

Juliana LEVY, Roberta A. COBAS, Marília B. GOMES

Department of Medicine, Diabetes Unit, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ МЕТФОРМИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ (МЕТФОРМИН XR) У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Резюме. Цель: проспективно определить эффективность, переносимость терапии метформинном пролонгированного высвобождения (метформин XR) и удовлетворенность лечением амбулаторных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которые ранее получали обычную форму метформина.

Методы. Пациенты, принимавшие обычный метформин либо в виде монотерапии, либо в сочетании с другими пероральными препаратами, были переведены на прием препарата пролонгированного высвобождения (метформин XR 500 мг) с последующим увеличением дозы до достижения 2000 мг в день. В начале исследования, через 3 и 6 месяцев регистрировали такие показатели, как гликемия, контроль липидемии, артериальное давление, масса тела, окружность талии, С-реактивный белок, побочные эффекты и удовлетворенность пациентов.

Результаты. Были получены полные данные 35 пациентов из 61 включенного в исследование. Через 3 и 6 месяцев не наблюдали каких-либо изменений сердечно-сосудистых факторов риска, за исключением липидемии: отмечали умеренное повышение уровня триглицеридов в плазме. Клинических и метаболических эффектов удавалось достигать на фоне терапии меньшей дозой препарата метформин XR по сравнению с ранее проводившимся лечением обычным метформинном (1500 ± 402 мг против 1861 ± 711 мг, $p = 0,004$). 77 % пациентов не испытывали гастроинтестинальных побочных эффектов, и 83 % отдавали предпочтение препарату метформин XR к концу исследования. Большинство пациентов сообщали о наличии нерасщепленных оболочек в кале (54,1 %).

Выводы. Пациенты, перешедшие на прием метформина XR, достигали таких же клинических и метаболических преимуществ, как и при терапии обычным метформинном, но на фоне приема меньшей дозы, при меньшей частоте желудочно-кишечных побочных эффектов и лучшем самочувствии и удовлетворенности лечением.

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) — хроническое и прогрессирующее заболевание, которое предполагает интенсивное лечение с момента постановки диагноза и в последующем, на разных стадиях заболевания. Показатели заболеваемости, подобные эпидемии, во всем мире, в том числе в Бразилии, делают это заболевание важным вопросом общественного здравоохранения, и приоритетом в настоящее время является реализация стратегий, направленных как на профилактику, так и на лечение.

Модификация образа жизни и применение фармакотерапии считаются ключевыми моментами в достижении хорошего контроля гликемии и других сердечно-сосудистых факторов риска, предупреждении отсроченных осложнений и преждевременной смертности. В международных рекомендациях метформин рассматривается как препарат первой линии лечения в связи с его благоприятным влиянием на метаболические показатели гликемии, липидемии и контроль массы тела, а также в свя-

зи с защитным эффектом в отношении развития угрожающих жизни осложнений и преждевременной смерти.

Применение обычного метформина ограничивается его высокой кратностью приема (2–3 раза в день) и высокой частотой желудочно-кишечных побочных эффектов, которые встречаются у 25 % пациентов, что затрудняет подбор адекватной дозы. В консенсусе экспертов American Diabetes Association (ADA) и European Society for the study of Diabetes (EASD) отражены эти трудности и даны рекомендации по минимизации плохого комплайенса при стандартной терапии метформинном. Вопросы комплайенса имеют значение при всех хронических заболеваниях, и плохая приверженность к лечению является предметом особой обеспокоенности при лечении пациентов с сахарным диабетом в связи с большим количеством принимаемых препаратов. В 5-пунктовом плане по введению метформина ADA/EASD обращают внимание на недавно появившийся метформин пролонгированного высвобождения.

Целью этого проспективного исследования является определение возможности перехода амбулаторных пациентов с СД2 с обычного метформина на метформин XR. Кроме того, оценивали результирующее благоприятное влияние на сердечно-сосудистые факторы риска, включая гликемию, липидемию, АД, массу тела, антропометрические показатели, и показатели переносимости препарата и удовлетворенности пациентов.

Пациенты и методы

Дизайн исследования

Это было открытое проспективное исследование длительностью 24 недели, в котором принимали участие пациенты с СД2, наблюдавшиеся амбулаторно в диабетической клинике университета Рио-де-Жанейро. В соответствии с одобрением локального комитета по этике в исследование были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше, которые принимают метформин немедленного высвобождения в виде монотерапии или в сочетании с другими пероральными препаратами. В исследование не были включены пациенты, которые имели симптомы плохого контроля диабета, беременные, имели уровень сывороточного креатинина более 1,3 мг/дл (женщины) или 1,4 мг/дл (мужчины), страдали нефропатией, имели признаки патологии печени или злоупотребляли алкоголем.

Оценку пациентов проводили в начале исследования на фоне приема метформина немедленного высвобождения и затем через 3 и 6 месяцев после перехода на метформин пролонгированного высвобождения (Глюкофаж XR). Вначале пациенты принимали по 500 мг (1 таблетка) метформина XR во время ужина, затем дозу увеличивали до достижения максимальной — 4 таблетки в сутки.

Эффективность терапии метформином XR оценивали по трем сердечно-сосудистым факторам риска — гликемии (HbA_{1c}, гликемия натощак и постпрандиальная гликемия), липидемии (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой (по Friedwald) и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), триглицериды) и артериальному давлению (АД). Кроме массы тела, определяли индекс массы тела (ИМТ) и антропометрические показатели — окружность талии, соотношение окружности талии и окружности бедер (СТБ). Другие лабораторные показатели включали С-реактивный белок (СРБ) и скорость экскреции альбумина (СЭА), уровень витамина В₁₂.

Желудочно-кишечную переносимость и побочные эффекты оценивали в начале и в конце исследования. Все события, о которых сообщали, классифицировали как связанные или не связанные с изучаемым препаратом. Формы для оценки удовлетворенности заполняли сами пациенты, с тем чтобы оценить приемлемость метформина XR по сравнению с обычным метформином.

Методы

АД измерял один и тот же человек; измерение проводили в положении лежа стандартным ртутным сфигмоманометром 3 раза после 5-минутного отдыха. Диастолическое АД регистрировали при исчезновении тонов Короткова (фаза 5). Отмечали среднее значение трех проведенных измерений. Артериальную гипертензию диагностировали при значении систолического АД > 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД > 90 мм рт.ст. либо при любых значениях у лиц, принимающих антигипертензивные препараты. Образцы крови брали в утреннее время (между 7.30 и 8.30) после получения последней порции мочи и голодания в течение ночи. После центрифугирования в течение 15 минут при 2500 g и комнатной температуре (19 °C) образцы плазмы и сыворотки хранили при температуре -70 °C до проведения тестов. Сывороточный СРБ (мг/дл) определяли с помощью высокочувствительной иммунонефелометрии (Behring Nephelometer, Германия) с порогом определения в 0,01 мг/дл и внутри- и межтестовой вариабельностью 1 и 5,3 % соответственно. Содержание витамина В₁₂ определяли иммуноферментным методом (референтные значения: 180–914 пг/мл).

Уровни креатинина (мг/дл), гликемии натощак и после еды (мг/дл), триглицеридов (мг/дл), холестерина ЛПВП (мг/дл) и общего холестерина (мг/дл) определяли ферментативным методом с помощью автоматического анализатора (Cobas Mira-Roche). Постпрандиальную гликемию определяли через два часа после привычного завтрака. Пациенты принимали препараты, которые им были ранее назначены.

Индекс массы тела рассчитывали путем деления массы тела (кг) на рост (м²). Антропометрические измерения проводили в положении стоя, без верхней одежды. Соотношение окружности талии и окружности бедер измеряли два раза, и для анализа применяли среднюю величину; показатели определяли на обнаженном теле на уровне пупка и гребня подвздошной кости соответственно, в середине вдоха с точностью до 0,5 см. СТБ определяли как среднее двух повторных измерений.

Отмечали наличие других связанных с основным заболеванием состояний, в том числе микро- и макрососудистых осложнений СД, и данные о приеме препаратов в прошлом. В конце исследования пациенты заполняли простую анкету, состоящую из четырех вопросов (Вы стали чувствовать себя лучше на фоне терапии метформином XR? Считаете ли вы, что диарея, тошнота и рвота являются симптомами, которые ограничивают применение метформина? Считаете ли вы, что прием метформина XR сопряжен с повышением приверженности? Хотите ли вы снова вернуться к применению обычного метформина?).

Результаты

177 пациентов приняли участие в клиническом интервью для возможного включения в исследование; из них 61 пациент соответствовал критериям включения. Преобладали женщины ($n = 40$), средний возраст составлял $54,1 \pm 12,1$ года, а средняя длительность СД — $7,3 \pm 6,5$ года. В начале исследования 28 пациентов (45,9 %) сообщили о желудочно-кишечных побочных эффектах на фоне постоянного применения обычного метформина; диарея при этом являлась основным симптомом в 16 случаях. Другие пациенты сообщали о тошноте (4 случая), диарее и тошноте (4 случая), боли в эпигастрии и животе (по 2 случая). У четверти пациентов симптомы были столь выражены, что послужили причиной временного прекращения приема метформина. Большинство пациентов ($n = 35$; 54,1 %) сообщили о наличии нерасщепленной оболочки (от англ. ghost tablet. — Прим. пер.) метформина XR в кале во время терапии. Микроальбуминурия имела место у 38 пациентов (62,2 %).

Через 6 месяцев наблюдения 26 пациентов были исключены из исследования, включая 23 пациента, которые вышли добровольно, 2 пациента, которые перешли на инсулин, и 1 пациента, который в одностороннем порядке решил перейти обратно на обычный метформин без консультации с врачом. У остальных 35 пациентов не отмечали никаких существенных различий в антропометрических, клинических или лабораторных показателях, за исключением уровня триглицеридов плазмы ($140,2 \pm 74,8$ мг/дл против $202,9 \pm 102,2$ мг/дл, $p = 0,01$) через 3 и 6 месяцев соответственно после перехода на метформин XR (табл. 1). Суточная доза метформина XR в начале исследования и после увеличения дозы составила 1861 ± 711 мг и 1500 ± 402 мг в день ($p = 0,004$) соответственно. По завершении 6-месячной терапии метформином XR 27 пациентов (77,1 %) не имели симптомов, остальные сообщали о диарее ($n = 5$), тошноте ($n = 2$) и эпигастральной боли ($n = 1$) (рис. 1).

Данные заполненных опросников свидетельствовали о том, что 29 пациентов (82,9 %) чувствовали себя лучше на фоне терапии метформином XR, 1 пациент отмечал ухудшение состояния и еще 5 сообщали об отсутствии изменений.

Обсуждение

Во всем мире метформин является ключевым препаратом в лечении СД на момент постановки диагноза и рассматривается как дополнение к модификации образа жизни либо в виде монотерапии, либо в комбинации с другими пероральными гипогликемическими препаратами или инсулином. В рекомендациях ADA/EASD упоминается о его применении независимо от возраста, массы тела и исходного уровня гипергликемии. Применение стандартного метформина немедленного высвобождения является проблематичным для некоторых пациентов и связано с трудностями при оптимизации дозы. Его применение ограничивается высокой кратностью дозирования и желудочно-кишечными расстройствами — диареей, тошнотой и болью в животе. Большинство пациентов, которые принимают

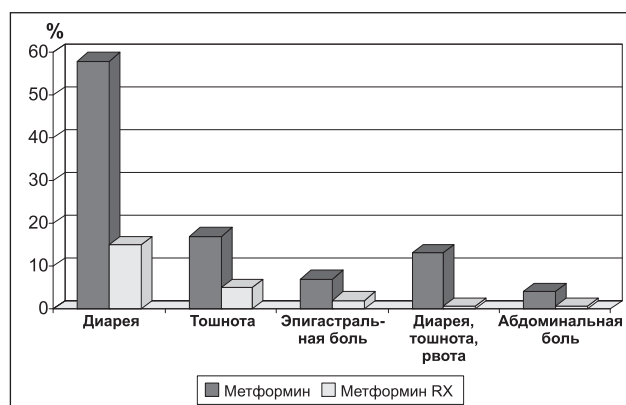


Рисунок 1. Частота желудочно-кишечных побочных эффектов до и после перехода на метформин замедленного высвобождения у пациентов, завершивших 6-месячное исследование

Таблица 1. Клинические и лабораторные данные в начале исследования и в последующем (период наблюдения)

Показатели	Исходные значения	Через 90 дней	Через 180 дней	P-значение
	$80,78 \pm 15,91$	$79,98 \pm 14,98$	$80,52 \pm 15,63$	0,12
ИМТ, кг/м ²	$31,18 \pm 5,42$	$30,85 \pm 5,09$	$31,03 \pm 5,17$	0,82
СТБ, см	$101,77 \pm 11,24$	$100,67 \pm 10,21$	$100,53 \pm 10,71$	0,12
HbA1c, %	$7,61 \pm 1,53$	$7,58 \pm 1,44$	$7,68 \pm 1,50$	0,713
Холестерин, мг/дл	$189,33 \pm 40,78$	$191,17 \pm 38,39$	$190,03 \pm 42,12$	0,945
Триглицериды, мг/дл	$142,53 \pm 75,12$	$186,17 \pm 162,79$	$185,28 \pm 139,27$	0,088
Холестерин ЛПНП, мг/дл	$114,59 \pm 32,93$	$109,50 \pm 31,18$	$109,19 \pm 33,78$	0,463
Холестерин ЛПВП, мг/дл	$48,51 \pm 10,39$	$48,83 \pm 9,07$	$46,89 \pm 10,24$	0,242
Витамин В ₁₂ , мкг/дл	$293,91 \pm 126,54$	$287,46 \pm 122,65$	$291,57 \pm 132,26$	0,844
СРБ, мг/дл	$0,352 \pm 0,310$	$0,431 \pm 0,280$	$0,372 \pm 0,350$	0,327
СЭА, мкг/мин	$21,04 \pm 53,24$	$27,44 \pm 77,76$	$27,36 \pm 75,76$	0,309

метформин, не испытывают желудочно-кишечных симптомов, но более 25 % пациентов сообщают о побочных эффектах, которые ограничивают подбор дозы и приводят к прекращению лечения примерно в 5 % случаев. Желудочно-кишечные расстройства могут быть временными, но в некоторых случаях они тяжелые и стойкие. В данном исследовании более 77 % пациентов не испытывали желудочно-кишечных симптомов по окончании 6-месячной непрерывной терапии метформином XR. Примечательно, что в начале исследования на фоне терапии обычным метформином почти половина пациентов страдала от постоянных желудочно-кишечных побочных эффектов. В других исследованиях, в которых изучали переносимость после перехода на формы с пролонгированным высвобождением действующего вещества, сообщали о подобных результатах. Метформин пролонгированного действия высвобождается в желудочно-кишечном тракте в течение более длительного периода времени, что замедляет его поступление в системный кровоток. Постепенное поступление метформина и его прием во время ужина, когда время пребывания в желудке наибольшее, рассматриваются в качестве факторов, объясняющих лучшую переносимость.

Переход на метформин XR приводил к более выраженному улучшению самочувствия пациентов. Это может способствовать повышению приверженности к назначенной терапии. Donnelly и соавторы сообщали о большей приверженности у пациентов, перешедших на метформин XR с обычного метформина. Кроме того, в том же исследовании сообщали об улучшении гликемического контроля почти на 1 %, но из-за малых значений результаты были статистически незначимыми. По прогнозам UKPDS, 1% снижение уровня HbA1c приводит к 14% снижению риска кардиальных событий и 37% снижению риска микрососудистых осложнений.

Мы показали, что переход с обычной формы метформина на препарат с пролонгированным высвобождением (метформин XR) оказывает нейтральное влияние на сердечно-сосудистые факторы риска. Не отмечали значимых изменений гликемии, АД, массы тела и антропометрических показателей; эти данные подтверждены другими авторами.

То же самое верно и в отношении общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВП. Отмечали умеренный рост показателя триглицеридов плазмы, о чем сообщали ранее. Это скорее отражает время приема метформина XR, чем особенности лекарственной формы. Если принимать препарат вечером, то концентрация метформина в плазме и тканях, вероятно, будет выше ночью, тогда как при его приеме днем более высокие концентрации будут достигаться во время приема пищи и нутриентов. Было показано, что уровень триглицеридов плазмы связан с плазменной концентрацией метформина.

Пациенты высказывали некоторую обеспокоенность тем, что на фоне терапии метформином XR с калом выделяется оболочка таблетки. Пациентов стоит предупреждать об этом, сообщая, что это является особенностью данной лекарственной формы. Пролонгированное действие обсуждаемого препарата связано с наличием двух нерастворимых полимеров, один из которых содержит метформин. По мере того как таблетка проходит желудочно-кишечный тракт, она «отекает» вследствие гидратации внешней полимерной оболочки, создавая тем самым покрытие в виде геля. Для того чтобы препарат всосался, он должен проникнуть через наружный слой. Неизменность капсулы подчеркивает эффективность формы с пролонгированным высвобождением.

Переход на метформин XR не оказывал влияния на СРБ — биомаркер хронических воспалительных процессов. В ранее проведенных исследованиях сообщали о различном влиянии терапии метформином на уровень СРБ; в целом в исследованиях с участием лиц, не страдающих диабетом, сообщали о более выраженных ингибирующих эффектах. Так как пациенты в этой работе изначально принимали метформин, можно лишь сказать, что переход на метформин XR не приводит к каким-либо изменениям. Подобным образом переход на препарат пролонгированного действия не приводит к изменению уровня витамина B₁₂, что указывает на отсутствие специфического влияния метформина XR на всасывание этого вещества. Результаты недавних исследований позволили лучше понять влияние метформина и его взаимодействия с метаболизмом витамина B₁₂.

Наконец, ограничением нашего исследования является открытый дизайн с отсутствием препарата сравнения. Тем не менее о метформине известно много, так как этот препарат применяется в клинической медицине более 50 лет. Некоторое беспокойство вызывает большое количество пациентов, вышедших из исследования в течение периода наблюдения, но причины этого в большей мере экономические и социальные. Оценку переносимости и удовлетворенности пациентов регистрировали с использованием простых опросников, а не валидированных методов оценки качества жизни.

Выводы

Переход на метформин пролонгированного высвобождения (XR) приводил к значительному улучшению желудочно-кишечной переносимости с явным снижением частоты диареи и тошноты. В связи с повышением удовлетворенности пациентов лечением и улучшением их самочувствия подавляющее большинство предпочитали метформин XR обычно. Что касается эффективности данных препаратов, то можно сказать, что применение метформина пролонгированного высвобождения позволяет повысить комплаенс и улучшить долгосрочные исходы.

Список литературы

1. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes // *Diabetes Care* 2008, 31: S12-S4.
2. Task Force on Diabetes and cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the study of Diabetes (EASD): Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary // *Eur. Heart J.* 2007, 28: 88-136.
3. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree S., King H. Global Prevalence of Diabetes — Estimates for the year 2000 and Projections for 2030 // *Diabetes Care* 2004, 27: 1047-53.
4. Gomes M.B., Gianella D., Faria M., Tambascia M., Fonseca R., Rea R., Macedo G., Filho J.M., Schimid H., Bittencourt A.V., Cvalcanti S., Rassi N., Pedrosa H., Dib S.A. Prevalence of patients with diabetes type 2 within the targets of care guidelines in daily clinical practice: A multicenter study of type 2 diabetes in Brazil // *The Review of Diabetic Studies* 2006, 3: 73-78.
5. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention // *Diabet. Med.* 2007, 24: 451-63.
6. Nathan D.M., Davidson M.B., DeFronzo R.A., Heine R.J., Henry R.R., Prateley R., Zinman B. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Implications for care ADA consensus statement // *Diabetes Care* 2007, 30: 753-57.
7. IDF Clinical Guidelines Task Force: Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care // *Diabet. Med.* 2006, 23: 579-593.
8. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferrannini E., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes // *Diabetes Care* 2009, 32: 193-203.
9. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008, 358: 580-91.
10. Bailey C.J., Campbell I.W., Chan J.C.N., Davidson J.A., Howlett H.C.S., Ritz P. Metformin the gold standard — a scientific handbook. — Published by John Wiley & Sons Ltd Chichester, UK 2007.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive bloodglucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes // *Lancet* 1998, 352: 854-865.
12. Holman R.R., Paul S.K., Angelyn-Bethel M., Matthews D.R., Neil A.W. 10 year Follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008, 359: 1577-89.
13. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin // *N. Engl. J. Med.* 1996, 334: 574-583.
14. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M. et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind placebo-controlled dose response trial // *Am. J. Med.* 1997, 102: 491-7.
15. Wu J.Y., Leung W.Y., Chang S., Lee B., Zee B., Tong P.C., Chan J.C. Effectiveness of counselling in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomized controlled study // *BMJ* 2006, 333: 522-5.
16. Cramer J.A. A systematic review of adherence with medications for diabetes // *Diabetes Care* 2004, 27: 1218-1224.
17. Donnan P.T., MacDonald T.M., Morris A.D. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study // *Diabet. Med.* 2002, 19: 279-284.
18. Scarpello J.H.B. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2001, 1: 28-36.
19. Menzies D.G., Campbell I.W., McBain A., Brown I.R.F. Metformin efficacy and tolerance in obese non-insulin dependent diabetics: a comparison of two dosage schedules // *Curr. Med. Res. Opin.* 1989, 11: 273-78; Levy et al. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010, 2: 16; <http://www.dmsjournal.com/content/2/1/16>
20. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2004, 20: 565-72.
21. Feher M.D., Al-Mrayat M., Brake J., Leong K.S. Tolerability of prolonged-release metformin (Glucophage SR) in individuals intolerant to standard metformin—results from four UK centres // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2007, 7: 225-8.
22. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation // *Clin. Pharmacokinet.* 2005, 44: 721-729.
23. Davidson J., Howlett H. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2004, 4: 273-7.
24. Donnelly L.A., Morris A.D., Pearson E.R. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study // *Diabetes Obesity and Metabolism* 2009, 11: 338-342.
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ* 2005, 321: 405-12.
26. Fujioka K., Pans M., Joyal S. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twice-daily immediate release metformin to a once-daily extended-release formulation // *Clin. Ther.* 2003, 25: 515-29.
27. Fujioka K., Brazg R.L., Raz I., Bruce S., Joyal S., Swanink R., Pans M. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two-double-blind, placebo-controlled studies // *Diabetes Obesity and Metabolism* 2005, 7: 28-39.
28. Marchetti P., Benzi L., Cerri M., Cecchetti P., Giannarelli R., Gianecchini M., Cianni G.D., Cristofani R., Miccoli R.C., Bertolotto A., Zapella A., Navalesi R. Effect of plasma metformin concentrations on serum lipid levels in type II diabetic patients // *Acta Diabetol. Lat.* 1988, 55: 55-62.
29. Caballero A.E., Delgado A., Aguilar-Salinas C.A. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89: 3943-48.
30. Haffner S., Temprosa M., Crandall J., Diabetes Prevention Program Research Group: Intensive lifestyle interven-

tion or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance // *Diabetes* 2005, 54: 1566-72.

31. Pradhan A.D., Everett B.M., Cook N.R. Effects of initiating insulin and metformin on glycaemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes: The Lancet randomised trial // *JAMA* 2009, 302: 1186-1194.

Juliana Levy, Roberta A. Cobas, Marilia B. Gomes
Department of Medicine, Diabetes Unit, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ І ПЕРЕНΟΣИМОСТІ МЕТФОРМІНУ ПРОЛОНГОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ (МЕТФОРМІН XR) У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ

Резюме. Мета: проспективно визначити ефективність, переносимість терапії метформіном пролонгованого вивільнення (метформін XR) і задоволеність лікуванням амбулаторних пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які раніше отримували звичайну форму метформіну.

Методи. Пацієнти, які приймали звичайний метформін або у вигляді монотерапії, або в поєднанні з іншими пероральними препаратами, були переведені на прийом препарату пролонгованого вивільнення (метформін XR 500 мг) із подальшим збільшенням дози до досягнення 2000 мг на день. На початку дослідження, через 3 і 6 місяців реєстрували такі показники, як глікемія, контроль ліпідемії, артеріальний тиск, маса тіла, окружність талії, С-реактивний білок, побічні ефекти і задоволеність пацієнтів.

Результати. Були отримані повні дані 35 пацієнтів із 61 включеного в дослідження. Через 3 і 6 місяців не спостерігали яких-небудь змін серцево-судинних факторів ризику, за винятком ліпідемії: відмічали помірне підвищення рівня тригліцеридів у плазмі. Клінічних і метаболічних ефектів вдавалося досягати на фоні терапії меншою дозою препарату метформін XR порівняно з лікуванням, що раніше проводилося, звичайним метформіном (1500 ± 402 мг проти 1861 ± 711 мг, $p = 0,004$). 77 % пацієнтів не відчували гастроінтестинальних побічних ефектів, і 83 % віддавали перевагу препарату метформін XR до кінця дослідження. Більшість пацієнтів повідомляли про наявність нерозщеплених оболонок у калі (54,1 %).

Висновки. Пацієнти, які перейшли на прийом метформіну XR, досягали таких самих клінічних і метаболічних переваг, як і при терапії звичайним метформіном, але на тлі прийому меншої дози, при меншій частоті шлунково-кишкових побічних ефектів і кращому самопочутті і задоволеності лікуванням.

32. Ting R.Z.W., Szeto C.C., Chan M.H.M., Ma K.K., Chow K.M. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin // *Arch. Intern. Med.* 2006, 166: 1975-1979.

Перевод с англ. Константина Кремца
Печатается в сокращении

Оригинал статьи доступен на
<http://www.dmsjournal.com/content/2/1/16>

Получено 12.11.12 □

Juliana Levy, Roberta A. Cobas, Marilia B. Gomes
Department of Medicine, Diabetes Unit, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

ASSESSMENT OF EFFICACY AND TOLERABILITY OF ONCE-DAILY EXTENDED RELEASE METFORMIN IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Summary. Aims: to determine prospectively the efficacy, tolerability and patient satisfaction of an extended release formulation of metformin (metformin XR) in hospital based outpatients with type 2 diabetes mellitus currently treated with standard metformin.

Methods. Patients on immediate release standard metformin either alone or combined with other oral agents were switched to extended release metformin XR 500 mg tablets and titrated to a maximum dose of 2000 mg/day. Measurements to include glucose and lipid control, blood pressure, body weight, waist circumference, C-reactive protein, adverse events and patient satisfaction were recorded at baseline, three and six months.

Results. Complete data were obtained for 35 of the 61 patients enrolled to the study. At three and six months no changes were reported for any of the cardiovascular risk factors except for lipids where there was a modest rise in plasma triglycerides. These effects were achieved with a reduced dose of metformin XR compared to pre-study dosing with standard metformin (1500 ± 402 mg vs 1861 ± 711 mg, $p = 0.004$). A total of 77 % of patients were free of gastrointestinal side effects and 83 % of patients stated a preference for metformin XR at the end of the study. Ghost tablets were reported in the faeces by the majority of the patients (54.1 %).

Conclusions. Patients switched to extended release metformin XR derived the same clinical and metabolic benefits as for standard metformin but with reduced dosage, fewer gastrointestinal side effects and a greater sense of well being and satisfaction on medication.