

3. Котвіцька А.А. Дослідження соціально-економічного показника сімейної доступності ліків з використанням кореляційно-регресійного та кластерного аналізу // Вісник фармації. — 2008. — № 1 (53). — С. 56-59.
4. Немченко А.С. Експертна оцінка проблем державного та регіонального управління фармацевтичною галуззю / А.С. Немченко, В.М. Хоменко, І.К. Ярмола // Фармацевтичний журнал — 2008. — № 1. — С. 3-9.
5. Немченко А.С. Наукове обґрунтування принципів функціонування системи лікарського забезпечення населення та визначення її соціальної ефективності / А.С. Немченко, А.А. Котвіцька // Фармаком. — 2007. — № 1. — С. 97-102.
6. Немченко А.С. Організаційні засади державного та регіонального управління фармацевтичною галуззю: актуальні проблеми теорії та практики / А.С. Немченко, В.М. Хоменко, І.К. Ярмола // Вісник фармації. — 2008. — № 2 (54). — С. 30-33.
7. Немченко А.С. Оцінка соціальних аспектів організації лікарського забезпечення населення згідно з міжнародними нормами та стандартами / А.С. Немченко, А.А. Котвіцька // Фарм. журн. — 2007. — № 5. — С. 11-19.
8. Пестун І.В. Оцінка національної лікарської політики в Україні з використанням індикаторів ВООЗ / Запорозький медичний журнал. — 2008. — № 6. — С. 96-99.
9. Пестун І.В. Стан та перспективи макрооточення на діяльність фармацевтичних організацій в Україні / І.В. Пестун, З.М. Мнушко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2008. — Т.1, № 1. — С. 8-14.
10. Пестун І.В. Тенденції та особливості рівневого маркетингового управління на фармацевтичному ринку / І.В. Пестун, З.М. Мнушко // Фармаком. — 2009. — № 1. — С. 106-111.
11. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2007-2008 роки / Гол. ред. Князевич В.М.; відп. укладач Голубчиков М.В.; укладачі Кравчук Н.Г., Якименко О.М., Руденко Н.Г., Сазонова І.Г., Владзієвська Г.С. — Київ, 2009. — 334 с.
12. Хоменко В.М. Наукове обґрунтування системи регіонального управління лікарським забезпеченням населення / В.М. Хоменко, А.С. Немченко, І.К. Ярмола // Фарм. журн. — 2006. — № 3. — С. 8-16.
13. www.ukrstat.gov.ua.

Резюме

Пестун І.В.

#### Принципы и прикладное использование мезомаркетинга в системе фармацевтического обеспечения населения

Определено понятие и перспективы использования фармацевтического территориально-отраслевого (мезо-) маркетинга в структуре уровневого маркетингового управления. Предложена структура паспорта регионального (областного) фармацевтического рынка, приведены и охарактеризованы отдельные его показатели. Сформулированы принципы фармацевтического мезомаркетинга.

Summary

Pestun I.V.

#### Principles and applied use of mesomarketing in the system of pharmaceutical provision of the population

The concept and prospects of pharmaceutical territoriality-branch (mezo-) marketing use in structure level marketing management was established. The structure of the passport of the regional (oblast) pharmaceutical market was proposed; separate indicators were given and characterized. Principles of pharmaceutical mesomarketing were formulated.

*Пестун Ірина Володимирівна.* Доцент кафедри менеджменту та маркетингу у фармації НФаУ. К.фарм.н. (2002).

## Техніко-економічні та маркетингові дослідження

УДК 615.252.349.7:547.495.9:547.584:616.379-008.64:547.789

Подгайний Д.Г., Мерзлікін С.І.  
Національний фармацевтичний університет

### Погляд на проблему фармакотерапії синдрому інсулінорезистентності

Наведено літературний огляд та актуалізовано проблеми синдрому інсулінорезистентності. Наведено методи корекції його проявів. Представлено фармакологічні групи препаратів, що застосовуються для зниження проявів синдрому інсулінорезистентності, та розглянуто їх терапевтичні та побічні ефекти.

Медицина та фармація кінця ХХ — початку ХХІ століття відзначилися бурхливим розвитком і великими досягненнями у лікарській справі. Однак, незважаючи на цей факт, захворюваність людства на тяжкі захворювання продовжує зростати. Зазначене протиріччя може пояснюватись збільшенням чисельності населення, «старінням» популяції, неправильним способом життя, урбанізацією, постійними стресовими впливами, забрудненням навколишнього середовища тощо.

Наприкінці ХХ століття науковцями було виділено нове захворювання, яке об'єднало спеці-

алістів не тільки медичної, а й фармацевтичної, економічної та соціальної галузей, — метаболічний синдром. Ще в 1923 році про можливий зв'язок гіперглікемії, ожиріння та артеріальної гіпертонії вперше припустив шведський лікарь Kylin [1]. У літературі зазначений синдром відомий під назвами «метаболічний трисиндром» [2], «поліметаболічний синдром» [3], «синдром достатку» [4], «метаболічний синдром» [5], «синдром Х» [6], «смертельний квартет» [7], «гормональний метаболічний синдром» [8], «синдром інсулінорезистентності» [9] тощо. У 1988 році G. Reaven остаточно довів зв'язок вищезазначе-

них порушень у рамках синдрому, об'єднавши їх єдиним походженням — інсулінорезистентністю (ІР) [6]. Оскільки до теперішнього часу остаточно не визначені причинні зв'язки між компонентами синдрому, що торкається практично всіх аспектів метаболізму, більшістю авторів прийнятий термін «метаболічний синдром» (МС).

За експертними оцінками ВООЗ МС уразив близько 25 % всього населення. Причому на синдром, як правило, страждають міські жителі молодого та середнього віку (25-45 років) розвинутих країн [10]. Найбільша його загроза виявляється у можливості розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу та серцево-судинних захворювань [11]. У 75 % хворих причиною розвитку ЦД 2 типу є ІР. Вирішення цієї проблеми можливе за умов вчасної діагностики, профілактики та підбору коректного лікування.

Поза сумнівом, за останні десятиріччя досягнуті істотні успіхи у вивченні патогенезу МС, розкрито багато тонких патофізіологічних механізмів, що лежать в основі розвитку цього симптомокомплексу. На сьогодні існують декілька гіпотез щодо патогенезу МС. Перша пов'язана з ІР [12], друга — із гормональними змінами, внаслідок яких розвивається абдомінальне ожиріння [13]. Але на сьогоднішній день загальноприйнято, що МС обумовлений зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну. Відомо, що до основних проявів МС відносяться: ІР [14], гіперінсулінемія, порушення толерантності до глюкози, пізніше — порушення вуглеводного обміну, абдомінальний тип ожиріння [15], гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [16], артеріальна гіпертензія (АГ) [17], ішемічна хвороба серця (ІХС), мікроальбумінурія [18], гіперурикемія [19], зниження фібринолітичної активності крові, гіперлептинемія та резистентність до лептину [20]. Тяжкість МС визначається кількістю проявів і збільшується у міру підвищення їх числа.

Для встановлення діагнозу МС на сьогодні використовуються критерії, рекомендовані ВООЗ, НСЕР-АТР-III у рамках Національної освітньої програми із холестерину та Міжнародною діабетичною федерацією [21-23].

Разом з тим, на сьогодні ще немає єдиного критерію для поставлення діагнозу МС, тому його профілактика та лікування являють складну задачу.

Таким чином, МС — це комплекс взаємопов'язаних порушень вуглеводного та ліпідного обміну, а також механізмів регуляції артеріального тиску та функції ендотелію, механізм роз-

витку яких обумовлений зниженням чутливості тканин до інсуліну — ІР [20-25].

Термін ІР вперше використали Н.Р. Hirsorth і R.V. Kerr у 1939 році для характеристики незначного зниження рівня глюкози у відповідь на введення екзогенного інсуліну у хворих на ЦД із ожирінням [26]. На сьогодні під ІР розуміють недостатню біологічну відповідь клітин на дію інсуліну при його достатній концентрації у крові. Доки  $\beta$ -клітини підшлункової залози здатні виробляти достатню кількість інсуліну для компенсації вказаного дефекту та підтримувати стан гіперінсулінемії, гіперглікемія буде відсутня. Однак через виснаження резервів  $\beta$ -клітин виникає стан відносної недостатності інсуліну, що проявляється підвищенням рівня цукру у крові. У результаті порушуються основні метаболічні процеси в організмі — вуглеводний, ліпідний і білковий обміни, а також ініціюються мітогенні реакції — порушуються ріст, диференціювання, синтез ДНК, регуляція транскрипції генів тощо [27].

Таким чином, ІР обумовлює цілий ряд захворювань і фізіологічних станів. Але безперечно саме хворі на МС мають підлягати найбільш агресивній профілактичній і лікувальній дії з метою попередження розвитку ЦД 2 типу [28] та кардіоваскулярних захворювань [29, 30].

Основою успішного лікування МС є формування стійкої мотивації та комплаєнтності пацієнта. Головним чинником у лікуванні МС, безумовно, є зміна способу життя, включаючи зміни режиму та раціону харчування, підвищення фізичної активності, відмову від куріння, вживання алкоголю та дієту з низьким вмістом солі [11]. Але, не дивлячись на величезні зусилля, прикладені лікарем і пацієнтом у боротьбі за зміну способу життя та досягнуті результати, на практиці часто виникає необхідність приєднання медикаментозної терапії. Не викликає сумніву той факт, що саме ІР є основною ланкою, на яку має бути направлена фармакотерапія МС. Разом із тим, використовують і симптоматичне лікування, а саме — застосування гіполіпідемічних (статини, фібрати та ніацин) [31, 32], антигіпертонічних (інгібітори АПФ, блокатори ангіотензинових рецепторів) [33] та препаратів, що зменшують масу тіла (орлістат, сибутрамін).

Сучасний арсенал лікарських засобів, що підвищують чутливість тканин до інсуліну, на жаль, дуже обмежений.

На сьогодні препаратом вибору для лікування МС є метформін, що належить до похідних бігуаніду та набув найпоширенішого застосування.

Наприкінці 50-х років у лікуванні ЦД 2 типу широко використовували фенформін [34], але у 70-ті роки ХХ століття його зняли з виробництва у США та кількох європейських країнах через те, що він спричиняв розвиток молочнокислого ацидозу. Із тієї самої причини було знято з ринку буформін і метформін. Ренесанс бігуанідів відбувся на початку 90-их років ХХ століття, коли на ринку знову з'явився диметилбігуанід — метформін. Його успіх пов'язаний з тим, що на відміну від препаратів сульфонілсечовини, його застосування не призводить до виникнення гіпоглікемії, зменшує рівень ліпідів та інсуліну у сироватці крові та не спричинює збільшення маси тіла [35].

Механізм дії метформіну направлений на зниження як печінкової, так і периферичної ІР [35-37], покращення утилізації глюкози у печінці, м'язах і жировій тканині [35], гальмування глюконеогенезу у печінці [37], уповільнення всмоктування глюкози у кишечнику [35, 38-42]. Також в літературі описано й інші ефекти метформіну. У монотерапії або у комбінації із сульфонілсечовиною, метформін знижує рівні тригліцеридів, холестеринів ЛПНЩ та вільних жирних кислот у плазмі крові [43-45]. Існують суперечливі дані щодо впливу метформіну на АГ. Зазначені ефекти свідчать про вплив метформіну на різні патогенетичні ланки МС.

Однак, проведений нами літературний пошук виявив також інформацію про негативні дії метформіну, що супроводжувалися серйозними ускладненнями та навіть летальними випадками [46-56].

Протипоказаннями прийому метформіну є ниркова та печінкова недостатність, тяжкі інфекційні захворювання, стани, що характеризуються гіпоксемією (кардіоваскулярний колапс, гіповолемія), гостра серцева недостатність, септицемія, гострий або хронічний метаболічний ацидоз (діабетичний кетоацидоз), хронічні обструктивні захворювання легень. Метформін також протипоказаний під час введення в організм контрастних речовин і перед хірургічними втручаннями. Слід застерігати пацієнтів щодо сумісного вживання алкоголю, адже алкоголь сприяє зменшенню перетворення лактату у глюкозу та зниженню печінкової екскреції лактату, що в результаті може спричинити молочнокислий ацидоз [56].

Лактоацидоз є одним з найтяжчих ускладнень прийому метформіну, він характеризується як невідкладний стан із високою летальністю ((30-90) %), що розвивається через накопичення в організмі молочної кислоти. Як відомо, метформін не метаболізується в організмі,

а виводиться у незмінному стані нирками. Але за тривалого або надмірного його вживання препарат кумулює у нирках. Як наслідок, зменшення перетворення лактату у глюкозу через пригнічення печінкового глюконеогенезу підвищує можливість розвитку молочнокислого ацидозу [56]. Його діагностичним критерієм є рівень молочної кислоти у сироватці крові вище 5.0 мекв/л або рівень рН артеріальної крові менше 7.25. Таким чином, для діагностики лактоацидозу необхідно визначити концентрацію лактату, що в Україні проводиться поки дуже рідко. Діагностика утруднена ще тим, що клінічна картина лактоацидозу неспецифічна та на початку нагадує підсилення побічних ефектів метформіну: діарея, нудота, блювота, біль у животі, слабкість. Єдиний специфічний симптом — болі у м'язах, викликані накопиченням молочної кислоти. Гіперлактатемія й ацидоз негативно впливають на міокард, що підвищує ризик гострої серцевої недостатності та тяжких аритмій, що разом із вираженою вазодилататією призводить до гіпотонії та колапсу [57].

Незважаючи на всі заспокоєння медиків, що молочнокислий ацидоз дуже рідко явище та ризик його виникнення після прийому метформіну у 5-10 разів менший ніж після прийому фенформіну (0.08 порівняно із 0.6 на 1000 пацієнтів на рік) [58], випадки лактоацидозу частішають і свідоцтвом того є більше 300 опублікованих випадків вказаного стану [59]. Із літературних джерел відомі суїцидальні випадки через отруєння метформіном, обумовлені розвитком депресивних станів і фобій [60, 61], а також випадки фатального лактоацидозу [62].

Опубліковано випадки гемолітичної анемії, викликані прийомом метформіну [63-66]. Гемолітичну анемію було виявлено у 3 пацієнтів, які після одужання припинили приймати даний препарат. Описано розвиток швидкоплинного та фатального гемолізу у пацієнтів, що приймали метформін для лікування ЦД 2 типу [63]. Відомі випадки розвитку гострого панкреатиту внаслідок прийому хворими із нирковою недостатністю метформіну та супутніх препаратів [67-70]. Наведено дані про можливу гепатотоксичність метформіну [71, 72].

У декількох дослідженнях було виявлено зменшення засвоєння вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти під час прийому хворими метформіну [73], що пояснювалось погіршенням їх кишкового всмоктування. Є припущення, що саме внаслідок цього побічного ефекту можливий розвиток гемолітичної анемії.

Найчастішим побічним ефектом ((8-30) %) прийому метформіну є розлади з боку шлунково-

кишкового тракту [18, 74]: біль у шлунку, нудота, диспепсія, анорексія, діарея [75]. Через зазначені побічні ефекти 10 % пацієнтів припиняють прийом препарату. Щоб максимально уникнути цих небажаних ефектів, метформін слід вживати разом із їжею, а дозу збільшувати поступово.

Ще одним із небажаних ефектів метформіну є металевий присмак ((3-11) %). Причиною виникнення присмаку є акумуляція метформіну у слині [76].

Другою групою препаратів, що здатні підвищувати чутливість тканин до інсуліну є похідні тiazолідиндіону (глітазони, сенситайзери інсуліну) [77]. Сьогодні на світовому ринку майже з однаковим успіхом наявні два представники зазначеної групи – розиглітазон (Авандіа, фірма «GlaxoSmithKline») та піоглітазон (Актос, фірма «Eli Lilly»), що також зареєстровані в Україні. Тiazолідиндіони являють собою агоністи  $\gamma$ -рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом (РАПП- $\gamma$ ). Дія глітазонів базується на активації метаболізму глюкози переважно у м'язовій і жировій тканинах, що призводить до підвищення активності ендogenousного інсуліну та зниження ІР.

Препарати зазначеної групи за рахунок вибіркової дії на ІР започаткували новий підхід до лікування ІР і тому дуже стрімко знайшли попит на світовому ринку. Разом із тим, тiazолідиндіони мають дуже незначний період клінічних досліджень (від 1998 року у США та від 2000 року в Європі) та на сьогодні не проведено жодного широкомасштабного довготривалого закінченого проспективного клінічного дослідження у рамках доказової медицини, що підтвердило би їх тривалу безпечну та ефективну дію.

Історія розробки препаратів тiazолідиндіонового ряду як антиоксидантів починається у середині 70-х років ХХ століття в Японії [78]. Першим представником зазначеної групи був циглітазон, що у дослідженнях на тваринах виявляв гіпоглікемічну дію. Проте через тяжкі побічні ефекти циглітазон і, пізніше, енглітазон не проходили клінічного дослідження.

В 1993 році в Японії з успіхом закінчилися клінічні випробування першого препарату зазначеної групи – троглітазону (Rezulin), на який було покладено великі надії. В 1997 році він був схвалений FDA. Але вже у перші два роки його застосування у США було виявлено більше 500 випадків гепатотоксичності, в тому числі 43 випадки гострої печінкової недостатності, із яких 23 були летальними. Через 3 роки, у березні 2000 року, через тяжкі побічні ефекти троглітазон було знято із фармацевтичного ринку [79, 80].

У ході клінічних випробувань розиглітазону та піоглітазону випадків гепатотоксичності не було виявлено. Але у зв'язку із негативним досвідом троглітазону, застосування останніх необхідно здійснювати під контролем рівня печінкової аланінамінотрансферази або аспартатамінотрансферази. Підвищення рівня даних ферментів більш ніж у 2.5 рази є протипоказанням для призначення глітазонів.

Відомі випадки токсичного ураження клітин печінки, що були повідомлені пацієнтами, які приймали розиглітазон [81, 82]. Із літературних даних випадків гепатотоксичності піоглітазону не виявлено.

Найбільш розповсюдженими побічними ефектами як розиглітазону, так і піоглітазону є набряки у результаті затримки рідини в організмі. Набряк спостерігається майже у 6 % пацієнтів, що отримували глітазони [83-86]. У більшості наукових публікацій повідомляється про розвиток запалення верхніх дихальних шляхів на фоні прийому розиглітазону [87]. Прийом піоглітазону часто асоціювався зі значним, поки незрозумілим, підвищенням креатинкінази. Застосування тiazолідиндіонів також часто пов'язане із незначним зниженням рівня гемоглобіну та гематокриту [88].

Ще одним побічним ефектом прийому глітазонів є підвищення маси тіла ((1-5) кг), що є більшим у порівнянні із препаратами сульфонілсечовини. Враховуючи, що головним проявом МС є ожиріння, даний ефект глітазонів є вкрай небажаним [89, 90].

Підвищення маси тіла та набряки асоціюються зі збільшенням випадків серцевої недостатності у пацієнтів, які отримували тiazолідиндіони. У 2007 році у журналі *New England Journal of Medicine* опубліковано статтю, в якій було розглянуто зв'язок застосування розиглітазону із ризиком виникнення інфаркту міокарда та смертності від кардіоваскулярних захворювань. У висновках до зазначеної статті вказується, що прийом розиглітазону асоціюється зі значним підвищенням ризику інфаркту міокарда (у 1.43 рази у порівнянні із контрольною групою) та із підвищенням смертельних випадків внаслідок кардіоваскулярних захворювань (у 1.64 рази у порівнянні із контрольною групою) [91]. У результаті, рішенням FDA було обов'язкове застереження у чорній рамці (black box) в інструкції до розиглітазону та піоглітазону про зазначені явища.

Ще однією перешкодою до широкого застосування препаратів розиглітазону та піоглітазону в Україні є їх висока ціна.

Враховуючи гострий дефіцит оригінальних препаратів на вітчизняному ринку, пошук і ство-

рення нових препаратів, які б задовольняли потреби населення України, є актуальним. Разом із тим, сучасний препарат для корекції проявів ІР має відповідати таким вимогам: безпечність, адже препарати даної групи призначаються на тривалий час, ефективність, широкий спектр дії та доступність.

У 1992 році на базі Національного фармацевтичного університету було розпочато розробку антидіабетичного засобу діакамф для лікування ЦД 2 типу та його ускладнень [92].

Активною субстанцією діакамфу є оригінальна речовина ( $\pm$ )-дис-3-(2'-бензімідазоліл)-1.2.2-триметилциклопентан карбонова кислота, що є похідним дикарбонової камфорної кислоти. На основі даної субстанції розроблено таблеток по 0.250 г [93, 94].

Діакамф має широкий спектр фармакологічної дії. На сьогодні виявлено гіпоглікемізувальну, антиоксидантну, гіполіпідемічну, антиатерогенну, репаративну, нефропротекторну, церебропротекторну та антидепресивну активність діакамфу [95-108]. Рецепторний механізм фармакологічної дії діакамфу обумовлений стимуляцією імідазолінових рецепторів типу  $I_1$  у гіпоталамусі та типу  $I_2$  у підшлунковій залозі [109]. Біохімічний механізм специфічної дії діакамфу щодо послаблення метаболічних проявів синдрому ІР реалізується шляхом підвищення чутливості тканин до інсуліну, покращення толерантності до вуглеводів, пригнічення глюконеогенезу, початкових реакцій неферментативного глікозилювання й оксидативного стресу, зниження гіпертригліцеридемії, підвищення рівня вільних жирних кислот і зниженого рівня антиатерогенної фракції холестерину ЛПВЩ, а також відновлення морфологічної структури панкреатичних островців [110-117].

За результатами 2-х фаз клінічної апробації у хворих на ЦД 2 типу виявлено, що лікарський засіб забезпечує досягнення глікемічного контролю без ризику розвитку гіпоглікемічних станів: знижує рівні глікемії натщесерце, постпрандіальної глікемії, глюкозурії та діурезу [118]. Одночасне застосування діакамфу із глібенкламідом або метформіном у пацієнтів із ЦД 2 типу усуває побічні дії останніх за рахунок зниження їх терапевтичних доз, а також сприяє зниженню маси тіла хворих із ожирінням [119].

За умов клінічної апробації й експериментальних досліджень безпечності, побічних дій діакамфу, що властиві метформіну та глітазонам або що негативно впливають на основні життєво важливі органи та системи, не виявлено. За класом токсичності препарат належить до

мало токсичних засобів ( $LD_{50}$  14900 мг/кг, щури, *per os*) [120].

У 2004 році рішенням ДФЦ МОЗ України дозволено медичне застосування діакамфу як антидіабетичного засобу в Україні. У 2005 році субстанцію діакамф зареєстровано терміном на 5 років (Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб № UA/3130/01/01, наказ МОЗ України від 25.05.2005 р. № 230).

#### Висновки

Здійснено огляд літературних джерел щодо проблеми лікування синдрому ІР. Висвітлено групи препаратів, що застосовуються для корекції зазначеного синдрому, розглянуто їх переваги та недоліки.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka «mie-Hyperurika» miesyndrom / E. Kylin // Zentralblatt fuer Innere Medizin. — 1923. — Vol. 44. — P. 105-127.
2. Camus J. Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique / J. Camus // Rev. Rhumat. — 1966. — Vol. 33. — P. 10-14.
3. Avogaro P. Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity / P. Avogaro, G. Crepaldi, G. Enzi, A. Tiengo // Acta Diabetol. Lat. — 1967. — Vol. 4. — P. 572-590.
4. Mehnert H. Hypertonie and Diabetes mellitus / H. Mehnert, H. Kuhlmann // Deutsch Med. J. — 1968. — Vol. 19. — P. 567-571.
5. Henefeld M. Das metabolische Syndrome / M. Henefeld, W. Leonhardt // Deutsch Ges. Wes. — 1980. — Vol. 36. — P. 545-551.
6. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595-1607.
7. Kaplan N.M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension / N.M. Kaplan // Arch. Intern. Med. — 1989. — Vol. 149. — P. 1514-1520.
8. Bjorntorp P. Neuroendocrine abnormalities in human obesity / P. Bjorntorp // Metabolism. — 1995. — Vol. 132. — P. 12-24.
9. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X) / P.A. Haffner, R.A. Valder, H.P. Hazuda et al. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 715-722.
10. Zimmet P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view / P. Zimmet, J. Shaw, G. Alberti // Diabetic medicine. — 2003. — Vol. 20, № 9. — P. 693-702.
11. The Finnish diabetes prevention study group: prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance / J. Tuomilehto, H. Lindstrom, M. Laakso et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1343-1350.
12. Lopez-Candales A. Metabolic syndrome X: a comprehensive review of the pathophysiology and recommended therapy / A. Lopez-Candales // J. Med. — 2001. — № 32. — P. 283-300.
13. Bjorntorp P. Heart and soul: stress and the metabolic syndrome / P. Bjorntorp // Scand. Cardiovasc. J. — 2001. — № 35. — P. 172-177.
14. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study / E. Bonora, S. Kiechl, J. Willeit et al. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, № 10. — P. 1643-1649.
15. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome / D.B. Carr, K.M. Utzschneider, R.L. Hull et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53, № 8. — P. 2087-2094.

16. Brunzell J.D. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus / J.D. Brunzell, A.F. Ayyobi // *Am. J. Med.* — 2003. — Vol. 115. - Sup. 8A. — P. 24S-28S.
17. Insulin resistance in essential hypertension / E. Ferrannini, G. Buzzigoli, R. Bonadonna et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 17. — P. 350-357.
18. Rowley K. Association of albuminuria and the metabolic syndrome / K. Rowley, K. O'Dea, J.D. Best // *Curr. Diab. Rep.* — 2003. — Vol. 3. — P. 80-86.
19. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration / F. Facchini, Y.D. Chen, C.B. Hollenbeck et al. // *JAMA.* — 1991. — Vol. 266. — P. 3008-3011.
20. Метаболічний синдром X / Інформація надана ВАТ «Фармак» та представництвом «Польфа-Кутно» // Український медичний часопис. — 2001. — № 4 (24). — С. 93-96.
21. The metabolic syndrome: concepts and controversy / W. Lewis, M.D. Johnson, S. Ruth et al. // *Mayo. Clin. Proc.* — 2006. — Vol. 81, № 12. — P. 1615-1620.
22. Alberti K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // *Diabet. Med.* — 1998. — Vol. 15. — P. 539-553.
23. Deen D. Metabolic Syndrome: Time for Action / D. Deen // *American Family Physician.* — 2004. — Vol. 69, № 12. — P. 2875-2882.
24. Метаболический синдром: возможности применения метформина / А.Т. Шубина, И.Ю. Демидова, Н.А. Чернова и др. // *РМЖ.* — 2001. — № 9 (2). — С. 77-81.
25. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X / Ю.В. Зимин // *Кардиология.* — 1998. — № 6. — С. 71-81.
26. Hirnsworth H.P. Insulin-sensitive and insulininsensitive types of diabetes mellitus / H.P. Hirnsworth, R.B. Kerr // *Gin. Sci.* — 1939. — Vol. 4. — P. 119-152.
27. Балаболкин М.И. Е.М. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2 / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // *Тер. архив.* — 2004. — № 10. — С. 54-58.
28. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute / American Diabetes Association conference on scientific issues related to management / S.M. Grundy, B. Hansen, S.C. Jr. Smith et al. // *Circulation.* — 2004. — № 109. — P. 551-556.
29. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / B. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi et al. // *Diabetes Care.* — 2001. — № 24. — P. 683-689.
30. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H.M. Lakka, D.E. Laaksonen, T.A. Lakka et al. // *JAMA.* — 2002. — № 288. — P. 2709-2716.
31. MRC/BHF. Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2003. — № 361. — P. 2005-2016.
32. Vega G.L. Effects of adding fenofibrate (200 mg/day) to simvastatin (10 mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome / G.L. Vega, N.B. Cater // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — № 91. — P. 956-960.
33. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For End Point reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / L.H. Lindholm, H. Ibsen, B. Dahlöf et al. // *Lancet.* — 2002. — № 359. — P. 1004-1010.
34. Ungar G. Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug / G. Ungar, L. Freedman, S. Shapiro // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1957. — Vol. 95, № 1. — P. 190-192.
35. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus / N. Stumvoll, N. Nurjhan, G. Perriello et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 550-554.
36. De Fronzo R.A. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects / R.A. De Fronzo, N. Barzilai, D.C. Simonson // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 73. — P. 1294-1301.
37. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type II diabetic patients / A.B. Johnson, J.M. Webster, C.F. Sum et al. // *Metabolism.* — 1993. — Vol. 42. — P. 1217-1222.
38. Bailey C.J. Drug therapy: metformin / C.J. Bailey, R.C. Turner // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 574-579.
39. Ralph A. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / A. Ralph, De Fronzo, M. Anita // Goodman and the Multicenter Metformin Study Group. — 1995. — Vol. 333, № 9. — P. 541-549.
40. Davidson M.B. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus / M.B. Davidson, A.L. Peters // *Am. Med.* — 1997. — Vol. 102. — P. 99-110.
41. Dunn C.J. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus / C.J. Dunn, D.H. Peters // *Drugs.* — 1995. — Vol. 49. — P. 721-749.
42. Cusi K. Metformin: A review of its metabolic effects / K. Cusi, R.A. De Fronzo // *Diabetes Rev.* — 1998. — Vol. 6. — P. 89-131.
43. Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM / J. Jeppesen, M.Y. Zhou, Y.D. Chen et al. // *Diabetes Care.* — 1994. — Vol. 17. — P. 1093-1099.
44. Bailey A. Metformin / A. Bailey, R.C. Turner // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 574-579.
45. De Fronzo R.A. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group / R.A. De Fronzo, A.M. Goodman // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 541-549.
46. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes / J.B. Brown, M.S. Pedula, J. Barzilay et al. // *Diabetes Care.* — 1998. — Vol. 21. — P. 1659-1663.
47. Cusi K. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in non insulindependent diabetes mellitus / K. Cusi, A. Consoli, R.A. De Fronzo // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 1996. — Vol. 81. — P. 4059-4067.
48. Metformin associated lactic acidosis in diabetic patients with acute renal failure. A critical analysis of its pathogenesis and prognosis / J.D. Lalau, C. Lacroix, B. De Cagny et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1994. — Vol. 9. — P. 126-129.
49. Lalau J.D. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of "metformin associated lactic acidosis" / J.D. Lalau, J.M. Race // *Diabetes Obes. Metabol.* — 2001. — Vol. 3. — P. 195-201.
50. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin / R.I. Misbin, L. Green, B.V. Stadel et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 265-266.
51. Risk of nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus / S. Salpeter, E. Greyber, G. Pasternak et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — Vol. 2. — CD002967.
52. Hart S.P. Is metformin contraindicated in diabetic patients with chronic stable heart failure? / S.P. Hart, J.D. Walker // *Pract. Diabetes Int.* — 1996. — Vol. 13. — P. 18-20.
53. Sulkin T.V. Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM / T.V. Sulkin, D. Bosman, A.J. Krentz // *Diabetes Care.* — 1997. — Vol. 20. — P. 925-928.
54. Misbin R.I. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes / R.I. Misbin // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1791-1793.
55. Luft F.C. Lactic acidosis update for critical care clinicians / F.C. Luft // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12. — P. S15-S19.

56. Biguanide-associated lactic acidosis: case report and review of the literature / S.C. Gun, G. Barr, A.I. Arief et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 152. — P. 2333-2336.
57. Старостина Е.Г. Диагностика и лечение неотложных состояний при сахарном диабете / Е.Г. Старостина // *Consilium medicum.* — 2004. — Т. 6, № 9. — С. 37-43.
58. Bailey C.J., Nattrass M. Treatment — metformin / C.J. Bailey, M. Nattrass // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. Vol. 2. — P. 455-476.
59. Риск развития лактат-ацидоза при применении метформина у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Систематический обзор и метаанализ / S.R. Salpeter, E. Greyber, G.A. Pasternak et al. // *Consil. med.* — 2006. — Т. 8, №11. — С. 131-135.
60. Diabetes mellitus 2 type with lactoacidosis and acute kidney insufficiency, caused by the suicide poisoning of metformin / Iwai Hiroshi, Ohno Yasuhiro, Itoh Hiroyuki et al. // *J. Jap. Diabet. Soc.* — 2004. — Vol. 47, № 6. — P. 439-445.
61. Metformin-associated lactic acidosis: Case reports and literature review / Chang Chin-Tung, Chen Yung-Chang, Fang Ji-Tseng et al. // *J. Nephrol.* — 2002. — Vol. 15, № 4. — С. 398-402.
62. Gowardman J.R. Fatal metformin induced lactic acidosis: case report / J.R. Gowardman, J. Havill // *N. Z. Med. J.* — 1995. — № 108. — P. 230-231.
63. Fatal hemolytic anemia associated with metformin: A case report / C.D. Packer, T.R. Hornick, S.A. Augustine et al. // *J. Med. Case Reports.* — 2008. — № 2. — P. 300.
64. Metformin-induced hemolysis with jaundice / K.D. Lin, J.D. Lin, J.H. Juang et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — № 339. — P. 1860-1861.
65. Metformin-induced hemolytic anemia in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency / A. Meir, Y. Kleinman, D. Rund et al. // *Diabetes Care.* — 2003. — № 3. — P. 956-957.
66. Kashyap A.S. Haemolytic anaemia due to metformin / A.S. Kashyap, S. Kashyap // *Postgrad. Med. J.* — 2000. — № 76 (892). — P. 125-126.
67. Mallick S. Metformin induced acute pancreatitis precipitated by renal failure / S. Mallick // *Postgrad. Med. J.* — 2004. — № 80. — P. 239-240.
68. Amamou M. Metformin associated acute pancreatitis / M. Amamou // *Vet. Hum. Toxicol.* — 2002. — № 44. — P. 47-48.
69. Metformin-induced pancreatitis: A possible adverse drug effect during acute renal failure / F.L. Fimognari, A. Corsonello, R. Pastorell et al. // *Diabetes Care.* — 2006. — № 29 (5). — P. 1183.
70. Metformin-induced hepatitis / A. Cubukcu, M.T. Yilmaz, I. Satman et al. // *Istanb-tip-fak-mecm.* — 1991. — № 54. — P. 447-452.
71. Swislocki A.L. Case report. Pseudohepatotoxicity of metformin / A.L. Swislocki, R. Noth // *Diabetes Care.* — 1998. — № 21 (4). — P. 677-678.
72. Vitamin B<sub>12</sub> status of patients on long-term metformin therapy / G.H. Tomkin, D.R. Hadden, J.A. Weaver et al. // *Br. Med. J.* — 1971. — № 2. — P. 685-687.
73. Josephkutti S. Comparison of tolbutamide and metformin in elderly diabetic patients / S. Josephkutti, J.M. Potter // *Diabet. Med.* — 1990. — № 7. — P. 510-514.
74. Diarrhea and metformin in a diabetic clinic / P. Dandona, V. Fonseca, A. Mier et al. // *Diabetes Care.* — 1983. — № 6. — P. 472-474.
75. Застосування метформіну для лікування інсуліннезалежного цукрового діабету / Інформація компанії «Polfa-Kutno» // *Український медичний часопис.* — 1999. — № 2 (10). — С. 65-76.
76. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones / H. Yki-Jarvinen // *N. Eng. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 1106-1118.
77. Studies on hindered phenols and analogues. 1. Hypolipidemic and hypoglycemic agents with ability to inhibit lipid peroxidation / T. Yoshioka, T. Fujita, T. Kanai et al. // *J. Med. Chem.* — 1989. — Vol. 32. — P. 421-428.
78. Troglitazone-induced fulminant hepatic failure: Acute Liver Failure Study Group / E.J. Murphy, T.J. Davern, A.O. Shakil et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 45. — P. 549-553.
79. Липсон В.В. Современные направления поиска пероральных антидиабетических средств / В.В. Липсон // *Журнал орг. та фарм. хімії.* — 2003. — Т.1. - Вип. 1-2. — С. 59-70.
80. Freid J. Rosiglitazone and hepatic failure / J. Freid, D. Everitt, J. Boscia // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 164.
81. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone. A case report / J. Al-Salman, H. Arjomand, D.G. Kemp et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 121-124.
82. Schneider R. Pioglitazone is effective in the treatment of patients with type 2 diabetes / R. Schneider, J. Lessem, R. Lekich // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. - Sup. 1. — P. A109.
83. Beebe K. Rosiglitazone is effective and well tolerated in patients > 65 with type 2 diabetes / K. Beebe, J. Patel // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. - Sup. 1. — P. A111.
84. David S.H. Unilateral edema due to a thiazolidinedione / S.H. David // *Diabetes care.* — 2003. — Vol. 26, № 9. — P. 2700.
85. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure / R.W. Nesto, D. Bell, R.O. Bonow [et al.] // *Circulation.* — 2003. — № 108. — P. 2941-2948.
86. Patel J. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study / J. Patel, R.J. Anderson, E.B. Rappaport // *Diab. Obes. Metab.* — 1999. — Vol. 1. — P. 165-172.
87. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation / C. Czoski-Murray, E. Warren, J. Chilcott et al. // *Health Technol. Assess.* — 2004. — Vol. 8, № 13. — P. 1-91.
88. Pathophysiology and Pharmacological Treatment of Insulin Resistance / S. Matthaël, M. Stumvoll, M. Kellerer et al. // *Endocrine Reviews.* — 2000. — Vol. 21, № 6. — P. 585-618.
89. Thiazolidinedione derivative improves fat distribution and multiple risk factors in subjects with visceral fat accumulation-double-blind placebo-controlled trial / T. Nakamura, T. Funahashi, S. Yamashita et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2001. — № 54. — P. 181-190.
90. Nissen S. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes / S. Nissen, K. Wolski // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 2457-2471.
91. Сахароснижающий и протективный эффект нового соединения С-7070 у животных с сахарным диабетом гетерогенного генеза / С.И. Мерзлякин, В.В. Полторац, К.О. Блох и др. // *IV Конгресс всемирной федерации украинских врачебных товариществ: Тез. докл.* — Харьков, 1992. — С. 122-123.
92. Мерзлякин С.І. Експериментальне обґрунтування технологічних аспектів розробки таблеток діакамфу / С.І. Мерзлякин, П.Д. Пашнєв // *Фарм. журн.* — 2002. — № 2. — С. 84-89.
93. Разработка методов стандартизации таблеток диакамфа / С.И. Мерзлякин, В.П. Черных, В.С. Бондарь и др. // *Фізіологічно-активні речовини.* — 1999. — № 2 (28). — С. 12-15.
94. Сахароснижающий эффект диакамфа у животных с абсолютной и относительной инсулиновой недостаточностью / В.В. Полторац, С.И. Мерзлякин, А.И. Гладких и др. // *Научно-практическая конференция: Тез. докл.* — Одесса, 1993. — С. 274.

95. Полторац В.В. Сахароснижающий эффект таблеток диакамфа у животных с абсолютной и относительной инсулиновой недостаточностью / В.В. Полторац, С.И. Мерзликин, А.И. Гладких // Научно-практическая конференция: Тез. докл. — Одесса, 1993. — С. 275-277.
96. Антидиабетогенный эффект диакамфу у тварин з гетерогенною інсуліновою недостатністю / В.В. Полторац, С.І. Мерзлікін, О.І. Гладких та ін. // V з'їзд ендокринологів України: Тез. доп. — Київ, 1994. — С. 135-136.
97. Сахароснижающий и антидиабетогенный эффект диакамфа у животных с инсулиновой недостаточностью / В.В. Полторац, С.И. Мерзликин, В.Ф. Черных и др. // Научно-практическая конференция «Лекарственные средства Украины»: Тез. докл. — Харьков, 1994. — С. 229.
98. Antidiabetogenic effect of diacamph on the animals with heterogenous insulin insufficiency / V. Poltorak, S. Merzlikin, A. Gladkikh et al. // Can. J. of Physiol. and Pharmacol. — 1994. — Vol. 72. — Sup. 1. — P. 229.
99. Novel non-sulfanylurea hypoglycemic agent Diacamph with protective effect on experimental diabetes development / V. Poltorak, S. Merzlikin, A. Gladkikh [et al.] // Abstr. XV the International Diabetes Federation Congress. — Kobe, Japan, 1994. — P.107.
100. Антидиабетический эффект диакамфа у животных с гетерогенной недостаточностью инсулина / В.В. Полторац, С.И. Мерзликин, А.И. Гладких и др. // Конференция — презентация антидиабетического препарата диакамф по результатам доклинических испытаний: Тез. докл. — Харьков, 1994. — С. 7.
101. Сахароснижающее действие диакамфа у животных с сахарным диабетом гетерогенного генеза / А.И. Гладких, В.В. Полторац, С.И. Мерзликин и др. // Конференция — презентация антидиабетического препарата диакамф по результатам доклинических испытаний: Тез. докл. — Харьков, 1994. — С. 8-10.
102. Сахароснижающий и антидиабетогенный эффект диакамфа у животных с инсулиновой недостаточностью / В.В. Полторац, С.И. Мерзликин, В.Ф. Черных и др. // Тез. докл. научно-практической конференции «Лекарственные средства Украины». — Харьков, 1994. — С. 229.
103. Diacamph a new compound for the protection of the absolute insulin insufficiency development / V. Poltorak, S. Merzlikin, A. Gladkikh et al. // Horm. and Metabolic. Res. Abstr. — 1995. — Sup.1. — P. 182.
104. Цукрознижуюча дія диакамфу у тварин з цукровим діабетом гетерогенного генезу / В.В. Полторац, О.І. Гладких, С.І. Мерзлікін та ін. // Вісник фармації. — 1997. — № 1 (15). — С. 81-84.
105. Использование нового гипогликемизирующего средства диакамфа в комплексном лечении больных ИНЗСД / А.И. Щербак, С.И. Мерзликин, П.Н. Боднар и др. // Человек и лекарство: Тез. докл. IV Рос. конгр. — Москва, 1997. — С. 19.
106. Дослідження антиатерогенних властивостей диакамфу в експерименті на щурах з дитизоновим діабетом / Т.В. Соколюк, Н.І. Горбенко, С.І. Мерзлікін та ін. // Клінічна фармація в Україні: Матер. VIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю між нар. спеціалістів (6-7 листопада 2008 р., м. Харків). — Х., 2008. — С. 56.
107. Есева О.А. Антидепрессивные и антиагрессивные свойства диакамфа / О.А. Есева, С.Ю. Штриголь, С.И. Мерзликин // Укр. журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2008. — № 3. — С. 60-64.
108. Есева О.А. Диакамф є агоністом імідазолінових рецепторів / О.А. Есева, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // Клінічна фармація в Україні: Матер. VIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів (6-7 листопада 2008 р., м. Харків). — Х., 2008. — С. 88.
109. Оригінальний антидіабетичний засіб диакамф: клінічні дослідження ефективності у хворих на цукровий діабет типу II / С.І. Мерзлікін, В.В. Корпачов, І.О. Зусва та ін. // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матер. VI Національного з'їзду фармацевтів України (28-30 вересня 2005 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ, 2005. — С. 442.
110. Диакамф — оригінальний антидіабетичний засіб для фармакотерапії інсулінонезалежного цукрового діабету / С.І. Мерзлікін, В.П. Черних, В.В. Болотов та ін. // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матер. VI Національного з'їзду фармацевтів України (28-30 вересня 2005 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ, 2005. — С. 443.
111. Мерзлікін С.І. Перспективи створення оригінальних антидіабетичних лікарських засобів на основі диакамфу / С.І. Мерзлікін, В.В. Болотов // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій: Українська науково-практична конференція (16-17 березня 2006 р., м. Харків). — Х.: Вид-во НФаУ, 2006.
112. Мерзлікін С.І. Вивчення впливу диакамфу та метформіну на метаболічний синдром (синдром X) у щурів / С.І. Мерзлікін, Т.В. Соколюк // Фармакологія 2006 — крок у майбутнє: Тези доповідей III Національного з'їзду фармакологів України 17-20 жовтня 2006 р. — Одеса: Одеський медичний університет, 2006. — С. 222.
113. Есева О.А. Захисний ефект диакамфу на моделі церебральної ішемії у щурів / О.А. Есева, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (16-17 квітня 2008 р.): Збірник. — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 195.
114. Штриголь В.С. Нефропротекторні властивості диакамфу на алоксановій моделі цукрового діабету в мишей / В.С. Штриголь, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених (16-17 квітня 2008 р.): Збірник. — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С. 232.
115. Вплив диакамфу на інсулінорезистентність у щурів з індукованими фруктозою проявами метаболічного синдрому / Т.В. Соколюк, Н.І. Горбенко, Д.Г. Подгайний та ін. // Укр. журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2008. — № 3. — С. 81-84.
116. Патент № 39780 Україна, МПК C07D 235/00, A61K 31/4164, A61P 3/00. Застосування ( $\pm$ )-дис-3-(2'-бензімідазолі)-1,2,2-триметициклопентанкарбонової кислоти як засобу, що підвищує чутливість тканин до інсуліну та проявляє антиатерогенну, нефропротекторну, церебропротекторну, ноотропну, антидепресивну та репаративну дію / С.І. Мерзлікін, С.Ю. Штриголь, Д.Г. Подгайний, Т.В. Соколюк, Н.І. Горбенко, Т.О. Куценко, В.С. Штриголь, О.А. Есева, О.В. Шатілов. — Заявка № u 2008 12308; Заявл. 20.10.2008; Опубл. 10.03.2009. — Бюл. № 5. — С. 14.
117. Боднар П.Н. Клінічне випробування цукрознижуючої та антиоксидантної дії диакамфу — нового фармакологічного засобу / П.Н. Боднар, С.І. Мерзлікін, Л.О. Кононенко // Клінічна фармація. — 2001. — № 3 (5). — С. 46-48.
118. Обґрунтування створення нового комбінованого антидіабетичного засобу для лікування проявів метаболічного синдрому за результатами клінічної апробації диакамфу / С.І. Мерзлікін, Д.Г. Подгайний, Т.В. Соколюк та ін. // Лекарства — человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств: Материалы XXV Юбилейной конференции с международным участием (19 марта 2008 г.). — Х.: Изд-во НФаУ, 2008. — С. 324-328.
119. Деякі токсикологічні характеристики нового антидіабетичного засобу диакамфу / Л.В. Яковлєва, О.Я. Міщенко, С.І. Мерзлікін та ін. // Фармацевтичний журнал. — 2001. — № 6. — С. 98-101.



*Резюме*

Подгайный Д.Г., Мерзликин С.И.

**Взгляд на проблему фармакотерапии синдрома инсулинорезистентности**

Представлен литературный обзор и актуализирована проблема синдрома инсулинорезистентности. Приведены методы коррекции ее проявлений. Представлены фармакологические группы препаратов, которые применяются для снижения проявлений синдрома инсулинорезистентности и рассмотрены их терапевтические и побочные эффекты.

*Summary*

Podgayniy D.G., Merzlikin S.I.

**View on the problem of pharmacotherapy of insulinoreistance syndrome**

A literary review and an actualization of the problem of insulinoreistance syndrome were given. Methods of correc-

tion of its manifestations were represented. Pharmacological groups of preparations, which are used for the decrease of displays of insulinoreistance syndrome, were represented, and their therapeutic and side effects were considered.

*Подгайний Дмитро Григорович.* Аспірант кафедри токсикологічної хімії Національного фармацевтичного університету (2006).

*Мерзлікін Сергій Іванович.* Д.фарм.н. (2004). Професор кафедри токсикологічної хімії Національного фармацевтичного університету (2006).