии показаний), крайне невелика, и можно говорить о том, что кардионепротективные подходы чаще всего реализуются за счет применения иНГЛТ-2 [19]. Между тем иНГЛТ-2 имеют определенный спектр ограничений к применению и побочных эффектов, зачастую приводящих к отмене препаратов данного класса. Чаще всего побочные эффекты иНГЛТ реализуются в виде генитальных инфекций [1]. Таким образом, даже при наличии показаний к применению кардионепротективной терапии ряд пациентов по объективным причинам ее не получают. Использование иДПП-4, не обладающих доказанными кардионепротективными эффектами, но при этом имеющих лучший профиль переносимости и высокий уровень безопасности, может стать альтернативой в терапии таких пациентов.

Таким образом, несмотря на приоритет кардионепротективных подходов в современных рекомендациях по терапии СД2, иДПП-4 — это современный класс сахароснижающих препаратов с практически эталонной безопасностью и переносимостью, который в настоящее время широко используется в реальной клинической практике [19].

Одним из представителей класса иДПП-4, недавно появившимся на российском рынке, является эвоглиптин — селективный иДПП-4, участвующий в инактивации инкретинов: ГПП-1 и ГИП.

Биодоступность эвоглиптина при однократном приеме внутрь — более 50%, время достижения максимальной концентрации — от 3 до 5,5 ч. Препарат примерно одинаково распределяется между цельной кровью и плазмой, около 46% эвоглиптина связывается с плазменными белками. Основная часть (>80%) эвоглиптина циркулирует в крови в неизменном виде. При этом 5 метаболитов, образующихся в процессе биотрансформации, обнаруживаются преимущественно в плазме и моче и не обладают ДПП-4-ингибирующей активностью. Средний период полувыведения после однократного приема препарата в дозе от 1,25 до 60 мг составляет 32,5–39,8 ч. Экспозиция эвоглиптина увеличивается в 1,32 раза у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) от 30 до 59 мл/мин и в 1,52 раза у пациентов с рСКФ от 15 до 29 мл/мин по сравнению со здоровыми добровольцами¹.

Эвоглиптин при СД2 показан как дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля. Препарат может использоваться в качестве монотерапии и в комбинации с метформином.

Препарат принимается внутрь, независимо от приема пищи, которая не оказывает влияния на абсорбцию препарата. Рекомендованная доза эвоглиптина (Эводин®) составляет 5 мг 1 р/сут в качестве монотерапии или в комбинации с метформином; максимальная суточная доза препарата составляет 5 мг.

Предпосылками создания эвоглиптина были задачи по объединению всех клинически значимых для данной группы положительных характеристик, что позволило снизить однократную суточную дозу до 5 мг при сохранении терапевтических эффектов.

Эффективность и безопасность эвоглиптина у пациентов с СД2 были оценены в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании III фазы в параллельных группах. Сто шестьдесят пациентов с СД2 получали эвоглиптин в дозе 5 мг или плацебо в течение 24 нед. На 24-й неделе эвоглиптин значительно снижал уровни HbA1c по сравнению с плацебо (-0,23% против -0,05% соответственно, $p < 0,0001$). Кроме того, доля пациентов, достигших уровня HbA1c <6,5%, была значительно выше в группе эвоглиптина, чем в группе плацебо (33,3% против 15,2%, $p = 0,008$). Общая частота нежелательных явлений, включая гипогликемию, была одинаковой в обеих группах [22].

Исследование, направленное на оценку фармакокинетических и фармакодинамических характеристик эвоглиптина у пациентов с почечной недостаточностью, продемонстрировало, что экспозиция эвоглиптина в плазме крови и степень ингибирования активности ДПП-4 увеличивались при снижении функции почек. Средние площади под кривыми «концентрация-время» от 0 до 120 ч были увеличены в 1,2, 1,8 и 1,98 раза у субъектов с легкой, средней и тяжелой почечной недостаточностью соответственно. С учетом результатов предыдущих клинических исследований был сделан вывод, что подобное увеличение концентрации эвоглиптина в плазме крови не приведет к изменению его эффективности или безопасности [23].

Эффективность и безопасность эвоглиптина по сравнению с линаглиптином были изучены в исследовании EVERGREEN [24]. Исследование продемонстрировало высокую эффективность снижения уровня глюкозы и значительное улучшение показателей вариабельности гликемии (оценивалась по результатам непрерывного мониторинга гликемии) одновременно с высоким уровнем безопасности и переносимости у пациентов с СД2. Эффективность и безопасность были сопоставимы с таковыми для линаглиптина.

В рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании с участием 146 больных СД2 ($7,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 10,5\%$), проведенном в Бразилии, пациенты были случайным образом распределены на 12-недельное лечение эвоглиптином с использованием 1 р/сут дозы 2,5 мг ($n = 35$), 5 мг ($n = 36$) и 10 мг ($n = 36$) или ситаглиптином 100 мг ($n = 39$). Среднее снижение уровня HbA1c составило 1,26% (90% ДИ -1,7%, -0,8%), -1,2% (90% ДИ -1,4%, -0,8%), -1,29% (90% ДИ -1,6%, -1,0%) и -1,15% (90% ДИ -1,5%, -0,8%) в груп-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эводин®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0e809b94-862f-4281-bcd7-7f5a34bb2568 (дата обращения: 20.12.2022).

пах эвоглиптина 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и ситаглиптина 100 мг соответственно. Оба препарата показали себя как безопасные. В исследовании была подтверждена клиническая эффективность в дозах оптимальной дозы эвоглиптина 5 мг [25].

Для оценки эффективности и безопасности эвоглиптина по сравнению с ситаглиптином у пациентов с СД2 было проведено 24-недельное многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование и 52-недельное открытое исследование. Взрослые пациенты с СД2 (n=222) с уровнем HbA1c от 6,5 до 11%, получавшие стабильные дозы метформина (≥ 1000 мг/сут), были рандомизированы в соотношении 1:1 для добавления эвоглиптина 5 мг (n=112) или ситаглиптина 100 мг (n=110) 1 р/сут в течение 24 нед. Первичный анализ эффективности состоял из сравнения уровня HbA1c исходно и на 24-й неделе. Средние изменения HbA1c после добавления эвоглиптина или ситаглиптина составили -0,59% и -0,65% соответственно. Разница между группами составила 0,06% (двусторонний 95% ДИ от -0,10 до 0,22), что свидетельствует о сопоставимой эффективности. После 52-недельного лечения эвоглиптин демонстрировал стойкое снижение уровня HbA1c (-0,44% \pm 0,65%, p<0,0001). Оба вида терапии показали хорошую переносимость. Частота и типы нежелательных явлений были сопоставимы в обеих группах. Был сделан вывод о том, что добавление к терапии метформинном эвоглиптина в дозе 5 мг улучшает показатели гликемического контроля сопоставимо с добавлением ситаглиптина в дозе 100 мг [26].

В исследовании Эвокомби изучалась эффективность и безопасность эвоглиптина 5 мг у пациентов с СД2 с неадекватным контролем гликемии по сравнению с ситаглиптином (100 мг) в комбинации с метформинном на популяциях пациентов из разных этнических групп (Южная Корея и РФ). Исследование было спланировано как международное рандомизированное двойное слепое многоцентровое в параллельных группах с активным контролем и проведено на базе 33 клинических центров, 6 из которых расположены на территории Российской Федерации, 27 — на территории Южной Кореи. План исследования включал скрининг продолжительностью 2 нед. и период лечения, скрининг продолжительностью 24 нед. Первичной конечной точкой в исследовании являлось изменение уровня HbA1c на 24-й

неделе по сравнению с исходными значениями. По результатам исследования эвоглиптин показал сопоставимую с ситаглиптином эффективность при добавлении к терапии метформинном у пациентов с СД2 с неадекватным контролем гликемии [27].

Безопасность с точки зрения повышения риска сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных СД2 при использовании эвоглиптина была оценена по сравнению с глимепиридом. Популяционное когортное исследование было проведено с использованием общенациональной базы данных здравоохранения Южной Кореи с 1 января 2014 г. по 31 декабря 2018 г. В качестве первичной конечной точки были определены госпитализация или экстренный визит по поводу ССС, в качестве комбинированной конечной точки — цереброваскулярные события, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака, стенокардия и процедура реваскуляризации. По сравнению с глимепиридом применение эвоглиптина ассоциировалось со статистически значимым снижением риска наступления первичной конечной точки (скорректированное отношение рисков (сОР) 0,67, 95% ДИ 0,48–0,95), цереброваскулярных событий (сОР 0,41, 95% ДИ 0,22–0,78). Был сделан вывод, что применение эвоглиптина по сравнению с глимепиридом не увеличивает риск ССС [28].

Таким образом, можно утверждать, что, несмотря на глобальные изменения в подходах к терапии СД2, фокус на более раннее и широкое применение препаратов с доказанными кардионепротективными эффектами в соответствующих когортах пациентов, иДПП-4 на настоящий момент занимают ведущие позиции в терапии СД2. Для применения иДПП-4 сохраняются очевидные терапевтические ниши, в которых могут быть эффективно использованы сильные стороны данных препаратов, особенно связанные с их уникальным профилем безопасности и переносимости.

Новый иДПП-4 эвоглиптин благодаря сочетанию эффективности и безопасности может быть широко использован как в монотерапии больных СД2, так и в составе комбинаций с другими сахароснижающими препаратами, в том числе препаратами инсулина. ▲

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Верхняя ступень эволюции глиптинов по оптимальной цене

Высокоселективный ингибитор ДПП-4 нового поколения, не требующий коррекции дозы при заболеваниях почек

Рег. номер: ЛП-НК(000415)-(P)-RU



Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников, подлежит распространению в рамках повышения профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая выставки, конференции, симпозиумы и т. д. Подробная информация находится в инструкции по применению лекарственного препарата.

Торговое наименование: Эводин®. **Международное непатентованное наименование (МНН):** эвоглиптин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** действующее вещество: 5 мг эвоглиптина (в виде тартрата).
Спороногательные вещества: маннитол, крахмал прежелатинизированный, гипролоза низкозамещенная, гипролоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, Опадрай® O3B28796 белый (гипрометеллоза, титана диоксид, макрогол/полиэтиленгликоль).
Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство — дипептидил-пептидаза-4 ингибитор.
Код АТХ: A10BH07 **Показания к применению:** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии, комбинированной терапии с метформинном. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к эвоглиптину и/или другим ингибиторам ДПП-4, и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический кетоацидоз. Беременность и период грудного вскармливания. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). **Меры предосторожности:** Следует соблюдать осторожность у следующих пациентов: У пациентов с ХСН I функционального класса по классификации NYHA в связи с ограниченным опытом применения. У пациентов с наличием острого панкреатита в анамнезе. У пациентов с буллезным пемфигоидом. У пациентов с печеночной недостаточностью, т.к. не проводилось исследование. У пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени. Не рекомендуется применение эвоглиптина у пациентов с терминальным нарушением функции почек, требующим диализа.
Нежелательные реакции: При проведении 2-х контролируемых клинических исследований препарата эвоглиптин 5 мг как монотерапии, так и в комбинации с метформинном в течение 24-х и 52-х недель, частота которых превысила 3 %, составили: Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: гастрит, диспепсия, зубная боль, диарея, Инфекция и инвазия: назофарингит, перидонит, инфекции верхних дыхательных путей. Нарушения со стороны репродуктивной системы: эректильная дисфункция. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: контактный дерматит, зуд. Нарушения со стороны нервной системы: ишиалгия. Нарушения со стороны метаболизма и питания: гипогликемия. **Срок годности:** 2 года. Отпускают по рецепту. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-НК(000415)-(P)-RU. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** ООО «ГЕРОФАРМ», Россия.

Реклама

ООО «ГЕРОФАРМ», 191119, Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9, Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный), Факс: (812) 703-79-76
 Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный), www.geropharm.ru

ГЕРОФАРМ