

# Еволюція стратегії лікування цукрового діабету 2 типу метформіном: від монотерапії з негайним вивільненням лікарської речовини до комбінованої терапії препаратом із пролонгованим вивільненням\*

Антоніо Р. Чакра,  
доктор медицини,  
доктор філософії

2 частина

Director of the Diabetes Center, Federal University of Sao Paulo,  
Sao Paulo, Brazil

**Резюме.** За останні 40 років метформін здійснив революцію в лікуванні цукрового діабету 2 типу в усьому світі, і сьогодні, як і раніше, він є найважливішим пероральним протидіабетичним препаратом. Наразі в міжнародних приписах рекомендується розпочинати лікування метформіном пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу щойно хворобу буде діагностовано, оскільки така терапія продемонструвала покращання довгострокових клінічних результатів, порівняно з первинним лікуванням лише дієтою, без підвищення ризику розвитку гіпоглікемії або збільшення ваги. Для старших пацієнтів вживання лікарської форми метформіну з негайним вивільненням речовини має певні обмеження, оскільки збільшує кількість шлунково-кишкових побічних ефектів, що призводить до зменшення дозування в деяких пацієнтів і перешкоджає дотриманню приписів лікування та подальшому контролю глікемії.

Проте, друге покоління препарату з пролонгованим вивільненням речовини (метформін XR) має потенціал для вирішення цих проблем. У цьому огляді ми пропонуємо добірку доказів на користь використання метформіну в якості препарату першої лінії для лікування цукрового діабету 2 типу, а також зростання його потенційної ролі в майбутньому. Ми також розглядаємо переваги метформіну XR з точки зору його переносимості та зручності дозування, а також здійснюємо огляд його терапевтичних можливостей у ситуації, коли прогресування захворювання неминуче призводить до неадекватного глікемічного контролю при монотерапії. Ці терапевтичні можливості включають синергетичний потенціал комбінованих лікувальних

\* Закінчення. Початок див. у журналі Ендокринологія/Endokrynologia, Том 17, №2, 2012.  
Стаття вперше була надрукована в American Journal of Therapeutics (2012/2(0)).  
Переклад публікується у скороченому вигляді.

якостей метформіну XR та інгібіторів дипептидилпептидази 4 – поєднання, яке також може використовуватися на ранній стадії лікування (на момент постановки діагнозу) в якості потенційного методу для збереження функції бета-клітин.

**Ключові слова:** метформін, цукровий діабет 2 типу, лікування, негайне вивільнення речовини, пролонговане вивільнення речовини.

## Обґрунтування необхідності комбінованої терапії

Прогресивна втрата функції бета-клітин та надлишкова маса тіла ускладнюють для пацієнтів із важкою формою цукрового діабету 2 типу процес контролю глікемії при монотерапії. За результатами дослідження UKPDS, лише близько 50% пацієнтів вдавалося зберігати належний контроль після 3-х років монотерапії [47]. Високий рівень вторинної резистентності було зафіксовано щодо всіх існуючих пероральних антигіперглікемічних препаратів, навіть після успішної початкової терапії метформіном [48].

Якщо при монотерапії метформіном має місце вторинна резистентність, наступним логічним кроком повинна стати комбінована терапія з додаванням препаратів із допоміжними механізмами дії. Як варіант розглядають препарати сульфонілсечовини, тіазолідиндіони, акарбозу або інсулін, при цьому поєднання метформіну та препаратів сульфонілсечовини наразі є золотим стандартом [6, 7]. Однак, вживання препаратів сульфонілсечовини разом із метформіном пов'язане зі значним збільшенням ризику розвитку гіпоглікемії, тож перед призначенням такої комбінованої терапії слід ретельно розглянути цю проблему [49].

Гарною альтернативою метформін-комбінованій терапії є включення до схеми лікування інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4). Ці агенти швидко інактивують ДПП-4-фермент,

відповідальний за розпад 2 ключових інкретинів (глюкорегулюючих гормонів): глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та глюкозозалежного інсулінотропного пептиду. ГПП-1 поширює дію інсуліну і водночас пригнічує вихід глюкагону (**вставка 1** [50]).

Згідно з даними ЛАДА (Латиноамериканської Діабетичної Асоціації), інгібітори ДПП-4 можуть знизити рівень  $HbA_{1c}$  максимум на 2%, залежно від базального рівня  $HbA_{1c}$  (чим вищий базальний рівень  $HbA_{1c}$  тим більше зниження). Вони не впливають на масу або нейтральні по відношенню до маси тіла, мають гарну переносимість та незначні побічні ефекти [7, 51]. Оскільки викиди інсуліну та глюкагону саморегулюються рівнем глюкози у крові, інкретини не викликають гіпоглікемії [7]. Використання інгібіторів ДПП-4 як доповнення до субмаксимальних доз антигіперглікемічних препаратів сприяє поліпшенню глікемічного контролю без значного підвищення ризику появи побічних ефектів.

На додаток до механізмів дії, описаних вище, метформін також дає інкретиноподібний ефект, призводячи до збільшення рівня ГПП-1. При вживанні лише метформіну спостерігалось підвищення концентрації активного ГПП-1 після їжі [53, 54]. Коли метформін призначають у поєднанні з інгібіторами ДПП-4, зростання рівня активного ГПП-1 – це більш ніж адитивний ефект, оскільки спричиняється синергічна дія 2-х сполук [54]. Це дозволяє досягнути гарного глікемічного контролю

при вживанні менших доз метформіну, внаслідок чого виникає менше розладів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

### Вставка 1. Роль ГПП-1 у патогенезі цукрового діабету 2 типу:

- Підвищує секрецію інсуліну з підшлункової залози глюкозозалежним чином
- Знижує секрецію глюкагону з підшлункової залози
- Збільшує масу бета-клітин та експресію гена інсуліну
- Пригнічує секрецію кислоти й евакуацію шлункового вмісту
- Зменшує споживання їжі, підвищуючи відчуття ситості

## Вступний огляд переваг метформіну з пролонгованим вивільненням речовини

Тоді як метформін із негайним вивільненням речовини (метформін IR) призначають вживати за кілька прийомів під час їжі, метформін XR слід вживати один раз на день із вечірнім прийомом їжі [8]. Таблетка метформіну XR містить метформіну гідрохлорид та полімер, який контролює вивільнення лікарської речовини. Після вживання препарату рідина зі шлунково-кишкового тракту діє на таблетку, спричиняючи до гідратації та набухання полімерів. Ліки повільно розчиняються, проникають через гелевий матрикс і поглинаються у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту [8]. Аналіз біодоступності та фармакокінетичні дослідження показали, що поглинання метформіну XR відбувається повільніше, ніж метформіну IR (час досягнення максимальної концентрації у плазмі становить 7 годин, тоді як для метформіну IR – 3 години) [59-64]. Максимальна концентрація у плазмі метформіну XR приблизно на 20% нижча порівняно з тією ж дозою метформіну IR. Ступінь поглинання, визначений за площею під кривою залежності концентрації від часу, є однаковим для обох лікарських форм.

Біодоступність метформіну XR зростає після прийому їжі, на відміну від незначного зниження, зафіксованого для форми з негайним вивільненням. Після повторного введення метформіну XR метформін не накопичується у плазмі крові. Коли ж використовується комбінована терапія, інгібітори ДПП-4 істотно не змінюють фармакокінетичного профілю та експозиції метформіну, як і метформін істотно не змінює цих параметрів для інгібіторів ДПП-4 [65].

Для пацієнтів із ЦД-2 метформін XR має ті ж клінічні та метаболічні переваги, що й метформін IR, але з меншою кількістю порушень з боку ШКТ [66] та зафіксованими покращаннями в самопочутті [67] і задовільними результатами лікування. Під час двох подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, які тривали відповідно 24 та 16 тижнів, у пацієнтів із недостатнім глікемічним контролем зниження рівня  $HbA_{1c}$  становило на 0.7% більше при вживанні 1000 мг метформіну XR через 12 тижнів та на 0.8% більше через 24 тижні порівняно з плацебо ( $P < 0.001$  для кож-

ного). Видима залежність «доза-реакція» проявилася при підвищенні дозування до 1500 мг. Порівняно з плацебо, рівень  $HbA_{1c}$  знизився на 0.6% при вживанні 500 мг метформіну XR один раз на день, на 0.7% – при вживанні 1000 мг метформіну XR один раз на день, на 1.0% – при вживанні 1500 мг метформіну XR один раз на день, на 1.0% – при вживанні 2000 мг метформіну XR один раз на день. У групі, яка приймала метформін XR, рівня  $HbA_{1c} < 7.0\%$  досягли більше пацієнтів ніж у групі, яка приймала плацебо (29% проти 14% за 12 тижнів, до 36% проти 10% за 16 тижнів). При вживанні метформіну XR не було зафіксовано істотних змін щодо рівнів інсуліну натще чи ваги [68].

Препарат також добре переноситься. Під час проведення проспективного дослідження амбулаторних хворих із ЦД-2, яким призначили монотерапію метформіном IR або комбіновану терапію, перевели на метформін XR. Після 6 місяців лікування 77% пацієнтів не мали побічних ефектів, пов'язаних із розладами ШКТ, і 83% пацієнтів повідомили, що вони надають перевагу метформіну XR [67]. Під час подвійного сліпого 24-тижневого дослідження пацієнтам із ЦД-2 рандомізовано давали або 1500 мг/добу метформіну XR один раз на день, або 1500 мг/добу метформіну XR двічі на день, або 2000 мг/добу метформіну XR один раз на день, або 1500 мг/добу метформіну IR один раз на день [66]. На 12-му тижні середній рівень  $HbA_{1c}$  значно знизився в усіх групах лікування ( $P < 0.001$ ). Зниження було однаковим для 1500 мг метформіну XR один і два рази на день та метформіну IR. Більше зниження рівня  $HbA_{1c}$  було зафіксовано для 2000 мг метформіну XR, ніж для метформіну IR (середня різниця – 21.06%). Загальна частота побічних ефектів була однаковою в усіх групах, але менше пацієнтів, які отримували метформін XR (усі дози), припинили лікування через нудоту та діарею порівняно з тими, кому давали метформін IR [66].

У ретроспективному когортному дослідженні було проаналізовано графіки й дані стосовно 471 пацієнта з ЦД-2, які за останні 2 роки розпочали лікування або метформіном XR, або метформіном IR, а потім перейшли на метформін XR через появу побічних ефектів, пов'язаних із ШКТ [69]. Такі побічні ефекти виникали з однаковою швидкістю у хворих і на метформіні з пролонгованим вивільнен-

ням, і на препараті з негайним вивільненням. Частота окремих розладів ШКТ також істотно не відрізнялась у групах. У групі з 205 пацієнтів, які почали лікування метформіном IR і перейшли на метформін XR, було зафіксовано значне зниження частоти будь-яких порушень роботи ШКТ (26.34% для метформіну IR проти 11.71% після переходу на метформін XR;  $P=0.0006$ ). Частота виникнення діареї в цій групі також зменшилася – з 18.05% для метформіну IR до 8.29% після переходу на метформін XR ( $P=0.0084$ ).

### **Використання метформіну XR для покращання дотримання приписів лікування**

Недостатнє дотримання приписів лікування є звичною проблемою, особливо при хронічних захворюваннях, таких як ЦД-2 [42, 70]. Як уже зазначалося раніше, відхилення від приписів може призвести до зниження ефективності метформіну і погіршення результатів лікування [42-46]. Вважається, що, на додаток до чинників, пов'язаних із демографією, психосоціальними проблемами, медичними закладами та медичними системами, частота вживання ліків істотно впливає на дотримання приписів лікування [45, 71]. Пацієнти з цукровим діабетом, особливо старшого віку, часто мають супутні захворювання, які потребують лікування кількома препаратами [72], і зниження частоти дозування, як було доведено, дозволяє поліпшити дотримання схеми лікування [73-75].

У проспективному дослідженні самофіксованого дотримання режиму терапії, проведеному на 11 896 пацієнтах із ЦД-2, яким терапевт призначив вживання 1 або 2 пероральних антидіабетичних препаратів, оптимальне дотримання режиму лікування (без пропусків) було зафіксовано лише в 46% випадків. Низька частота щоденного дозування була пов'язана з поліпшенням глікемічного контролю; при суворішому дотриманні приписів терапії було зафіксовано зниження рівня  $HbA_{1c}$  (у середньому різниця між групою з оптимальним дотриманням та групою з недостатнім дотриманням приписів становила 1.4%). Автор дослідження дійшов висновку, що зменшення денної частоти вживання пероральних антидіабетичних препаратів може допомогти покращити дотримання схеми лікування і підвищи-

ти рівень глікемічного контролю [76].

Таблетка метформіну XR приймається один раз на день під час їжі. Це може бути більш зручним варіантом для пацієнтів, ніж при лікарській формі з негайним вивільненням, яка зазвичай потребує 2 або 3 прийоми протягом дня [68]. Спрощення режиму прийому метформіну XR, швидше за все, сприятиме суворішому дотриманню приписів лікування [68]. Крім того, як зазначалося раніше, розлади ШКТ, пов'язані з метформіном IR, можуть негативно позначитися на дотриманні режиму терапії [40, 41]. Таким чином, зменшення побічних ефектів у ШКТ при прийомі метформіну XR також може бути важливим чинником у покращанні дотримання схеми лікування. Результати нещодавніх ретроспективних досліджень пацієнтів, які отримували або метформін IR, або метформін XR, підтвердили, що вживання препарату з пролонгованим вивільненням речовини пов'язане з поліпшенням дотримання лікарських приписів [77]. Загальне дотримання було вищим у групі на метформіні XR (80%) порівняно з групою на препараті з негайним вивільненням речовини (72%;  $P=0.0026$ ). У пацієнтів, які перейшли з метформіну IR на метформін XR, дотримання схеми лікування покращилося з 62% до 81% ( $P<0.0001$ ). Це призвело до зниження рівня  $HbA_{1c}$  з 9.1% до 8.4% ( $P=0.0739$ ).

### **Використання метформіну XR у Латинській Америці: як ми можемо подолати бар'єри?**

Відтоді як генерична версія метформіну IR стала доступною в кінці 2001-на початку 2002 року, удавана вища вартість лікування метформіном XR може перешкоджати фахівцям у сфері охорони здоров'я призначати цю форму, незважаючи на її переваги порівняно зі стандартною лікарською формою. Тим не менш, дослідження, в яких вивчалися витрати на лікування хворих на ЦД-2 препаратами першої лінії у Сполучених Штатах у 2001-2002 роках, показали, що загальні витрати на обидві лікарські форми метформіну були майже однаковими [80]. Автори використовували економічну модель для прогнозування вартості досягнення рівня  $HbA_{1c} <7\%$  при 6 найчастіше призначуваних схемах лікування протягом 3-річного терміну. Згідно з прогнозами, лікування мет-

## З ФАХОВИХ ВИДАНЬ

форміном IR коштувало 6727 доларів США за цей період, тоді як лікування метформіном XR – 6826 доларів США. Припустили, що незначна різниця у вартості обох лікарських форм препарату виплила в результаті кращого дотримання режиму лікування при вживанні метформіну XR [68].

Ці дані необхідно було перевірити, зокрема, у дослідженнях, проведених у Латинській Америці. У Венесуелі, наприклад, ціна метформіну IR значно нижча, ніж метформіну XR – упаковка з 30 таблеток по 500 мг метформіну коштує близько 50 боліварів (10 доларів США) для препарату з пролонгованим вивільненням, і лише 2.7 болівари (50 центів) для форми з негайним вивільненням. Але, можливо, існує інша пряма та непряма економія при використанні метформіну XR у зв'язку з нижчою частотою виникнення розладів ШКТ та відсутністю супутніх витрат на медичне обслуговування, а також завдяки зниженню втрат продуктивності та прогулів. Однак, необхідні подальші дослідження для з'ясування істинних фармако-економічних наслідків від лікування ЦД-2 метформіном із пролонгованим вивільненням речовини. У деяких країнах Латинської Америки метформін IR включено до комбінованих препаратів без будь-якого додаткового підвищення їх вартості, що впливає на цінові порівняння. Ми маємо зауважити, що метформін XR також може бути введений у фіксовані дози при комбінованому режимі лікування.

Ще однією потенційною перешкодою на шляху поширення лікарської форми із пролонгованим вивільненням речовини є те, що таблетка метформіну XR має надходити в організм цілою і не може бути розділена навпіл [81]. Це іноді практикується, щоб досягти гнучкості дозування препарату, знизити медичні витрати та полегшити ковтання, і має бути рекомендовано лише лікарем або фармацевтом [82], оскільки порушення цілісності таблетки може нести певні ризики (неточне дозування, забруднення ліків та потенційна шкода від відламаних частинок) [83]. Якщо вартість лікування лише спричиняє занепокоєння, то відсутність можливості для поділу таблетки метформіну XR може бути сприйнята як перешкода для його використання. Це також може завадити пацієнтам, які мають труднощі при ковтанні таблеток цілими, вживати препарат. Тим не менш, те, що таблетка метформіну XR не підлягає поділу, може також

розглядатися як перевага, оскільки її можна приймати лише раз на день, вона гарно переноситься, і тому ідеально підходить для використання в комбінованій терапії з інгібітором ДПП-4, який також можна призначати тільки один раз на день.

Метформін IR призначався хворим на ЦД-2 типу лікарями в усьому світі протягом багатьох років. У країнах, де наразі доступні обидві лікарські форми метформіну, відхід від метформіну IR для отримання вигод метформіну XR потребуватиме змін у мисленні лікарів та корекції старої клінічної практики. Терапевтам потрібна освіта для розуміння відмінностей між метформіном IR та метформіном XR, і взагалі їм слід оновлювати свої знання, щоб знаходити оптимальні підходи до лікування діабету.

## Висновки

Метформін наразі є золотим стандартом серед препаратів першої лінії для лікування цукрового діабету 2 типу. Тим не менш, він спричиняє певну шлунково-кишкову непереносимість, яка разом із необхідністю багатодозового режиму вживання, спричиняє гірше дотримання приписів лікування і подальший недостатній глікемічний контроль.

Незважаючи на те, що лікування метформіном слід продовжувати протягом усього життя для усунення існуючої інсулінорезистентності, вторинна резистентність до монотерапії метформіном вважається неминучою при прогресуванні хвороби. Завдяки взаємодоповнюючим та синергічним ефектам додавання інгібіторів ДПП-4 до метформіну можна значно поліпшити глікемічний контроль у пацієнтів, у яких фіксувався недостатній його рівень при вживанні лише метформіну.

Ця комбінована терапія також може бути доречною в якості початкової терапії першої лінії для забезпечення адекватного глікемічного контролю, оскільки вона не впливає на ризик розвитку гіпоглікемії.

Метформін із пролонгованим вивільненням речовини (метформін XR) наразі доступний майже в усьому світі і має низку значних переваг порівняно з лікарською формою з негайним вивільненням, зокрема, потребує меншої частоти вживання та поліпшує переносимість на рівні шлунково-кишкового тракту. Обидві ці переваги призводять до покращан-

ня дотримання приписів лікування, а, відтак, і поліпшення глікемічного контролю, а також результатів лікування пацієнтів.

## Література

1. Witters LA. The blooming of the French lilac. *J Clin Invest.* 2001;108:1105–1107.
2. Campbell IW. Metformin—life begins at 50: a symposium held on the occasion of the 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Amsterdam, The Netherlands, September 2007. *Br J Diab Vasc Dis.* 2007;7:247–252.
3. US FDA press release: FDA approves new diabetes drug. 30 December 1994. Available at: <http://classic-web.archive.org/web/20070929152824/http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00627.html>. Accessed June 20, 2011.
4. SDI/Verispan, VONA. 2009 Top 200 generic drugs by total prescriptions. *Drug Topics*, 2010. Available at: <http://drugtopics.modernmedicine.com/drugtopics/data/articlestandard//drugtopics/252010/674982/article.pdf>. Accessed August 7, 2011.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1963–1972. [Erratum in: *Diabetes Care*, 2006].
6. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med.* 2006;23:579–593.
7. Latin American Diabetes Association (ALAD). Guidelines for the diagnosis, control and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Lat Diab.* 2000;8:101–167.
8. US FDA. Glucophage prescribing Information for the US, 2008. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/020357s031,021202s016lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/020357s031,021202s016lbl.pdf). Accessed June 20, 2011.
9. Lerario AC, Chacra AR, Pimazoni-Netto A, et al. Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:35.
10. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.* 2001;108:1167–1174.
11. Kim YD, Park KG, Lee YS, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP. *Diabetes.* 2008;57:306–314.
12. Collier CA, Bruce CR, Smith AC, et al. Metformin counters the insulin-induced suppression of fatty acid oxidation and stimulation of triacylglycerol storage in rodent skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291:E182–E189.
13. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med.* 1997;103:491–497.
14. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:541–549.
15. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352:854–865 [Erratum in: *Lancet.* 1998;352:1558]. *American Journal of Therapeutics* (2012) 0(0) [www.americantherapeutics.com](http://www.americantherapeutics.com) 10 Chacra
16. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–1589.
17. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007;147: 386–399.
18. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* 2002;137:25–33.
19. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al; for the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH Registry Investigators). Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med.* 2010;170:1892–1899.
20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393–403.
21. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374: 1677–1686.
22. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2003–2015 [Erratum in: *N Engl J Med.* 2008;359:106].
23. Balani J, Hyer SL, Rodin DA, et al. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med.* 2009;26:798–802.
24. Palomba S, Pasquali R, Orio F Jr, et al. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:311–321.
25. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo

## З ФАХОВИХ ВИДАНЬ

- amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. January 20, 2010:CD003053.
26. Li D, Yeung SC, Hassan MM, et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2009;137: 482–488.
27. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005;330:1304–1305.
28. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1620–1625.
29. Levri KM, Slaymaker E, Last A, et al. Metformin as treatment for overweight and obese adults: a systematic review. *Ann Fam Med*. 2005;3:457–461.
30. Desilets AR, Dhakal-Karki S, Dunican KC. Role of metformin for weight management in patients without type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2008;42:817–826.
31. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, et al. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:1659–1663 [Erratum in: *Diabetes Care* 1998;21:2203].
32. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2001;3:195–201.
33. Misbin RI, Green L, Stadel BV, et al. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med*. 1998;338:265–266.
34. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;4: CD002967.
35. Herrington WG, Levy JB. Metformin: effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol*. 2008;40:411–417.
36. Sambol NC, Chiang J, Lin ET, et al. Kidney function and age are both predictors of pharmacokinetics of metformin *J Clin Pharmacol*. 1995;35:1094–1102.
37. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011;34:1431–1437.
38. Howlett HC, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf*. 1999;20 489–503.
39. Haupt E, Knick B, Koschinsky T, et al. Oral antidiabetic combination therapy with sulphonylureas and metformin. *Diabetes Metab*. 1991;17:224–231.
40. Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs*. 1995; 49:721–749.
41. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2010;122:112–120.
42. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487–497.
43. Pladevall M, Williams LK, Potts LA, et al. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:2800–2805.
44. Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. *Diabetes Care*. 2002;25: 1015–1021.
45. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, et al. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clin Ther*. 2003;25:2958–2971.
46. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27: 2149–2153.
47. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for www.americantherapeutics.com *American Journal of Therapeutics* (2012) 0(0) Metformin Immediate Release/ Extended Release in Type-2 Diabetes 11 multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999;281: 2005–2012.
48. Nichols GA, Alexander CM, Girman CJ, et al. Treatment escalation and rise in HbA1c following successful initial metformin therapy. *Diabetes Care*. 2006;29:504–509.
49. Hermann LS. Biguanides and sulphonylureas as combination therapy in NIDDM. *Diabetes Care*. 1990;13:37–41.
50. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3853–3860.
51. Vilsb ll T, Knop FK. DPP IV inhibitors—current evidence and future directions. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2007;7:69–74.
52. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, et al; CV181-040 Investigators. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Int J Clin Practice*. 2009;63:1395–1406.
53. Mannucci E, Ognibene A, Cremasco F, et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2001; 24:489–494.
54. Migoya EM, Miller J, Larson P, et al. Sitagliptin, a selective DPP-4 inhibitor, and metformin have complementary effects to increase active GLP-1 concentrations. *Diabetes*. 2007;56(suppl 1):A74.
55. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26:540–549.

56. Sharma MD. Role of saxagliptin as monotherapy or adjunct therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:233–237.
57. Jadzinsky M, Pfu tzner A, Paz-Pacheco E, et al; CV181-039 Investigators. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:611–622.
58. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al; Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care.* 2009;32:1649–1655.
59. Schwartz SL, Gordi T, Hou E, et al. Clinical development of metformin extended-release tablets for type 2 diabetes: an overview. *Expert Opin DrugMetab Toxicol.* 2008;4:1235–1243.
60. Timmins P, Donahue S, Meeker J, et al. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:721–729.
61. Cullen E, Liao J, Lukacsko P, et al. Pharmacokinetics and dose proportionality of extended-release metformin following administration of 1000, 1500, 2000 and 2500 mg in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2004;25:261–263.
62. Gusler G, Gorsline J, Levy G, et al. Pharmacokinetics of metformin gastric-retentive tablets in healthy volunteers *J Clin Pharmacol.* 2001;41:655–661.
63. Marathe P, Turner K. Steady-state pharmacokinetics of the metformin extended-release tablet versus immediate release metformin in healthy subjects. *Diabetes.* 2002; 51(suppl. 2):A474.
64. Wagstaff AJ, Figgitt DP. Extended-release metformin hydrochloride. Single-composition osmotic tablet formulation. *Treat Endocrinol.* 2004;3:327–332.
65. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug–drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49:573–588.
66. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:759–764.
67. Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:16.
68. Fujioka K, Brazg RL, Raz I, et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab.* 2005;7: 28–39.
69. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, et al. 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: 565–572.
70. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27: 1218–1224.
71. Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care.* 1997;20: 1512–1517.
72. Pratley RE, Rosenstock J, Pi-Sunyer FX, et al. Management of type 2 diabetes in treatment-naive elderly patients: benefits and risks of vildagliptin monotherapy. *Diabetes Care.* 2007;30:3017–3022.
73. Dezii CM, Kawabata H, Tran M. Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes. *South Med J.* 2002;95: 68–71.
74. Kardas P. The DIACOM study (effect of DosIng frequency of oral Antidiabetic agents on the COMPLIance and biochemical control of type 2 diabetes). *Diabetes Obes Metab.* 2005;7:722–728.
75. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, et al. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther.* 2002;24: 460–467.
76. Guillausseau PJ. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes Metab.* 2003;29:79–81.
77. Donnelly LA, Morris AD, Pearson ER. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to American Journal of Therapeutics (2012) 0(0) www.americantherapeutics.com12 Chacra a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:338–342.
78. Stenlo f K, Raz I, Neutel J, et al. Saxagliptin and metformin XR combination therapy provides glycemic control over 24 hours in patients with T2DM inadequately controlled with metformin. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:2355–2363.
79. Pan F, Chernew ME, Fendrick AM. Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications *J Gen Intern Med.* 2008;23:611–614.
80. Ramsdell JW, Braunstein SN, Stephens JM, et al. Economic model of first-line drug strategies to achieve recommended glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics.* 2003;21:819–837.
81. Jabbour S, Ziring B. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 2011;123:15–23.
82. Rodenhuis N, De Smet PA, Barends DM. The rationale of scored tablets as dosage form. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21: 305–308.
83. Wening K, Breitzkreutz J. Oral drug delivery in personalized medicine: unmet needs and novel approaches. *Int J Pharm.* 2011;404:1–9.



## 3 ФАХОВИХ ВИДАНЬ

**Эволюция стратегии лечения метформином сахарного диабета 2 типа: от монотерапии метформином с немедленным высвобождением лекарственного вещества к комбинированной терапии препаратом с пролонгированным высвобождением**

**Антонио Р. Чакра**, доктор медицины, доктор философии  
Director of the Diabetes Center, Federal University of Sao Paulo,  
Sao Paulo, Brazil

**Резюме.** За последние 40 лет метформин совершил революцию в лечении сахарного диабета 2 типа во всем мире, и сегодня, как и ранее, он является наиболее важным пероральным противодиабетическим препаратом. Сейчас в международных предписаниях рекомендуется начинать лечение метформином пациентов с сахарным диабетом 2 типа как только болезнь будет диагностирована, поскольку такая терапия продемонстрировала улучшение долгосрочных клинических исходов по сравнению с первичным лечением только диетой, без повышения риска развития гипогликемии или увеличения веса. Для пациентов старшего возраста прием лекарственной формы метформина с немедленным высвобождением вещества имеет определенные ограничения, поскольку увеличивает количество желудочно-кишечных побочных эффектов, что приводит к уменьшению дозы у некоторых пациентов и препятствует соблюдению предписаний лечения и дальнейшего контроля гликемии. Однако, второе поколение препарата с пролонгированным высвобождением вещества (метформин XR) имеет потенциал для решения этих проблем. В этом обзоре мы предлагаем подборку доказательств в пользу использования метформина в качестве препарата первой линии для лечения сахарного диабета 2 типа, а также увеличение его потенциальной роли в будущем. Мы также рассматриваем преимущества метформина XR с точки зрения его переносимости и удобства дозирования, терапевтических возможностей в ситуации, когда прогрессирование заболевания неизбежно приводит к неадекватности гликемического контроля при монотерапии. Эти терапевтические возможности включают синергетический потенциал комбинированных лечебных качеств метформина XR и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 - сочетание, которое также может применяться на ранней стадии лечения (на момент поста-

новки диагноза) в качестве потенциального метода для сохранения функции бета-клеток.

**Ключевые слова:** метформин, сахарный диабет 2 типа, лечение, немедленное высвобождение вещества, пролонгированное высвобождение вещества.

**Evolving metformin treatment strategies in type-2 diabetes: from immediate-release metformin monotherapy to extended-release combination therapy**

**Antonio R. Chacra, MD, PhD\***

Director of the Diabetes Center, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

**Summary.** Over the last 40 years, metformin has revolutionized the treatment of type-2 diabetes worldwide and is still the most influential oral antidiabetic drug today. International guidelines now recommend that patients with type-2 diabetes are started on metformin therapy as soon as they are diagnosed, as it has been shown to improve long-term clinical outcomes compared with initial management with diet alone, without increasing the risk of developing hypoglycemia or weight gain. The older, immediate-release formulation of metformin does have some limitations, with incidence of gastrointestinal adverse effects restricting the dose in some patients, forming a barrier to treatment adherence, and subsequent glycemic control. However, the second-generation extended-release formulation (met XR) has the potential to overcome these challenges. In this review, we provide an overview of the evidence supporting the use of metformin as the first-line gold standard for type-2 diabetes management and the expansion of its potential roles for the future. We also consider the advantages of met XR, in terms of its tolerability and convenient dose regimen, and review therapeutic options for when disease progression inevitably leads to inadequate control with monotherapy. These therapy options include the synergistic potential of combination strategies with met XR and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, a combination that has also been indicated for early stage use (at diagnosis) as a potential method for preserving b-cell function.

**Keywords:** metformin, type 2 diabetes, treatment, immediate release, extended release.