



Новая фиксированная комбинация ингибитора ДПП-4 саксаглиптина и метформина модифицированного высвобождения Комбоглиз Пролонг® и новые возможности терапии сахарного диабета 2 типа

Ю.Ш. Халимов, А.А. Ефимова

Адрес для переписки: Юрий Шавкатович Халимов, yushkha@gmail.com

В настоящее время комбинированная терапия сахарного диабета (СД) 2 типа ингибитором дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4) и метформинотерапией признана наиболее рациональной. Это обусловлено взаимодополняющим механизмом действия компонентов и всесторонним гликемическим контролем благодаря влиянию на разные звенья патогенеза СД 2 типа – инсулинорезистентность и дисфункцию бета-клеток, а также отсутствием риска увеличения массы тела и развития гипогликемии.

В 2013 г. в России появилась новая фиксированная комбинация ингибитора ДПП-4 саксаглиптина и метформина модифицированного высвобождения под коммерческим названием Комбоглиз Пролонг®. Препарат эффективно контролирует гликемию, удобен в применении, характеризуется доказанной сердечно-сосудистой безопасностью, низким риском развития гипогликемии, не влияет на массу тела. Согласно отечественным и зарубежным алгоритмам сахароснижающей терапии Комбоглиз Пролонг® можно использовать как в качестве стартовой терапии при исходном уровне HbA1c 7,6–9,0%, так и при необходимости интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов, не компенсированных на монотерапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибитор дипептидилпептидазы 4-го типа, саксаглиптин, метформин модифицированного высвобождения, Комбоглиз Пролонг

Сахарный диабет (СД) представляет собой комплекс метаболических нарушений и является хроническим заболеванием, неуклонная распространенность которого приобрела масштабы пандемии.

Согласно последним данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation – IDF), в 2014 г. в мире насчитывалось 387 млн больных СД. По прогнозам, к 2035 г. этот показатель превысит 592 млн [1].

По оценкам IDF, в России около 10,9 млн больных СД, а согласно данным российского государственного регистра СД на 1 января 2014 г., по обращаемости зарегистрировано около 4 млн человек [2]. СД занимает лидирующее положение в мире среди заболеваний, течение и осложнения которых приводят к летальному исходу. По мнению экспертов, в 2014 г. 4,9 млн смертельных случаев среди людей в возрасте 20–79 лет связаны с СД [1]. Диагностика и лечение СД постоянно совершенствуются, однако, несмотря на успехи последних лет, по данным IDF, практически у половины больных СД 2 типа не диагностируется [1], а значительное количество пациентов не достигают целевых уровней гликемии на фоне проводимой сахароснижающей терапии. Неадекватный контроль гликемии зачастую связан с низкой приверженностью пациентов с СД 2 типа лечению [3]. Первый год приема нового препарата сопровождается самым высоким риском несоблюдения пациентами рекомендаций для всех видов хронических заболеваний. В среднем 50% пациентов, которым назначено новое лекарство, принимают менее 80% рекомендованной дозы в течение первого года терапии [4, 5]. Ре-



зультаты исследований приверженности пациентов антидиабетической терапии демонстрируют широкую вариабельность данного показателя – от 36 до 93% [5].

Установлено, что на приверженность лечению влияет множество модифицируемых и немодифицируемых факторов: возраст пациента, сопутствующие психические расстройства, социальная защищенность и окружение, собственное представление о заболевании и ожидаемых результатах лечения, низкий приоритет сохранения здоровья, образование. На приверженность лечению влияют также особенности самого заболевания (тяжесть и длительность течения, наличие осложнений и риск их возникновения) [6].

Несомненно, определенную роль играют характеристики режима лечения (кратность приема, путь введения препарата, индивидуальная переносимость проводимой терапии). С учетом хронического течения болезни важным фактором являются взаимоотношения врача и пациента (удовлетворенность врачом, уверенность в получаемых рекомендациях, вовлеченность пациента в составление плана лечения). Велико влияние и клинических условий проводимой терапии (предполагаемая польза выбранного лечения, фактическое облегчение симптомов, сложность и длительность лечения, необходимость изменения образа жизни) [6].

Улучшение приверженности лечению – одна из приоритетных задач диабетологии, поскольку эффективность контроля гликемии и течения самого заболевания напрямую зависит от того, насколько пациент придерживается рекомендованной терапии [4, 5]. Увеличение приверженности лечению при приеме пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) на 10% способствует снижению уровня HbA1c у пациентов с СД 2 типа на 0,1% (рис. 1) [5].

Доказано, что пациенты, не допускаявшие пропуск приема ПССП более одного раза в неделю, имели более низкий уровень HbA1c (7,1%), чем пациенты с низкой приверженнос-

тью лечению (8,5%) [4]. Кроме того, пациенты с длительностью диабета ≥ 5 лет рекомендации врача выполняют лучше, чем больные, страдающие СД 2 типа менее пяти лет (приверженность лечению 82,1 и 60,8% соответственно; $p = 0,003$) [7].

К предикторам низкой приверженности лечению у больных СД 2 типа помимо прочих относятся молодой возраст, женский пол, высокая стоимость препаратов [8].

Необходимо также помнить о вынужденной полипрагмазии у пациентов с СД 2 типа из-за наличия у них сопутствующих гипертонической болезни, атеросклероза, ишемической болезни сердца, ожирения, заболеваний опорно-двигательной системы и других заболеваний, что увеличивает количество принимаемых препаратов и стоимость лечения. Из-за снижения приверженности терапии значительно возрастает риск госпитализации, развития тяжелых осложнений и летального исхода, что приводит к увеличению затрат здравоохранения [9].

Таким образом, без повышения комплаентности больных эффективное лечение невозможно. До недавнего времени основные усилия врача в этой сфере были направлены на обучение пациента и улучшение взаимоотношений между врачом и пациентом.

Современные алгоритмы ведения больных СД 2 типа при отсутствии адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии и модификации образа жизни в течение 3–6 месяцев предписывают раннюю интенсификацию сахароснижающей

терапии, а также стартовую комбинированную терапию у пациентов с исходно высоким уровнем HbA1c ($> 7,5\%$ или $\geq 9,0\%$) [10, 11].

В настоящее время комбинированная терапия СД 2 типа ингибитором дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4) и метформином признана наиболее рациональной. Это обусловлено взаимодополняющим механизмом действия компонентов и всесторонним гликемическим контролем благодаря влиянию на разные звенья патогенеза СД 2 типа – инсулинорезистентность и дисфункцию бета-клеток, а также отсутствием риска увеличения массы тела и развития гипогликемии [12].

В 2013 г. в России появилась новая фиксированная комбинация ингибитора ДПП-4 саксаглиптина и метформина модифицированного высвобождения (МВ) под коммерческим названием Комбоглиз Пролонг® [12]. Оба компонента хорошо известны и давно рекомендовали себя на российском рынке с положительной стороны.

Саксаглиптин

Саксаглиптин, будучи мощным селективным ингибитором ДПП-4, в течение 24 часов подавляет активность фермента за счет образования с ним комплекса медленной диссоциации и сохраняет терапевтическую эффективность даже при резком увеличении концентрации глюкагоноподобного пептида 1-го типа в плазме крови [12]. Как показали результаты исследований, прием 2,5 и 5 мг саксаглиптина в качестве монотерапии в течение 76

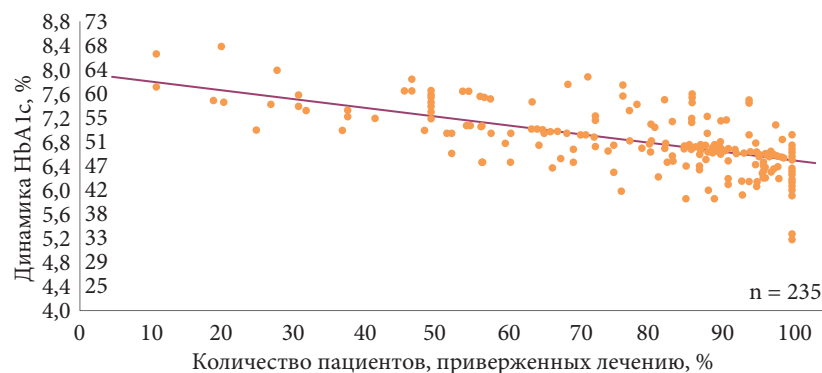


Рис. 1. Взаимосвязь между приверженностью лечению и гликемическим контролем

недель сопровождается улучшением показателей углеводного обмена (по сравнению с плацебо). Препарат показал хорошую переносимость, характеризовался низким риском развития гипогликемии (не зафиксировано ни одного случая подтвержденной гипогликемии) и отсутствием прибавки массы тела [13]. Эффективность и безопасность саксаглиптина была также доказана у больных СД 2 типа с нарушением функции почек. Больным СД 2 типа с легким нарушением ренальной функции коррекции дозы не требуется. В то же время пациентам с умеренной (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30–50 мл/мин) или тяжелой (СКФ < 30 мл/мин не на гемодиализе) степенью почечной недостаточности, а также больным в терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) необходимо снижать дозу до 2,5 мг в сутки [12]. Так, в группе больных СД 2 типа (n = 170) с нарушением функции почек и уровнем HbA1c 7–11% прием саксаглиптина 2,5 мг/сут в течение 52 недель продемонстрировал существенное снижение среднего уровня HbA1c по сравнению с группой плацебо [14]. Наибольшие различия от исходного уровня HbA1c в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, наблюдались у пациентов с умеренной степенью почечной недостаточности (-0,94 и 0,19% соответственно). У больных с тяжелой почечной недостаточностью различия в группах сохранялись (-0,81 и -0,49%). Но в группе пациентов с терминальной стадией

ХБП результаты были сопоставимы с плацебо (-1,13 и -0,99% соответственно). В данном исследовании пациенты хорошо переносили саксаглиптин, а эпизоды гипогликемии у них были сопоставимы с таковыми в группе плацебо (28 и 29% соответственно) [14].

При использовании саксаглиптина нет необходимости контролировать печеночные ферменты [12]. Препарат можно применять у больных СД 2 типа с синдромом цитолиза и печеночной недостаточностью любой степени [12].

Сердечно-сосудистая безопасность саксаглиптина – ингибитора ДПП-4 – доказана в крупномасштабном многоцентровом проспективном исследовании фазы IV SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus Trial), в котором участвовало 16 492 пациента из 26 стран мира, в том числе из России [15].

Применение саксаглиптина у больных СД 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями или множественными факторами сердечно-сосудистого риска не сопровождалось увеличением частоты развития несмертельного инфаркта миокарда и ишемического инсульта, а также сердечно-сосудистой смерти в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо (7,3 и 7,2%; относительный риск (ОР) 1,0; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,89; 1,12; p < 0,001) (рис. 2) [15].

В исследовании было установлено увеличение частоты госпитализации в связи с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо (3,5 и 2,8%; ОР 1,27; 95% ДИ 1,07; 1,51; p = 0,007). Вместе с тем частота госпитализаций с увеличением длительности приема саксаглиптина существенно снижалась, а у лиц, госпитализированных по поводу ХСН, не наблюдалось увеличения частоты достижения первичной конечной сердечно-сосудистой точки. Это указывает на отсутствие негативного влияния данного фактора на сердечно-сосудистый прогноз [15].

В ходе того же исследования получены данные о низком риске развития нежелательных явлений со стороны поджелудочной железы при приеме саксаглиптина, не превосходящем аналогичный показатель при использовании плацебо. Так, общая частота возникновения панкреатита, в том числе острого, была низкой и сопоставимой в группах саксаглиптина (0,3%) и плацебо (0,3%). Важный момент: в группе саксаглиптина отмечалась тенденция к снижению частоты рака поджелудочной железы (по сравнению с группой плацебо) (ОР 0,42; 95% ДИ 0,13; 1,12; p = 0,09) [16].

Ретроспективное исследование, включавшее 238 372 пациента с СД 2 типа и посвященное изучению приверженности лечению ингибиторами ДПП-4, препаратами сульфонилмочевины (СМ) и тиазолидиндионами, выявило хорошую приверженность у 47,3, 41,2 и 36,7% пациентов соответственно [17]. Отношение шансов (ОШ) приверженности оказалось в пользу терапии ингибиторами ДПП-4 как при сравнении с терапией препаратами СМ (ОШ 1,678; p < 0,001), так и при сравнении с терапией тиазолидиндионами (ОШ 1,605; p < 0,001). В течение одного года наблюдения продолжили прием препарата 55% больных из группы ингибиторов ДПП-4, 47,8% – из группы препаратов СМ и 42,9% – из группы терапии тиазолидиндионами. Относительный риск прекращения лечения был достоверно выше в группе препаратов СМ (ОР 1,390; p < 0,001) и тиазолидиндионов (ОР 1,402; p < 0,001) по сравнению с группой ингибиторов ДПП-4.

При сравнении ингибиторов ДПП-4 между собой установлено, что ОШ приверженности несколько выше в группе саксаглиптина (ОШ 1,213; p < 0,001), а ОР прекращения терапии несколько выше в группе ситаглиптина (ОР 1,159; p < 0,001). Таким образом, лучшая комплаентность имела место в группе ингибиторов ДПП-4, с некоторым преимуществом саксаглиптина перед ситаглиптином [17].

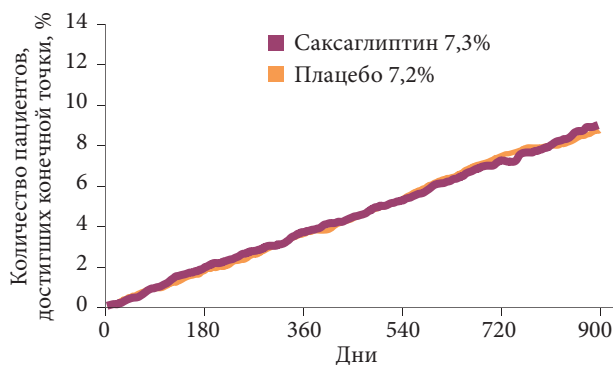


Рис. 2. Частота развития несмертельного инфаркта миокарда и ишемического инсульта, сердечно-сосудистой смертности в исследовании SAVOR-TIMI 53



Метформин

Большинство диабетологических сообществ мира уже на протяжении многих лет рекомендуют назначать метформин в качестве первой линии сахароснижающей терапии [10, 11]. Метформин снижает уровень гликемии за счет:

- ✓ подавления эндогенной продукции глюкозы печенью, в основном за счет замедления глюконеогенеза и меньшего влияния на гликогенолиз;
- ✓ уменьшения абсорбции глюкозы в кишечнике;
- ✓ повышения чувствительности к инсулину тканей организма, особенно мышечной.

Эффективность снижения уровня HbA1c на фоне применения метформина составляет 1–2%. Длительный прием препарата ассоциирован с меньшим увеличением массы тела по сравнению с инсулином и препаратами СМ. Так, больные, получавшие метформин более десяти лет, продемонстрировали прибавку массы тела в среднем на 1 кг. В группах пациентов, получавших глибенкламид и инсулин, этот показатель составил 3 и 6 кг соответственно [18]. Считается, что применение метформина ограничивают нежелательные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (дискомфорт в животе, метеоризм, диарея и др.) и риск развития лактат-ацидоза. Последний встречается редко и способен развиться лишь при определенных патологических состояниях: тяжелых инфекционных заболеваниях, печеночной и почечной недостаточности, недавно перенесенной операции, тканевой гипоксии (недавно перенесенный инсульт или острый коронарный синдром, ХСН и др.), злоупотреблении алкоголем, обезвоживании, процедурах с применением рентгенконтрастных веществ, а также у пациентов старше 80 лет. Результаты крупного ретроспективного исследования, проведенного в Шотландии, показали, что около четверти пациентов, получавших метформин (всего 1847 больных), имели противопоказания к его приему (острый инфаркт миокарда, сердечная недо-

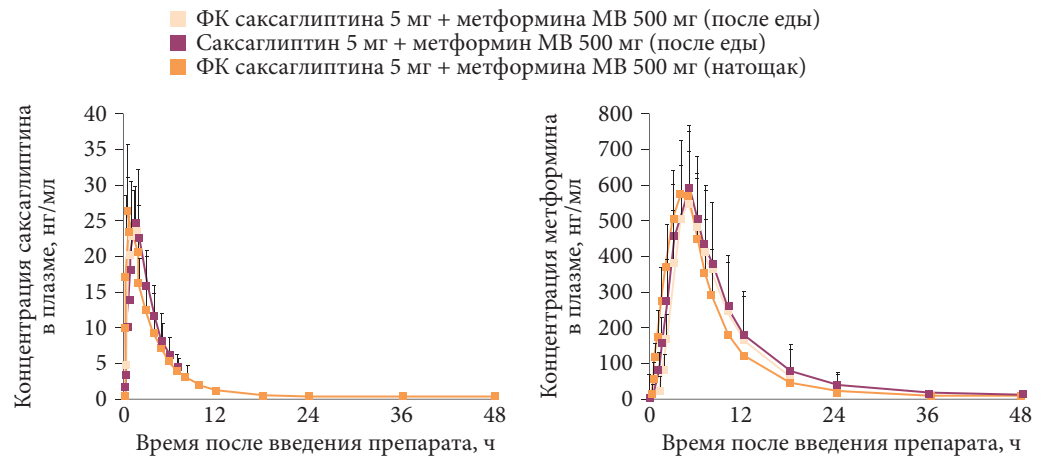


Рис. 3. Биоэквивалентность фиксированной комбинации саксаглиптина/метформина МВ и отдельных компонентов саксаглиптина и метформина МВ

статочность, нарушения функции почек и печени). Однако относительные противопоказания редко приводили к прекращению приема препарата, а развитие лактат-ацидоза было зарегистрировано только в одном наблюдении [19]. В большинстве случаев имеет место двукратный прием метформина. В связи с этим разработка метформина МВ с однократным приемом в сутки может повысить приверженность пациентов с СД 2 типа лечению данным препаратом. Кроме того, в ряде исследований показаны эффективность и биодоступность метформина МВ, сопоставимые с таковыми обычного метформина, а также снижение частоты развития такого нежелательного явления, как тошнота. Это может свидетельствовать о лучшей переносимости метформина МВ [20]. Особенность лекарственной формы метформина МВ заключается в строении гидрофильной матричной системы таблетки, в которую имплементировано действующее вещество – метформина гидрохлорид. Находясь в ЖКТ, матричная система гидратируется под воздействием желудочного сока с образованием геля, что в сочетании с физиологическим замедлением моторики ЖКТ в ночное время обеспечивает равномерную абсорбцию метформина гидрохлорида в верхних отделах ЖКТ и позволяет принимать препарат один раз в сутки [21, 22].

Оба компонента препарата Комбоглиз Пролонг® помимо хорошего гликемического контроля демонстрируют сердечно-сосудистую безопасность – наиболее актуальную для пациентов с СД 2 типа [15], а также хорошую переносимость, низкий риск развития гипогликемии и нейтральное влияние на массу тела. Кроме того, фиксированная комбинация (ФК) препаратов способствует улучшению приверженности лечению. Мета-анализ, посвященный сравнению ФК и отдельных таблетированных препаратов и выполненный по результатам десяти клинических исследований с включением 70 573 пациентов с СД 2 типа, показал, что применение ФК упрощает режим лечения, позволяет достигать целевых значений гликемии и является еще одним инструментом врача по повышению приверженности терапии. Средняя разница HbA1c между группами составила -0,53% (95% ДИ -0,78; -0,28; $p < 0,0001$), равно как и средняя разница между показателями приверженности в группах – 8,6% (95% ДИ 1,6; 15,6; $p < 0,0001$) с лучшими значениями в группе ФК [23]. Результаты исследования биоэквивалентности препарата Комбоглиз Пролонг® (рис. 3) показали отсутствие различий между фармакокинетическими параметрами ФК саксаглиптина/метформина МВ и отдельных компонентов саксаглиптина и метформина МВ

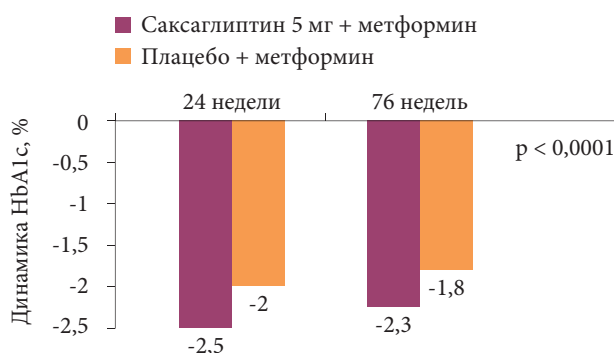


Рис. 4. Динамика HbA1c в исследовании эффективности стартовой комбинированной терапии саксаглиптином и метформином

у здоровых лиц как натощак, так и после приема пищи [24].

ФК переносилась так же хорошо, как и отдельные таблетированные формы саксаглиптина и метформина МВ. Полученные результаты подтверждают, что профиль эффективности и безопасности комбинированного применения отдельных таблетированных форм саксаглиптина и метформина МВ может распространяться и на их ФК [24].

Эффективность и безопасность комбинированной терапии саксаглиптином и метформином оценивали во многих исследованиях [25–28]. В нескольких рандомизированных двойных слепых исследованиях продемонстрирована эффективность и безопасность саксаглиптина в качестве дополнительной терапии к метформину у пациентов с СД 2 типа и неадекватным гликемическим контролем на фоне приема только метформина. Так, результаты 24-недельного исследования с участием 743 пациентов с СД 2 типа показали значительное снижение HbA1c и тощакового уровня глюкозы в плазме крови в группе саксаглиптина (2,5 и 5 мг один раз в сутки) и метформина в виде отдельных дневных доз по сравнению с группой плацебо и метформина [25].

В другом 24-недельном исследовании 286 больных с некомпенсированным СД 2 типа на фоне приема субмаксимальной дозы метформина были рандомизированы на две группы – группу саксаглиптина 5 мг/сут и фиксиро-

ванной дозы метформина 1500 мг/сут и группу двухступенчатой титрации метформина до максимальной дозы 2500 мг/сут. На 24-й неделе степень снижения HbA1c в группах существенно не отличалась, но нежелательные желудочно-кишечные симптомы в группе саксаглиптина и метформина наблюдались в два раза реже, чем в группе метформина в максимальной суточной дозе. По мнению исследователей, добавление саксаглиптина к терапии метформином предпочтительнее, чем увеличение дозы метформина [26].

В 18-недельном исследовании участвовало 282 больных СД 2 типа, не достигших компенсации углеводного обмена на терапии метформином МВ в суточной дозе 1500 мг. В группу пациентов, которым к лечению добавили саксаглиптин 5 мг/сут, вошло 138 человек. Группу с титрацией дозы метформина МВ до 2000 мг/сут составили 144 пациента. Результаты показали, что добавление саксаглиптина к метформину МВ обеспечивает лучший гликемический контроль по сравнению с титрацией метформина МВ (разница в снижении HbA1c -0,52%; $p < 0,0001$) с аналогичной частотой возникновения нежелательных реакций [27].

Хорошая эффективность, переносимость и безопасность также наблюдались в четырехнедельном исследовании с участием 93 пациентов с СД 2 типа. Эффективность оценивали методом суточного мониторирования глюкозы. Снижение уровня гликемии по сравнению с исходным было значительно больше в группе саксаглиптина 5 мг и метформина МВ (-0,77 ммоль/л) по сравнению с группой плацебо и метформина МВ (0,17 ммоль/л) ($p = 0,0001$) [28]. В еще одном исследовании сравнивали эффективность саксаглиптина в дозе 5 мг/сут и ситаглиптина в дозе 100 мг/сут в качестве дополнительной терапии у больных СД 2 типа с неадекватным гликемическим контролем на фоне лечения метформином. Снижение HbA1c в группах саксаглиптина

и ситаглиптина составило -0,52 и -0,62% соответственно, что подтвердило гипотезу о сопоставимой эффективности двух ингибиторов ДПП-4. Эпизоды легкой гипогликемии были зарегистрированы примерно у 3% пациентов в каждой группе, а масса тела снизилась в среднем на 0,4 кг в обеих группах [29].

При сравнении комбинаций «саксаглиптин + метформин» и «глипизид + метформин» на 52-й неделе терапии выяснилось, что по степени снижения HbA1c у больных СД 2 типа данные комбинации равноценны. При этом скорость повышения HbA1c (% в неделю) с 24-й до 52-й недели наблюдения у пациентов, принимавших саксаглиптин, была меньше, чем у тех, кто получал глипизид (0,001 и 0,004% соответственно; $p = 0,04$). Это указывает на стойкий гликемический контроль при приеме саксаглиптина свыше 24 недель. Кроме того, лечение саксаглиптином связано со значительно меньшей долей возникновения эпизодов гипогликемии (3 и 36,3% в группах саксаглиптина и глипизида соответственно; $p < 0,0001$) и благоприятным влиянием на массу тела (отличие от исходного веса -1,1 и +1,1 кг в группах саксаглиптина и глипизида соответственно; $p < 0,0001$) [30].

В одном из исследований оценивали эффективность и безопасность комбинированной терапии саксаглиптином и метформином в качестве стартовой терапии больных СД 2 типа. Результаты представлены на рис. 4 [31].

Через 24 недели в группе комбинированной терапии саксаглиптином 5 мг и метформином уровень HbA1c снизился на 2,5%, в то время как в группе метформина и плацебо – на 2% ($p < 0,0001$). Эффект был лучше у пациентов с изначально более высокими значениями HbA1c. В группе комбинированной терапии метформином и саксаглиптином 5 мг целевых значений HbA1c $< 7,0\%$ достигли 60,3% пациентов, в группе монотерапии метформином – 41,1% [31].



Исследование продлили до 76 недель, и пациентам с уровнем HbA1c > 8% к терапии добавили пиоглитазон. Потребность в назначении пиоглитазона была следующей: саксаглиптин 5 мг + метформин – 27,9% пациентов, метформин + плацебо – 41,9%. Эти результаты показывают лучший контроль за состоянием углеводного обмена на фоне комбинированной терапии саксаглиптином и метформином [32]. Кроме того, комбинация саксаглиптина и метформина продемонстрировала безопасность, отмечалась низкая частота эпизодов гипогликемии и развития нежелательных явлений [31, 32]. Как показали результаты исследования с участием больных СД 2 ти-

па старше 65 лет, комбинированную терапию саксаглиптином 5 мг и метформином можно рекомендовать пациентам пожилого возраста в силу хорошей эффективности и переносимости, а также низкого риска развития гипогликемии [33].

В качестве ФК ингибитора ДПП-4 саксаглиптина и метформина МВ на российском рынке доступен препарат Комбоглиз Пролонг® в следующих дозах саксаглиптина и метформина: 5 мг/1000 мг и 2,5 мг/1000 мг. При необходимости дозу метформина можно увеличить до 2000 мг один раз в сутки, что обеспечивается одновременным приемом двух таблеток 2,5 мг/1000 мг во время вечер-

него приема пищи [12]. Комбоглиз Пролонг® максимально направлен на удовлетворение потребностей пациента с СД 2 типа: эффективно контролирует гликемию, удобен в применении, характеризуется доказанной сердечно-сосудистой безопасностью, низким риском развития гипогликемии, не влияет на массу тела. Согласно отечественным и зарубежным алгоритмам сахароснижающей терапии Комбоглиз Пролонг® можно использовать как в качестве стартовой терапии при исходном уровне HbA1c 7,6–9,0%, так и при необходимости интенсификации сахароснижающей терапии пациентам, не компенсированным на монотерапии [12]. ❀

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas update poster, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014.
2. www.rosminzdrav.ru/news/2014/11/14/2111-segodnya-otmechaetsya-vsimirnyy-den-borby-protiv-diabeta.
3. Cramer J.A. A systematic review of adherence with medications for diabetes // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 5. P. 1218–1224.
4. Grégoire J.P., Sirois C., Blanc G. et al. Persistence patterns with oral antidiabetes drug treatment in newly treated patients – a population-based study // *Value Health*. 2010. Vol. 13. № 6. P. 820–828.
5. Guillausseau P.J. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice // *Diabetes Metab*. 2003. Vol. 29. № 1. P. 79–81.
6. Суркова Е.В. Соблюдение больными сахарным диабетом рекомендаций врача: влияние на эффективность терапии, методы оценки, пути воздействия // *Сахарный диабет*. 2004. № 1. С. 26–29.
7. Rozenfeld Y., Hunt J.S., Plauschinat C., Wong K.S. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care // *Am. J. Manag. Care*. 2008. Vol. 14. № 2. P. 71–75.
8. Gelaw B.K., Mohammed A., Tegegne G.T. et al. Nonadherence and Contributing Factors among Ambulatory Patients with Antidiabetic Medications in Adama Referral Hospital // *J. Diabetes Res*. 2014:617041.
9. Curkendall S.M., Thomas N., Bell K.F. et al. Predictors of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus // *Curr. Med. Res. Opin*. 2013. Vol. 29. № 10. P. 1275–1286.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й вып. М., 2013.
11. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. № 6. P. 1577–1596.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбоглиз Пролонг с изменениями 1–3. Регистрационное удостоверение ЛП-002068 от 14.05.2013.
13. Nowicki M., Rychlik I., Haller H. et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study // *Int. J. Clin. Pract*. 2011. Vol. 65. № 12. P. 1230–1239.
14. Frederich R., McNeill R., Berglind N. et al. The efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *Diabetol. Metab. Syndr*. 2012. Vol. 4. № 1. P. 36.
15. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med*. 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.
16. Raz I., Bhatt D.L., Hirshberg B. et al. Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. № 9. P. 2435–2441.
17. Farr A.M., Sheehan J.J., Curkendall S.M. et al. Retrospective analysis of long-term adherence to and persistence with DPP-4 inhibitors in US adults with type 2 diabetes mellitus // *Adv. Ther*. 2014. Vol. 31. № 12. P. 1287–1305.
18. 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. Vol. 352. № 9131. P. 854–865.

эндокринология

19. Emslie-Smith A.M., Boyle D.I., Evans J.M. *et al.* Contraindications to metformin therapy in patients with Type 2 diabetes – a population-based study of adherence to prescribing guidelines // *Diabet Med.* 2001. Vol. 18. № 6. P. 483–488.
20. 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. Vol. 29. № 4. P. 759–764.
21. Fujioka K., Pans M., Joyal S. *et al.* 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. Vol. 25. № 2. P. 515–529.
22. Hebden J.M., Gilchrist P.J., Blackshaw E. *et al.* Night-time quiescence and morning activation in the human colon: effect on transit of dispersed and large single unit formulations // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999. Vol. 11. № 12. P. 1379–1385.
23. Han S., Iglay K., Davies M.J. *et al.* Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2012. Vol. 28. № 6. P. 969–977.
24. Boulton D.W., Smith C.H., Li L. *et al.* Bioequivalence of saxagliptin/metformin extended-release (XR) fixed-dose combination tablets and single-component saxagliptin and metformin XR tablets in healthy adult subjects // *Clin. Drug. Investig.* 2011. Vol. 31. № 9. P. 619–630.
25. DeFronzo R.A., Hissa M.N., Garber A.J. *et al.* 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. Vol. 32. № 9. P. 1649–1655.
26. Hermans M.P., Delibasi T., Farmer I. *et al.* Effects of saxagliptin added to sub-maximal doses of metformin compared with uptitration of metformin in type 2 diabetes: the PROMPT study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2012. Vol. 28. № 10. P. 1635–1645.
27. Fonseca V., Zhu T., Karyekar C., Hirshberg B. Adding saxagliptin to extended-release metformin vs. uptitrating metformin dosage // *Diabetes. Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 4. P. 365–371.
28. Stenlöf 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. Vol. 26. № 10. P. 2355–2363.
29. Scheen A.J., Charpentier G., Ostgren C.J. *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. Vol. 26. № 7. P. 540–549.
30. Göke B., Gallwitz B., Eriksson J. *et al.* Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64. № 12. P. 1619–1631.
31. Jadzinsky M., Pfützner A., Paz-Pacheco E. *et al.* Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial // *Diabetes. Obes. Metab.* 2009. Vol. 11. № 6. P. 611–622.
32. Pfützner A., Paz-Pacheco E., Allen E. *et al.* Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks // *Diabetes. Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 6. P. 567–576.
33. Karyekar C.S., Ravichandran S., Allen E. *et al.* Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged ≥ 65 years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus // *Clin. Interv. Aging.* 2013. Vol. 8. P. 419–430.

A Novel Fixed Dose Combination of DPP-4 Inhibitor Saxagliptin and Metformin HCl Extended-Release in Kombiglyze Prolong®: New Opportunities in Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus

Yu.Sh. Khalimov, A.A. Yefimova

S.M. Kirov Military Medical Academy

Contact person: Yuriy Shavkatovich Khalimov, yushkha@gmail.com

Currently, the most rational combination therapy of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is accepted to include a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4) and metformin. This is due to complementary mechanism of action of the components and comprehensive glycemic control owing to impact on different arms of T2DM pathogenesis – insulin resistance and beta cell dysfunction as well as lacking risk of body weight gain and hypoglycemia. A novel fixed dose combination of DPP-4 inhibitor saxagliptin and Metformin HCl Extended-Release in Kombiglyze Prolong® was introduced in Russia in 2013. This easy-to-use drug effectively controls glycemia, and characterized with proved cardiovascular safety, low risk of hypoglycemia, without effect on body weight. According to domestic and foreign antihyperglycemic therapy algorithms, Kombiglyze Prolong may be used both as an initial therapy with HBA1c baseline level at 7,6–9,0% as well as for augmenting antihyperglycemic therapy of patients who were not compensated by monotherapy.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, saxagliptin, metformin HCl extended-release, Kombiglyze Prolong