



Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

## Глюкофаж® Лонг: лучшая переносимость, безопасность, эффективность и высокая приверженность пациентов к лечению

А.М. Мкртумян

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

*Метформин отличается высокой эффективностью и безопасностью при лечении сахарного диабета 2 типа. Важнейшими преимуществами метформина перед другими пероральными гипогликемическими препаратами являются отсутствие негативного влияния на массу тела или даже ее снижение на фоне проводимой терапии, наличие дополнительных кардиопротективных свойств, возможность применения в комбинации с другими сахароснижающими средствами и допустимость использования у больных с сопутствующей умеренной почечной недостаточностью. Современные пролонгированные формы метформина (Глюкофаж® Лонг) сохраняют все достоинства традиционного метформина, а также характеризуются лучшей переносимостью и удобством применения, что способствует повышению приверженности пациентов к лечению.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, метформин, Глюкофаж Лонг

### Экспурс в историю

Сахарный диабет (СД) имеет такую же длинную историю, как история человечества. Уже в трактатах древних врачей описаны симптомы этого заболевания. Аретей из Каппадокии во II в. н. э. писал: «Диабет – ужасное страдание, не очень частое среди мужчин, растворяющее плоть и конечности в мочу. Пациенты, не переставая, выделяют воду непрерывным потоком, как сквозь открытые водопроводные трубы. Жизнь коротка, неприятна и мучительна, жажда неутолима, прием жидкости чрезмерен и не соразмерен огромному количе-

ству мочи из-за еще большего мочеизнурения. Ничего не может удержать их от приема жидкости и выделения мочи. Если ненадолго они отказываются от приема жидкости, у них пересыхает во рту, кожа и слизистые становятся сухими. У пациентов отмечается тошнота, они возбуждены и в течение короткого промежутка времени погибают» [1].

Не менее долгую историю имеет и лечение СД, основой которого с античных времен являлись лекарственные растения.

Растений, обладающих сахароснижающим действием, насчитывается более сотни. Их можно найти

в каждой климатической зоне. В тропиках и субтропиках это сок граната, листья грецкого ореха, в умеренных широтах – листья черники, лесной земляники, крапивы, семя льна, цветки липы и, конечно, везде встречающиеся лук и чеснок. Соблюдая диету и принимая целебные бальзамы, больные СД 2 типа (исключая тяжелую стадию) могли прожить довольно долго и умереть от сердечно-сосудистого заболевания, отягощенного СД 2 типа [1].

В средневековой Европе для лечения чумы, гельминтозов, укусов змей, дизурии использовали козлятник лекарственный (лат. *Galega officinalis*). Есть основания полагать, что его применяли в народной медицине и при симптомах, которые в настоящее время связывают с СД [2].

Из козлятника лекарственного был получен широко известный препарат метформин. Для лечения СД его применил диабетолог Ж. Стерн. Он и придумал название препарата – Глюкофаж (англ. *glucose eater* – пожиратель глюкозы). Результаты лечения Глюкофажем были опубликованы в 1957 г. [3].

В настоящее время метформин – единственный препарат из группы бигуанидов, который признан препаратом первого выбора для фармакотерапии больных СД 2 типа [4].



## Эффекты метформина

*Антигипергликемические эффекты.* Из-за настороженного отношения к глитазомам метформин на сегодняшний день является единственным препаратом, улучшающим чувствительность периферических тканей к инсулину. Первичный антигипергликемический эффект метформина вызван снижением продукции глюкозы печенью, а также свободных жирных кислот (СЖК), способности окислять жир и частично усилением периферического захвата глюкозы [5].

Антигипергликемические эффекты метформина – это результат воздействия препарата на чувствительность к инсулину печени, мышечной и жировой тканей. Хотя преобладающим является влияние метформина на продукцию глюкозы печенью, комбинация этих эффектов, по-видимому, обуславливает положительный фармакологический профиль препарата.

Эндогенная продукция глюкозы, как правило, осуществляется посредством двух механизмов: глюконеогенеза и гликогенолиза. У больных СД 2 типа продукция глюкозы печенью повышена в два-три раза. Антигипергликемический эффект метформина преимущественно направлен на подавление глюконеогенеза, хотя в небольшой степени подавляется и гликогенолиз [6]. В результате уровень гликемии натощак снижается на 25–30% [7].

Механизм действия метформина имеет большое клиническое значение, так как повышенная ночная продукция глюкозы печенью стимулирует атерогенез и способствует развитию резистентности к действию сахароснижающих препаратов.

Увеличение периферической утилизации глюкозы может быть обусловлено улучшением связывания инсулина со своими рецепторами [8]. АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК), вероятно, также участвует в этом процессе. Было показано, что назначение метформина повышает активность АМФК в скелетных мышцах [9].

Как известно, АМФК принимает участие в синтезе транспортеров глюкозы 4-го типа (glucose transporter – GLUT-4) на плазматической мембране, в результате происходит инсулиннезависимое поглощение глюкозы.

Некоторые метаболические эффекты метформина, по всей видимости, происходят посредством АМФК-независимых механизмов. Например, исследование R. Saeedi и соавт. (2008) показало, что метаболические эффекты метформина в сердечной мышце могут возникать независимо от изменений активности АМФК и быть опосредованы p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase – митогенактивируемая протеинкиназа) и AMPK-зависимыми механизмами [10].

Метформин подавляет глюконеогенез из таких предшественников глюкозы, как лактат, пируват, глицерин и некоторые аминокислоты, а также препятствует глюконеогенетическому действию глюкагона. В первую очередь это происходит из-за торможения поступления перечисленных субстратов глюконеогенеза в гепатоциты и ингибирования его ключевых ферментов: пируваткарбоксилазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы [11, 12]. Препарат усиливает кровообращение в печени и ускоряет процесс превращения глюкозы в гликоген.

*Интестинальные эффекты.* Метформин замедляет всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), снижается аппетит и, как следствие, уменьшается постпрандиальная гликемия. Кроме того, метформин значительно повышает утилизацию глюкозы в кишечнике, усиливая в нем анаэробный гликолиз как в состоянии насыщения, так и натощак. Интестинальные эффекты метформина способствуют предотвращению постпрандиальных пиков гликемии, ассоциированных с риском преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Так, на фоне терапии метформинем постпрандиальная гликемия снижается в среднем на 20–45% [13].

Исследования последних лет, посвященные метформину и механизмам его действия, показали, что метформин способствует повышению секреции глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) К- и L-клетками кишечника, что способствует регуляции гомеостаза глюкозы. Кроме того, метформин повышает экспрессию рецепторов ГПП-1 и ГИП в бета-клетках поджелудочной железы путем активации PPAR-альфа-зависимых механизмов (PPAR – peroxisome proliferator-activated receptor – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом) [14]. Таким образом, опосредованно (через ГПП-1) метформин замедляет эвакуацию пищи из желудка, которая ускорена у больных диабетом. У пациентов формируется новое пищевое поведение, которое в свою очередь отражается на показателях гликемии.

*Воздействие препарата на массу тела.* Подавляющее большинство больных СД 2 типа имеют избыточную массу тела, поэтому первоочередной задачей терапии является снижение и поддержание нормальной массы тела. На фоне приема метформина у пациентов с СД 2 типа масса тела либо не изменяется, либо уменьшается, в то время как прием производных сульфонилмочевины обычно связан с увеличением массы тела на 3–4 кг. Терапия метформинем также замедляет отложение висцероабдоминального жира.

Интерес представляют исследования, свидетельствующие о высокой эффективности метформина в отношении снижения массы тела у пациентов, не страдающих СД, нежели у больных СД (показание не зарегистрировано). Так, в исследовании, длившемся шесть месяцев, участвовало 150 пациентов с ожирением, не страдающих СД. Больные были распределены на три группы: первая получила метформин, вторая – sibутрамин, третья – орлистат. Если индекс массы тела (ИМТ) у пациентов был более или равен

Эндокринология



27 кг/м<sup>2</sup>, проводили оральный глюкозотолерантный тест и оценивали чувствительность к инсулину по индексам НОМА (Homeostasis Model Assessment – оценка гомеостатической модели – суррогатной оценки функции бета-клеток на основе измерений гликемии натощак и концентрации инсулина в крови натощак) и Matsuda. Пациентам было рекомендовано ограничить потребление углеводов вечером. В исследование не включали больных, планировавших изменить образ жизни (повысить физическую активность).

В дальнейшем всем пациентам назначили метформин в стартовой дозе 500 мг с постепенным увеличением по 500 мг в неделю до достижения целевой дозы: пациенты с ИМТ < 30 кг/м<sup>2</sup> получали препарат в дозе 1500 мг в сутки, с ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup> и < 35 – 2000 мг, а с ИМТ ≥ 35 кг/м<sup>2</sup> – 2500 мг. Средняя доза метформина составила 2230 мг.

Пять пациентов досрочно прекратили участие в исследовании из-за непереносимости метформина. Больные, отказавшиеся от приема метформина, составили группу сравнения. У 24 (15%) пациентов возникли нежелательные явления со стороны ЖКТ: диарея, метеоризм и боль в животе. Этим больным дозу увеличивали медленнее – в течение двух месяцев. Пациенты первой группы снизили вес на 9 кг, второй – на 13 кг, а третьей – на 8 кг. Был сделан вывод: в отношении уменьшения массы тела действие метформина сопоставимо с действием сибутрамина и особенно орлистата [15].

Механизмы снижения массы тела на фоне терапии метформином можно объяснить снижением инсулинорезистентности (наблюдается у большинства пациентов с ожирением, в частности висцеральным), уменьшением частоты эпизодов постпрандиальной гипогликемии, абдоминального жира, снижением аппетита и повышением уровня ГПП-1.

*Кардиопротективные эффекты.* Наряду с хорошо известным антигипергликемическим действием

метформин обладает целым рядом кардиопротективных эффектов. Первым крупным исследованием, подтвердившим кардиопротективную эффективность метформина у больных СД 2 типа, стало многоцентровое рандомизированное исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study – Британское проспективное исследование сахарного диабета, 1998 г.). Результаты показали, что применение метформина в отличие от применения препаратов сульфонилмочевины позволяет достоверно снизить риск сосудистых осложнений на 40%.

В последние годы появились данные о гемодинамических эффектах метформина. Они свидетельствуют о значимой роли препарата в профилактике и замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Так, метформин положительно влияет на систему гемостаза и реологию крови, обладает способностью тормозить агрегацию тромбоцитов и снижать риск образования тромбов [5, 12, 16]. В недавно проведенном исследовании оценивали влияние метформина и глибенкламида на дисперсию интервала QT и корригированного интервала QT (маркер риска аритмии и внезапной сердечной смерти) у больных пожилого возраста. Было показано, что лечение метформином не влияет на продолжительность и дисперсию интервала QT, в то время как прием глибенкламида их увеличивает, что может сопровождаться повышением риска аритмий [17].

Терапия метформином улучшает фибринолиз. Это обусловлено снижением уровня ингибитора активатора плазминогена 1 (ИАП-1), инактивирующего тканевой активатор плазминогена [17]. Адипоциты висцеральной жировой ткани продуцируют значительно больше ИАП-1, чем адипоциты подкожной жировой клетчатки, а терапия метформином способствует уменьшению массы висцерального жира.

Важно отметить, что в условиях *in vitro* метформин продемон-

стрировал антиатеросклеротическое действие: нарушение адгезии моноцитов, их трансформации и препятствие захвату липидов [11]. Метформин тормозит включение липидов в сосудистую стенку и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

Вазопротективные эффекты метформина заключаются в нормализации сокращения/расслабления артериол, уменьшении проницаемости сосудистой стенки и торможении процессов неоангиогенеза, восстановлении функции пейсмейкерных клеток, регулирующих циклическую вазодвигательную активность [12, 16].

В исследовании M.R. MacDonald и соавт. (2010) в когорте больных, имевших сочетание СД 2 типа и сердечной недостаточности (длительность сочетания заболеваний 2,8 года), было показано, что по сравнению с пациентами, не получавшими сахароснижающих препаратов, у пациентов, принимавших метформин в качестве монотерапии (скорректированное отношение рисков (ОР) 0,65 (0,48–0,87)) или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами (ОР 0,72 (0,59–0,90)) на момент исследования снижался риск смерти. Авторы сделали вывод, что терапия метформином у пациентов с СД 2 типа и сердечной недостаточностью сопровождается снижением смертности от любых причин [18].

Результаты, полученные N. Parapanas и соавт. (2013), продемонстрировали, что терапия метформином снижает частоту новых случаев сердечной недостаточности и способствует повышению выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью [19].

## Метформин и сниженные функции почек

Экспертное соглашение по ведению пациентов с СД 2 типа и нарушением функции почек подтвердило, что метформин является препаратом первой линии для лечения пациентов с СД 2 типа, даже в случае снижения функции почек [20]. Доза метформина должна

эндокринология



Таблица. Рекомендации по применению метформина в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [21]

Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Применение метформина
Более 60	Не противопоказан, но необходима оценка функции почек раз в год
Менее 60, но более 45	Можно продолжить прием, однако необходим контроль функции почек каждые три – шесть месяцев
Менее 45, но более 30	Назначается с осторожностью, используются меньшие дозы (например, 50% от максимальной), контроль функции почек каждые три месяца
Менее 30	Отменяется

быть уменьшена в два раза при клиренсе креатинина 30–60 мл/мин, препарат отменяется при клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин. Российская ассоциация эндокринологов рекомендует уменьшать дозу препарата в два раза при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин и отменять метформин при клиренсе креатинина 45 мл/мин.

В таблице представлены зарубежные рекомендации по применению метформина в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [21].

### Метформин и риск развития гипогликемии

Риск развития гипогликемии на фоне терапии метформином практически отсутствует, поскольку препарат не стимулирует продукцию инсулина бета-клетками [12, 22].

### Особенности применения

Идеальный пациент для начала терапии метформином – это больной СД 2 типа с избыточной массой тела или ожирением и нормальной функцией почек (концентрация креатинина в крови < 132 мкмоль/л у мужчин и < 123 мкмоль/л у женщин).

Противопоказаниями к назначению метформина являются нарушение функции почек (снижение клиренса креатинина менее 45 мл/мин или повышение креатинина в крови  $\geq 1,5$  мг/дл у мужчин и  $\geq 1,4$  мг/дл у женщин (соответственно  $\geq 132$  и  $\geq 123$  мкмоль/л)), печеночная недостаточность, гипоксические состояния любой этиологии, а также злоупотребление алкоголем.

Не следует назначать препарат в период беременности и лакта-

ции. Временная отмена бигуанидов показана за один-два дня до проведения рентгеноконтрастных исследований, поскольку повышается риск развития острой почечной недостаточности, и за пять – семь дней до операций под общим наркозом, так как препарат может увеличивать риск гипоксии.

Метформин необходимо использовать с осторожностью у пожилых пациентов со сниженной тощей массой тела. У таких больных концентрация креатинина обманчиво низка и уровень креатинина не отражает истинной скорости клубочковой фильтрации.

Отсутствие достижения целевого уровня постпрандиальной гликемии на фоне лечения метформином свидетельствует о значительном нарушении функциональной активности бета-клеток,

относительном дефиците инсулина. В этих случаях необходимо применение комбинации метформина и сахароснижающего препарата с другим механизмом действия.

Метформин назначают с производными сульфонилмочевины, глиптинами, глинидами, тиазолидиндионами и инсулином, что повышает общую терапевтическую эффективность и значительно улучшает контроль гликемии. Суточные дозы препаратов обычно уменьшают.

В клинической практике эффективной терапевтической схемой является комбинация метформина и инсулина: значительно повышается чувствительность к инсулину и снижается риск увеличения массы тела. Кроме того, суточная доза инсулина уменьшается на 17–30%. Риск развития гипогликемии минимален. Метформин

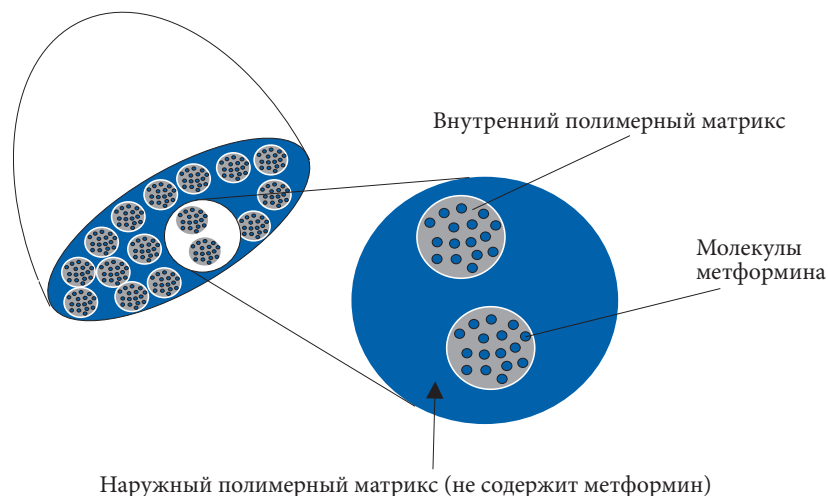


Рис. 1. Структура таблетки метформина пролонгированного высвобождения

эндокринология

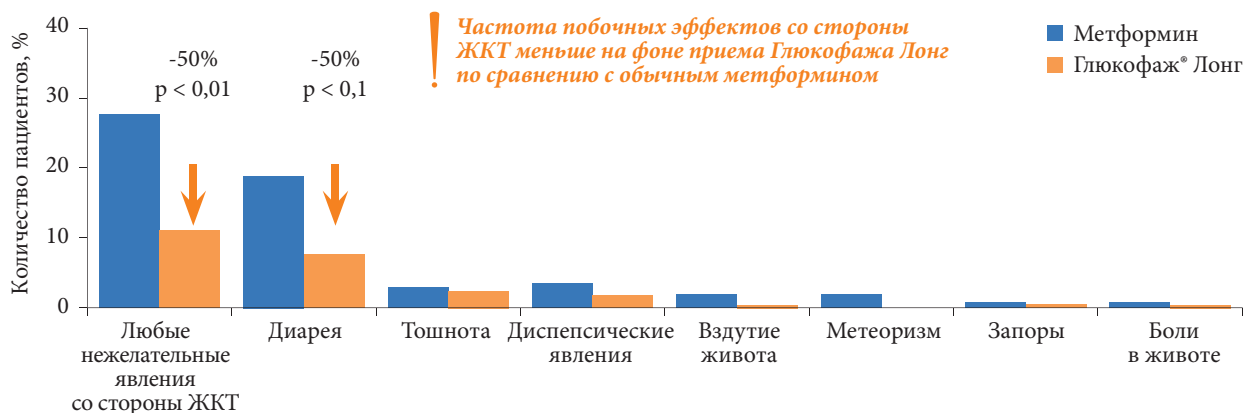


Рис. 2. Переносимость Глюкофажа Лонг (средняя доза 1383 мг/сут) по сравнению с переносимостью метформина (средняя доза 1235 мг/сут)

комбинируют с инсулинами короткого (сверхкороткого), средней продолжительности действия, а также готовыми смесями инсулина.

### Глюкофаж® Лонг – метформин пролонгированного высвобождения

Метформин всасывается большей частью в верхних отделах кишечника. Кроме того, в тонком кишечнике имеет место насыщаемость по отношению к метформину. Это означает, что при превышении порогового значения концентрации в просвете кишечника вещество перестает всасываться. Следовательно, традиционный подход к разработке таблетированных форм, из которых вещество будет высвобождаться на всем протяжении кишечника, в случае метформина не применим [16], поэтому была создана таблетка пролонгированного действия (рис. 1).

При исследовании фармакодинамики метформина пролонгированного высвобождения – Глюкофажа Лонг было показано, что пиковая концентрация препарата в крови достигается позже, чем после приема метформина быстрого высвобождения (через 7 и 2,5–3 часа соответственно), а также уменьшена по амплитуде на 25–30%. Площадь под кривой зависимости «концентрация – время» у двух форм препарата одинакова.

Таким образом, фармакокинетический профиль метформина пролонгированного высвобождения позволяет избежать быстрого подъема концентрации метформина в плазме, характерного для метформина обычного высвобождения, а равномерное поступление метформина – нежелательных явлений со стороны ЖКТ и, как следствие, способствует лучшей переносимости препарата [4].

Повышение приверженности пациентов к лечению, а также снижение частоты нежелательных явлений со стороны ЖКТ являются важными преимуществами препарата, однако первостепенное значение имеет влияние на показатели гликемии у больных СД 2 типа. Полученные данные свидетельствуют, что сахароснижающий эффект метформина пролонгированного высвобождения при приеме один раз в день сравним с эффектом метформина быстрого высвобождения, назначаемого в несколько приемов.

В исследовании по определению оптимальной дозы препарата Глюкофажа® Лонг была показана дозозависимость эффекта при приеме препарата один раз в сутки. Максимальное действие было достигнуто при дозе 1500–2000 мг в день. Изучалась также эффективность Глюкофажа Лонг в дозе 1000 мг при приеме два раза в сутки по сравнению с однократным приемом в дозе 2000 мг. Динамика уровня гликогемоглобина (сни-

жение в среднем на 1,0%) в обеих группах была сходной.

Исследования продемонстрировали, что риск развития любых нежелательных явлений со стороны ЖКТ у пациентов, принимавших Глюкофаж® Лонг, на 50% ниже, чем при приеме метформина обычного высвобождения (рис. 2), а однократный прием препарата позволяет повысить приверженность пациентов к лечению [13].

### Заключение

Метформин остается одним из основных препаратов для лечения СД 2 типа. Помимо высокой эффективности и безопасности важнейшими преимуществами метформина перед другими пероральными гипогликемическими препаратами являются отсутствие негативного влияния на массу тела пациентов или даже ее снижение, наличие дополнительных кардиопротективных свойств, возможность применения в комбинации с другими сахароснижающими средствами и использования у больных с сопутствующей умеренной почечной недостаточностью. Современные пролонгированные формы метформина (Глюкофаж® Лонг) сохраняют все достоинства традиционного метформина, а также характеризуются лучшей переносимостью и удобством применения, что способствует повышению приверженности пациентов к лечению. 📄

эндокринология



# ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ

метформин пролонгированного действия

**Уникальная<sup>1</sup> форма метформина замедленного высвобождения**

**Однократный приём – оптимальный контроль сахарного диабета 2 типа**



- ▶ **Удобство применения – 1 раз в сутки<sup>2, 5</sup>**
- ▶ **Лучшая переносимость в сравнении с обычной формой метформина<sup>3</sup>**
- ▶ **Эффективный контроль уровня глюкозы крови в течение суток<sup>4</sup>**
- ▶ **Оригинальный препарат метформина**



**Входит в Перечень ЖНВЛП\***

Сокращённая информация по назначению.

Торговое название препарата: ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ. МНН: Метформин (Metformin). Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия 500 мг и 750 мг. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Способ применения и дозы: Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Для пациентов, не принимающих метформин, рекомендуемой начальной дозой препарата Глюкофаж® Лонг является 500 мг (750 мг) один раз в сутки во время ужина. Для пациентов, уже получающих лечение метформин, начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток с обычным высвобождением. Глюкофаж® Лонг 500 мг. Комбинация с инсулином: обычная начальная доза Глюкофаж® Лонг составляет одну таблетку 500 мг один раз в сутки во время ужина, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. Максимальная рекомендованная доза Глюкофаж® Лонг – 4 таблетки 500 мг в сутки. Если при приёме максимальной рекомендованной дозы 1 раз в день во время ужина не удалось достичь адекватного контроля гликемии, тогда максимальная доза может быть разделена на два приёма: 2 таблетки 500 мг – во время завтрака и 2 таблетки 500 мг – во время ужина. Глюкофаж® Лонг 750 мг. Рекомендованная доза Глюкофаж® Лонг составляет 2 таблетки по 750 мг один раз в день. Если при приёме рекомендованной дозы не удалось достичь адекватного контроля гликемии, возможно увеличение дозы до максимальной – 3 таблетки по 750 мг Глюкофаж® Лонг 1 раз в день. Комбинация с инсулином. Обычная начальная доза Глюкофаж® Лонг составляет одну таблетку 750 мг один раз в сутки во время ужина, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. Максимальная рекомендованная доза Глюкофаж® Лонг – 3 таблетки 750 мг. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания: повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома; почечная недостаточность или нарушение функции почек; острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек; дегидратация, тяжёлые инфекционные заболевания, шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; печёночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; беременность; лактоацидоз; применение в течение менее 48 ч. до и в течение 48 ч. после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; соблюдение гипокалорийной диеты; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по применению. Побочное действие (часто и очень часто). Часто: нарушение вкуса; очень часто: тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью: у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжёлую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; в период грудного вскармливания. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Патент W099/47128. 2. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. Clin Pharmacokinet, 2005; 44(7): 721-729. 3. 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. 4. Fujioka K., Brazg R.L., 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 glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two doubleblind, placebo-controlled studies. Diabetes Obes Metab, 2005; 7: 28-39. 5. Инструкция по применению. \* Распоряжение Правительства РФ от 11.11.10 №1928-п «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2011 г.». Информация для специалистов здравоохранения. ООО «Такэда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru, www.glucophage.ru. Дата выхода рекламы: август 2014 г.



## Литература

1. www.diabet-news.ru/soviet/firm/13.shtm.
2. Bailey C.J., Day C. Metformin: its botanical background // Practical Diabetes Int. 2004. Vol. 21. № 3. P. 115–117.
3. Metformin – life begins at 50: A symposium held on the occasion of the 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Amsterdam // British Journal of Diabetes & Vascular Disease. Vol. 7. P. 247–252.
4. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Романова Е.В. Препараты метформина – эффективные и безопасные сенситайзеры инсулина с широким спектром действия // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2011. № 3. С. 30–34.
5. Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin Cellular mechanism of action of metformin // Diabetes Care. 1990. Vol. 13. № 6. P. 696–704.
6. Kirpichnikov D., McFarlane S.I., Sowers J.R. Metformin: an update // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. № 1. P. 25–33.
7. Patane G., Piro S., Rabuazzo A.M. et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells // Diabetes. 2000. Vol. 49. № 5. P. 735–740.
8. Bailey C.J., Turner R.C. Metformin // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. № 9. P. 574–579.
9. Musi N., Hirshman M.F., Nygren J. et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes // Diabetes. 2002. Vol. 51. № 7. P. 2074–2081.
10. Saeedi R., Parsons H.L., Wambolt R.B. et al. Metabolic actions of metformin in the heart can occur by AMPK-independent mechanisms // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2008. Vol. 294. № 6. P. 2497–2506.
11. Matthaei S., Hamann A., Klein H.H. et al. Association of Metformin's effect to increase insulin-stimulated glucose transport with potentiation of insulin-induced translocation of glucose transporters from intracellular pool to plasma membrane in rat adipocytes // Diabetes. 1991. Vol. 40. № 7. P. 850–857.
12. McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. № 2. P. 713–718.
13. Мкртумян А.М. Метформин с пролонгированным высвобождением (Глюкофаж Лонг) – высокоэффективный и безопасный препарат первой линии в лечении сахарного диабета 2 типа // Русский медицинский журнал. 2011. № 13. Т. 19. С. 838–841.
14. Cho Y.M., Kieffer T.J. New aspects of an old drug: metformin as a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) enhancer and sensitizer // Diabetologia. 2011. Vol. 54. № 2. P. 219–222.
15. Golay A. Metformin and body weight // Int. J. Obes. (Lond.). 2008. Vol. 32. № 1. P. 61–72.
16. Davidson M.B., Peters A.L. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus // Am. J. Med. 1997. Vol. 102. № 1. P. 99–110.
17. Najeed S.A., Khan I.A., Molnar J., Somberg J.C. Differential effect of glyburide (glibenclamide) and metformin on QT dispersion: a potential adenosine triphosphate sensitive K<sup>+</sup> channel effect // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 90. № 10. P. 1103–1106.
18. MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 6. P. 1213–1218.
19. Papanas N., Maltezos E., Mikhailidis D.P. Metformin and heart failure: never say never again // Expert Opin. Pharmacother. 2012. Vol. 13. № 1. P. 1–8.
20. Bonnet F., Gauthier E., Gin H. et al. Expert consensus on management of diabetic patients with impairment of renal function // Diabetes Metab. 2011. Vol. 37. Suppl. 2. P. 1–25.
21. Lipska K.J., Bailey C.J., Inzucchi S.E. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. № 6. P. 1431–1437.
22. Nagi D.K., Yudkin J.S. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups // Diabetes Care. 1993. Vol. 16. № 4. P. 621–629.

## Glucophage® Long: Superior Tolerability, Safety, Efficacy and Good Patients' Adherence

A.M. Mkrumyan

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Ashot Musayelovich Mkrumyan, vagrashot@mail.ru

*Metformin is characterized by high efficacy and safety in type 2 diabetes patients. Additional advantages of metformin include absence of weight gain or even weight reduction, cardioprotective properties, good combinability with other hypoglycemic drugs and acceptability for patients with mild or moderate renal failure. Modern metformin formulations (Glucophage® Long) offer all benefits of traditional metformin along together with better tolerability and usability which result in improved patients' adherence.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, metformin, Glucophage Long