



Уникальная фиксированная комбинация саксаглиптина и метформина модифицированного высвобождения (Комбоглиз Пролонг®): высокая степень эффективности и безопасности в лечении больных сахарным диабетом типа 2

А.М. Мкртумян, Л.В. Егшатын

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

Количество пациентов с сахарным диабетом типа 2 растет во всем мире. Несмотря на наличие различных противодиабетических препаратов, поиск препаратов с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами, такими как увеличение массы тела и развитие гипогликемии, продолжается.

В обзоре рассмотрены преимущества препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 саксаглиптина и его фиксированной комбинации с метформином модифицированного высвобождения (Комбоглиз Пролонг®) в коррекции гипергликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, ингибитор дипептидилпептидазы 4, саксаглиптин, Комбоглиз Пролонг

Введение

Сахарный диабет (СД) типа 2 – тяжелое и прогрессирующее заболевание, требующее постоянного приема сахароснижающих препаратов и своевременной интенсификации терапии. Рост числа больных СД и высокая частота его осложнений – одни из наиболее актуальных проблем, с которыми сегодня сталкивается мировое сообщество.

Первыми базовыми мероприятиями при постановке диагноза СД типа 2 являются прием метформина и изменение образа жизни. В случае недостаточной эффективности монотерапии рекомендована комбинированная терапия [1]. В дополнение к метформину одобрено несколько групп препаратов. Однако некоторые предложенные модели лечения не всегда эффек-

тивны и имеют побочные реакции [2]. Так, прием препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) связан с риском развития гипогликемии и увеличением массы тела. Использование тиазолидиндионов ассоциируется с повышением массы тела, задержкой жидкости в организме, риском развития застойной сердечной недостаточности и переломов; ингибиторов α -глюкозидазы – побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): ощущением дискомфорта, метеоризмом, диареей [2]. Следовательно, вопрос выбора наиболее оптимального препарата остается открытым. Основное требование – предпочтение следует отдавать препаратам с минимальным количеством побочных эффектов.

Достойное место в сахароснижающей терапии сегодня занимают агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4). Среди их преимуществ выделяют [3, 4]:

- усиление глюкозозависимой активности β -клеток;

- подавление секреции глюкагона;
- низкий риск развития гипогликемии;
- способность контролировать массу тела.

Кроме того, показано, что иДПП-4 не уступают по эффективности традиционным препаратам [5–7].

Американская ассоциация клинических эндокринологов и Американский колледж эндокринологов рекомендуют инкретины в качестве препаратов первой линии, когда существует высокий риск развития гипогликемии [2]. Эксперты Российской ассоциации эндокринологов (2011) указали на возможность применения препаратов из группы иДПП-4 и аГПП-1 в дебюте СД типа 2 – как в составе моно-, так и комбинированной терапии (в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c)) [8].

Согласно рекомендациям по ведению пациентов с СД типа 2 одновременное назначение сахароснижающих препаратов с взаимодополняющими механизмами действия оправданно. Наиболее рациональной признана комбинация иДПП-4 и метформина: воздействуют и на инсулинорезистентность, и на дисфункцию β -клеток. При этом отсутствует риск увеличения массы тела и развития гипогликемии. Как следствие, обеспечивается дополнительный сахароснижающий эффект по сравнению с монотерапией и снижаются побочные эффекты метформина со стороны ЖКТ. Данная комбинация, возможно, позволит отсрочить назначение ПСМ и переход на инсулинотерапию.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4

ГПП-1 занимает центральное место среди инкретинов. К его благоприятным эффектам относят улучшение функции β -клеток, глюкозозависимой секреции инсулина и подавление секреции глюкагона, а также внепанкреатические эффекты (замедление опорожнения желудка и снижение аппетита) (рис. 1) [9]. Указанные

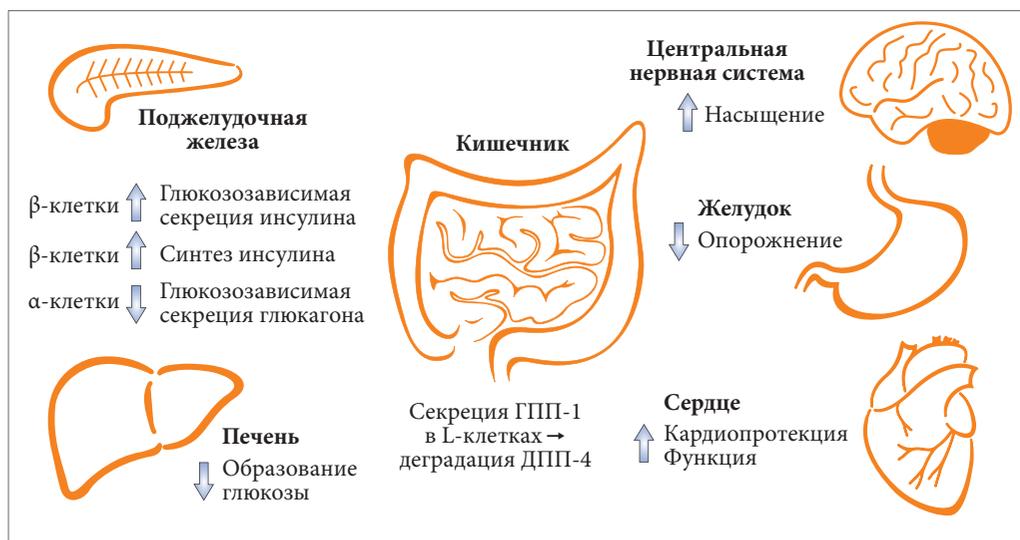


Рис. 1. Физиологические эффекты ГПП-1

эффекты кратковременны вследствие его быстрой дегидратации и влияния сериновой протеазы – фермента ДПП-4. Для увеличения времени действия ГПП-1 была разработана новая группа препаратов – иДПП-4 [10].

Наиболее изученным на сегодняшний день препаратом из группы иДПП-4 является саксаглиптин (в клинических исследованиях принимало участие более 17 000 пациентов) [11]. Эффективность и безопасность, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, саксаглиптина доказана во многих исследованиях [6, 12–17]. Важно отметить, что их участниками были больные СД типа 2 среднего и пожилого возраста (старше 75 лет) с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ССЗ, почечной недостаточностью. Не так давно получены данные об эффективности и безопасности саксаглиптина по сравнению с другими иДПП-4. В рандомизированном открытом исследовании эффективности и безопасности иДПП-4 (саксаглиптина 5 мг, ситаглиптина 100 мг один раз в сутки, вилдаглиптина 50 мг два раза в сутки) у пациентов с декомпенсированным СД типа 2 (уровень HbA1c – 7,5–10%) на фоне приема метформина и других сахароснижающих препаратов (глимепамида, акарбозы или

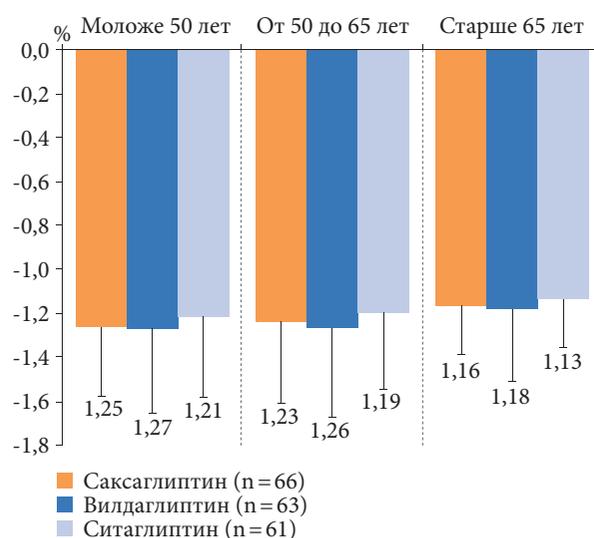


Рис. 2. Снижение уровня HbA1c на фоне терапии саксаглиптином, вилдаглиптином и ситаглиптином в разных возрастных группах

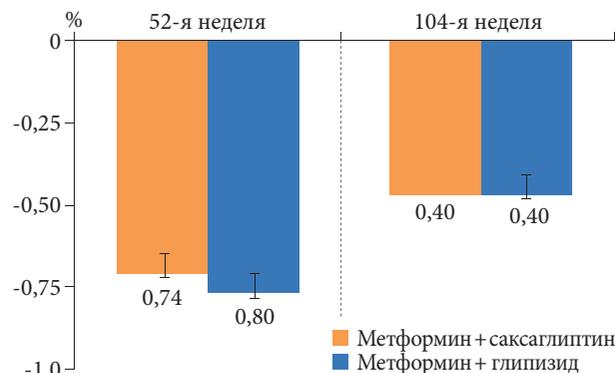


Рис. 3. Динамика HbA1c на фоне лечения (результаты исследования Онглиза® против глипизида)

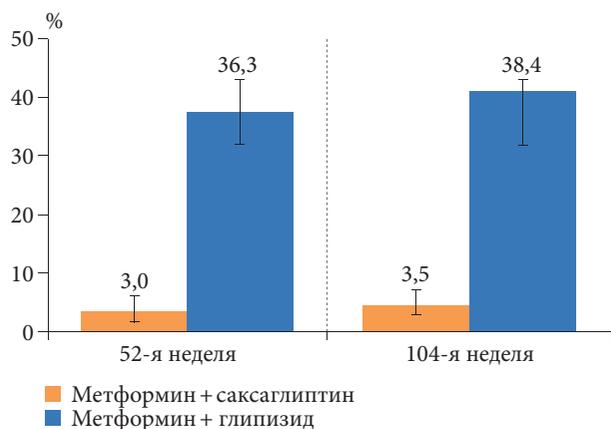


Рис. 4. Количество пациентов, перенесших более одного эпизода гипогликемии (результаты исследования Онглиза® против глипизида)

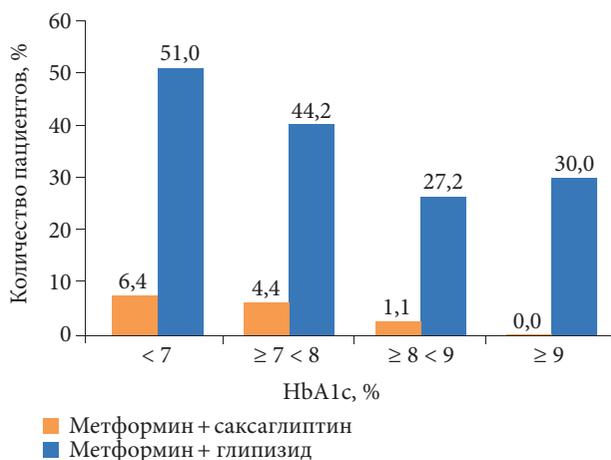


Рис. 5. Количество пациентов с гипогликемиями в зависимости от исходного уровня НвА1с через два года наблюдения (результаты исследования Онглиза® против глипизида)

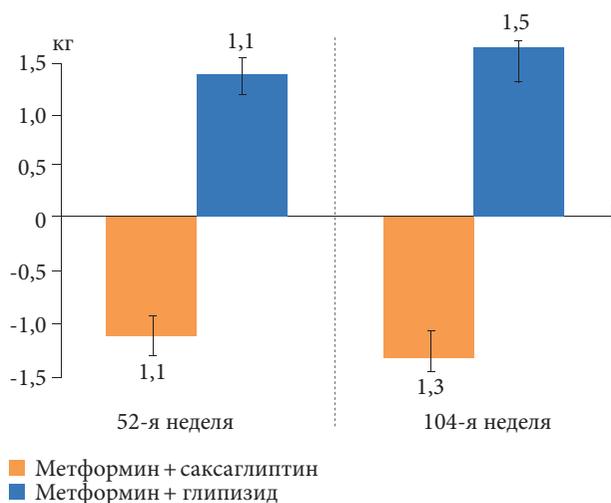


Рис. 6. Динамика массы тела на фоне лечения (результаты исследования Онглиза® против глипизида)

пиоглитазона) отмечено снижение уровня НвА1с, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии во всех группах терапии. Значение НвА1с в группе саксаглиптина сократилось на 1,2%, группе вилдаглиптина – на 1,3%, группе ситаглиптина – на 1,1%. Показатели гликемии натощак и постпрандиальной гликемии – на 1,8, 2,4, 1,5 и 3,4, 3,7, 3,2 ммоль/л соответственно. Разница в снижении уровней НвА1с и постпрандиальной гликемии в группах была недостоверной (рис. 2). В отношении гликемии натощак в группе вилдаглиптина выявлено наибольшее снижение ($p < 0,001$), группе ситаглиптина – наименьшее ($p < 0,001$). Доля пациентов, достигших целевого уровня НвА1с $< 7\%$, была одинаковой во всех группах (для саксаглиптина – 59%, вилдаглиптина – 65%, ситаглиптина – 59%). Эпизоды гипогликемии были редкими и нетяжелыми: в группе саксаглиптина – 6% случаев, группе вилдаглиптина – 2%, группе ситаглиптина – 3% случаев. Существенных различий между группами в отношении нежелательных явлений не получено. Результаты исследования показали, что глиптины имеют сопоставимую эффективность и безопасность. Тем не менее в отношении такого показателя, как гликемия натощак, саксаглиптин продемонстрировал преимущество над ситаглиптином [18].

Саксаглиптин (Онглиза®)

Саксаглиптин – мощный селективный ингибитор ДПП-4. Воздействие саксаглиптина на секрецию инсулина и глюкагона путем увеличения концентрации нативного ГПП-1 приводит к снижению уровня глюкозы не только в постпрандиальном периоде, но и натощак, что способствует достижению целевого уровня НвА1с у больных СД типа 2 [19].

Так, у пациентов, ранее не получавших сахароснижающих препаратов, прием саксаглиптина ассоциировался со снижением уровня НвА1с на 0,7–0,9% (в зависимости от дозы препарата). При этом наибольшая эффективность зафиксирована при приеме препа-

рата в дозе 5 мг один раз в сутки. В группе плацебо значение НвА1с уменьшилось на 0,27% [20].

Эффективность саксаглиптина сопоставима с эффективностью ПСМ. При этом на фоне приема препарата не отмечается существенного повышения частоты эпизодов гипогликемии и изменения массы тела. Так, при сравнении эффективности и безопасности терапии саксаглиптином ($n = 428$) и глипизидом ($n = 430$) в дополнение к метформину у пациентов с СД типа 2 и неэффективным гликемическим контролем (НвА1с – 6,5–10%) выявлено, что терапия саксаглиптином аналогична по эффективности терапии глипизидом при достоверно меньшей частоте эпизодов гипогликемии (3,0 против 36,3% случаев соответственно, $p < 0,0001$) и отсутствии увеличения массы тела (-1,1 против +1,1 кг соответственно, $p < 0,0001$) (рис. 3–6). Нежелательные явления также реже отмечались в группе саксаглиптина (9,8 против 31,2%) [21].

В связи с тем что получены данные о нежелательных эффектах, в том числе сердечно-сосудистых, ряда препаратов, часто используемых больными СД (сахароснижающих, гиполипидемических, снижающих массу тела), необходим тщательный анализ безопасности новых сахароснижающих средств. Прецедент с росиглитазоном в 2007 г. стал поводом введения Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов США новых требований к доказательной базе по безопасности гипогликемических средств [22].

Безопасность саксаглиптина у пациентов с СД типа 2 в отношении риска развития ССЗ особенно важна, поскольку СД является независимым фактором риска развития сосудистых патологий [23]. Метаанализ восьми клинических исследований показал, что применение саксаглиптина в виде монотерапии или комбинации с другими сахароснижающими препаратами не сопро-

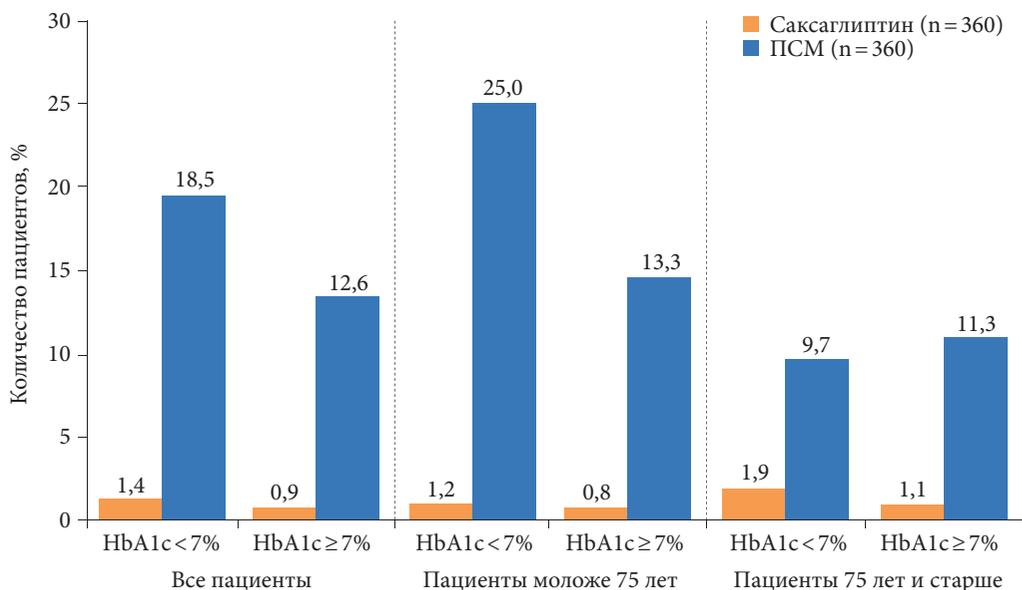


Рис. 9. Риск развития гипогликемии в зависимости от уровня HbA1c и возраста пациентов

сахароснижающих препаратов и имевших в анамнезе ССЗ).

Кроме того, в ходе ретроспективного сравнительного когортного исследования (2010–2013) была проведена оценка риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на фоне приема саксаглиптина и ситаглиптина (> 100 000 пациентов), а также на фоне приема других препаратов из группы иДПП-4 и ПСМ (> 200 000 пациентов). В исследовании были включены пациенты с ССЗ и без таковых. При сравнении терапии саксаглиптином и ситаглиптином у пациентов с ССЗ в анамнезе ОР госпитализаций составило 0,95 (95% ДИ 0,70–1,28), у пациентов без таковых – 0,99 (95% ДИ 0,56–1,75). При сравнении терапии иДПП-4 и ПСМ ОР составило 0,95 (95% ДИ 0,78–1,15) и 0,59 (95% ДИ 0,38–0,89) соответственно. Полученные результаты подтвердили преимущество терапии иДПП-4 над терапией ПСМ, а также терапии саксаглиптином над терапией ситаглиптином (рис. 7 и 8) [25].

Саксаглиптин в комбинации с метформин

Метформин – наиболее часто назначаемый препарат для моно- и комбинированной терапии. В связи с этим для повышения

приверженности пациентов лечению, а также снижения риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ был разработан метформин модифицированного высвобождения (МВ). Режим приема – один раз в день [26]. Комбинация «метформин + иДПП-4» на сегодняшний день считается наиболее предпочтительным вариантом для старта терапии СД типа 2. Эффективность и переносимость стартовой комбинированной терапии саксаглиптином и метформин по сравнению с монотерапией саксаглиптином или метформин у пациентов с декомпенсированным СД типа 2 (средний уровень HbA1c – 9,5%), не получавших ранее медикаментозного лечения, оценивались в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании. Дозу метформина до 2000 мг/сут увеличивали постепенно. В конце исследования уровень HbA1c достоверно больше снизился в группе комбинированной терапии (-2,5% по сравнению с -1,7% в группе саксаглиптина и -2,0% в группе метформина). Доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c < 7%, также была выше в группе комбинированной терапии (60, 31 и 40% соответ-

ственно). Максимальное снижение HbA1c зафиксировано в группе комбинированной терапии (-3,3%) у пациентов с наиболее высокими исходными значениями указанного показателя (≥ 10%). Частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах. Комбинированная терапия не повышала количество эпизодов гликемии по сравнению с монотерапией [27].

Эффективность саксаглиптина у пациентов с СД типа 2 и неадекватным гликемическим контролем (HbA1c – 7–10%) на фоне монотерапии метформин (1500–2550 мг/сут) оценивалась в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании. В него было включено 743 пациента. У всех получавших саксаглиптин в дозе 5 мг в комбинации с метформин отмечено достоверное снижение уровня HbA1c на 0,7%, глюкозы натощак – на 1,2 ммоль/л, постпрандиальной гликемии – на 3,2 ммоль/л. Наблюдалось также снижение постпрандиальной секреции глюкагона и увеличение постпрандиальной секреции инсулина (по сравнению с исходными данными) [13].

Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования GENERATION фазы IIIb и IV с участием пациентов с декомпенсированным СД типа 2 (возраст – старше 65 лет) свидетельствовали о том, что при сопоставимой эффективности саксаглиптина (5 мг/сут) и глимепириды (≤ 6 мг/сут), добавленных к метформину, на фоне приема первого значительно сокращается риск тяжелых гипогликемий – 1,1 против 15,3% случаев, $p < 0,0001$ (рис. 9). В отношении остальных побочных эффектов различий между группами не выявлено [17].

У пожилых пациентов особенно следует избегать развития гипогликемии: тяжелые гипогликемии повышают риск сердечно-сосудистых событий [28]. Следовательно, у таких больных саксаглиптин может стать альтернативой глимепириду.

1 РАЗ В ДЕНЬ®
КОМБОГЛИЗ ПРОЛОНГ®

(саксаглиптин+метформин
модифицированного высвобождения) таблетки

Прием
1 раз
в день²

Первая и единственная
в России фиксированная
комбинация иДПП-4* и метформина
модифицированного высвобождения
ДЛЯ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА В ДЕНЬ

КОМБОГЛИЗ **1 РАЗ В ДЕНЬ**
ПРОЛОНГ®

(саксаглиптин+метформин модифицированного
высвобождения) таблетки



- Надежный контроль глюкозы крови с доказанным отсутствием повышения риска нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, сердечно-сосудистой смерти¹
- Прием 1 раз в день²
- Хорошая переносимость²
- Без увеличения массы тела²
- Низкий риск гипогликемии²

* ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа

КОМБОГЛИЗ ПРОЛОНГ® (метформин+саксаглиптин)

краткая инструкция по медицинскому применению

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Комбоглиз Пролонг®

Регистрационный номер: ЛП-002068

Торговое название: Комбоглиз Пролонг®

Группировочное название: метформин + саксаглиптин
Лекарственная форма: таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата;
- Серьезные реакции повышенной чувствительности (анафилактика или ангионевротический отек) к ингибиторам ДПП-4;
- Сахарный диабет 1 типа (применение не изучено);
- Применение совместно с инсулином (не изучено);
- Врожденные непереносимости галактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Беременность, лактация;
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены);
- Нарушения функции почек (сывороточный креатинин $\geq 1,5$ мг/дл [мужчины], $\geq 1,4$ мг/дл [женщины] или снижен клиренс креатинина), в том числе обусловленные острой сердечно-сосудистой недостаточностью (шоком), острым инфарктом миокарда и септициемией;
- Острые заболевания, при которых имеется риск развития нарушения функции почек: дегидратация (при рвоте, диарее), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные заболевания);
- Острый или хронический метаболический ацидоз, включая диабетический кетоацидоз, с комой или без комы;
- Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут привести к развитию тканевой гипоксии (дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
- Серьезные хирургические операции и травмы (когда показано проведение инсулинотерапии);
- Нарушения функции печени;
- Хронический алкоголизм и острое отравление этанолом;
- Лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе);
- Период не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащих контрастных средств;
- Соблюдение гипокалорийной диеты (<1000 ккал/сут).

СОСТОРОЖНОСТЬЮ

У лиц в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза) и пациентов с панкреатитом в анамнезе (связь между приемом препарата и повышенным риском развития панкреатита не установлена).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*

Внутри, один раз в сутки во время ужина. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, не измельчая и не разламывая.

Дозу следует подбирать индивидуально.

Обычно при терапии комбинированным препаратом, содержащим саксаглиптин и метформин, доза саксаглиптина составляет 5 мг один раз в сутки. Рекомендуемая начальная доза метформина модифицированного высвобождения является 500 мг один раз в сутки, ее можно повысить до 2000 мг один раз в сутки, что обеспечивается приемом 2 таблеток 2,5 мг/1000 мг, принятых 1 раз в сутки.

* - полную версию раздела «Способ применения и дозы» смотрите в полном варианте инструкции.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты в исследованиях контроля

гликемии при назначении саксаглиптина в монотерапии и при добавлении к другим препаратам Саксаглиптин

В Таблице 1 представлены нежелательные явления, отмеченные в ходе клинических исследований (вне зависимости от оценки исследователем причинной связи) у $\geq 5\%$ больных, получавших саксаглиптин 5 мг, и с большей частотой, чем в группе плацебо, по данным объединенного анализа 24-недельных исследований.

Таблица 1. Нежелательные явления

	Количество (%) больных	
	Саксаглиптин 5 мг N=882	Плацебо N=799
Инфекции верхних дыхательных путей	68 (7,7)	61 (7,6)
Инфекции мочевыводящих путей	60 (6,8)	49 (6,1)
Головная боль	57 (6,5)	47 (5,9)

5 плацебоконтролируемых исследований, включенных в этот анализ, представляют собой два исследования монотерапии и по одному исследованию комбинированной терапии с добавлением саксаглиптина к метформину, тиазолидиндиону или глибенкламиду.

У пациентов, принимавших саксаглиптин в дозе 2,5 мг, головная боль (6,5%) была единственным нежелательным явлением, отмеченным с частотой $\geq 5\%$, и развивавшимся чаще, чем в группе плацебо.

По данным этого же объединенного анализа, нежелательные явления, отмеченные у $\geq 2\%$ больных, принимавших саксаглиптин в дозе 2,5 мг или саксаглиптин в дозе 5 мг, и развивавшиеся на $\geq 1\%$ чаще, чем в группе плацебо, включали синусит (2,9% и 2,6% по сравнению с 1,6%, соответственно), боль в животе (2,4% и 1,7% по сравнению с 0,5%), гастроэнтерит (1,9% и 2,3% по сравнению с 0,9%) и рвоту (2,2% и 2,3% по сравнению с 1,3%).

Частота развития переломов составила 1,0 и 0,6 на 100 пациенто-лет, соответственно, при приеме саксаглиптина (объединенный анализ доз 2,5 мг, 5 мг и 10 мг) и плацебо. Частота переломов у пациентов, принимавших саксаглиптин, не увеличивалась во времени. Не установлена причинная связь, и доклинические исследования не показали нежелательного влияния саксаглиптина на костную ткань.

В ходе клинической программы наблюдалось развитие тромбоцитопении, соответствующей диагнозу идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Связь развития этого явления с приемом саксаглиптина не известна.

Нежелательные явления, связанные с совместным приемом саксаглиптина и метформина при лечении пациентов с СД2, ранее не получавших терапии, в исследованиях контроля гликемии

Саксаглиптин

В Таблице 2 представлены нежелательные явления, отмеченные (вне зависимости от оценки исследователем причинной связи) у $\geq 5\%$ больных, участвовавших в дополнительном 24-недельном, с активным контролем исследования совместного применения саксаглиптина и метформина у пациентов, ранее не получавших терапии.

Таблица 2. Нежелательные явления

	Количество (%) больных	
	Саксаглиптин 5 мг + метформин*** (N=320)	Метформин** (N=328)
Головная боль	24 (7,5)	17 (5,2)
Назофарингит	22 (6,9)	13 (4,0)

** Начальную дозу метформина 500 мг/сутки повышали до максимальной дозировки 2000 мг/сутки.

У пациентов, получавших саксаглиптин дополнительно к терапии метформин или в виде изначальной комбинированной терапии, диарея была единственным желудочно-кишечным нежелательным явлением, которое развивалось у $\geq 5\%$ больных в любой группе. Частота развития диареи составила 9,9%, 5,8% и 11,2% в группе саксаглиптина 2,5 мг, саксаглиптина 5 мг и плацебо, соответственно, в исследовании добавления саксаглиптина к метформину; частота развития диареи составила 6,9% и 7,3% в группе комбинированной терапии саксаглиптином 5 мг и

метформин и в группе монотерапии метформин в исследовании изначальной комбинированной терапии с метформин.

Гипогликемия

Саксаглиптин

Сведения о гипогликемии как нежелательном явлении были собраны на основе сообщений о гипогликемии; не требовалось сопутствующее измерение концентрации глюкозы. Частота развития гипогликемии при применении саксаглиптина 2,5 мг, саксаглиптина 5 мг и плацебо (все в виде монотерапии) составила 4%, 5,6% и 4,1%, соответственно, и 7,8%, 5,8% и 5%, соответственно, при добавлении метформина. Частота развития гипогликемии составила 3,4% у ранее не получавших лечение пациентов, принимавших саксаглиптин в дозе 5 мг в комбинации с метформин, и 4% у пациентов на монотерапии метформин.

Реакции гиперчувствительности

Саксаглиптин

В ходе анализа пяти объединенных исследований нежелательные явления, связанные с гиперчувствительностью (такие как крапивница и отек лица) отмечены у 1,5%, 1,5% и 0,4% пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 2,5 мг, саксаглиптин в дозе 5 мг и плацебо, соответственно. По мнению исследователей, ни одно из этих явлений у пациентов, получавших саксаглиптин, не потребовало госпитализации и не угрожало жизни больных. В этом анализе объединенных данных один пациент, получавший саксаглиптин, был исключен из исследования из-за развития генерализованной крапивницы и отека лица.

Показатели физиологических функций

Саксаглиптин

У пациентов, получавших саксаглиптин в виде монотерапии или в комбинации с метформин, не выявлено клинически значимых изменений показателей физиологических функций.

Мониторинг

Метформин

В ходе плацебоконтролируемых исследований наиболее частыми нежелательными явлениями, отмеченными у $>5\%$ больных, получавших метформин модифицированного высвобождения, и развивавшимися чаще, чем в плацебо группе, были диарея и тошнота/рвота.

Побочные эффекты саксаглиптина в исследовании SAVOR

В исследовании SAVOR 8240 пациентов получали саксаглиптин в дозе 2,5 мг или 5 мг один раз в сутки, а 8173 пациента получали плацебо. Средняя длительность терапии саксаглиптином независимо от перерывов в лечении составила 1,8 лет. У 3698 пациентов (45%) длительность терапии саксаглиптином составила 2-3 года.

Общая частота нежелательных явлений в этом исследовании в группе пациентов, принимавших саксаглиптин (72,5%), была сопоставима с частотой нежелательных явлений в группе плацебо (72,2%). Частота отмены терапии из-за нежелательных явлений была сопоставима у пациентов, принимавших саксаглиптин (4,9%) и плацебо (5%).

В исследовании SAVOR оценивалось влияние саксаглиптина на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Было показано, что добавление саксаглиптина к терапии не увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (таких как сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт) у пациентов с СД2 по сравнению с плацебо (ОР 1,00; 95% ДИ 0,89, 1,12; P<0,001 для гипотезы сопоставимости саксаглиптина и плацебо).

Частота панкреатита, подтвержденного в соответствии с протоколом исследования, составила 0,3% в группах саксаглиптина и плацебо в популяции всех рандомизированных пациентов.

Частота реакций гиперчувствительности составила 1,1% в группах саксаглиптина и плацебо.

Гипогликемия

Общая частота случаев гипогликемии (отмеченных в дневниках пациентов) в исследовании SAVOR составила 17,1% в группе саксаглиптина и 14,8% в группе плацебо. Доля пациентов, у которых на фоне терапии возникла тяжелая гипогликемия (гипогликемия, потребовавшая помощи третьих лиц), была выше в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо (2,1% и 1,6%, соответственно).

Повышенный риск гипогликемии в целом, а также тяжелой гипогликемии в группе саксаглиптина, главным образом, отмечен у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины, но не у пациентов, получавших инсулин или метформин в качестве базовой терапии.

Повышенный риск гипогликемии в целом, а также тяжелой гипогликемии, главным образом, отмечен у пациентов с исходным значением HbA1c < 7%.

Постмаркетинговое применение саксаглиптина зарегистрированы следующие побочные эффекты: острый панкреатит и реакции гиперчувствительности, включая анафилактико, ангионевротический отек, сыпь и крапивницу. Достоверно оценить частоту развития данных явлений невозможно, поскольку сообщения получены спонтанно, от популяции неустановленного размера (см. разделы «Противопоказания» и «Общие указания»).

Лабораторные исследования

Абсолютное число лимфоцитов

Саксаглиптин

При применении саксаглиптина наблюдалось дозозависимое среднее снижение абсолютного числа лимфоцитов. При анализе объединенных данных пяти 24-недельных, плацебоконтролируемых исследований отмечено среднее снижение примерно на 100 и 120 клеток/мкл абсолютного числа лимфоцитов от исходного среднего числа 2200 клеток/мкл при применении саксаглиптина в дозе 5 мг и 10 мг, соответственно, по сравнению с плацебо. Подобный эффект наблюдался при приеме саксаглиптина в дозе 5 мг в исходной комбинации с метформин по сравнению с монотерапией метформин. Не выявлено различий между терапией саксаглиптином в дозе 2,5 мг и плацебо. Доля пациентов, у которых число лимфоцитов было ≤ 750 клеток/мкл, составила 0,5%, 1,5%, 1,4%, и 0,4% в группах терапии саксаглиптином в дозе 2,5 мг, в дозе 5 мг, в дозе 10 мг и плацебо, соответственно. У большинства больных при повторном применении саксаглиптина не наблюдалось рецидива, хотя у некоторых пациентов число лимфоцитов повторно понижалось при возобновлении терапии саксаглиптином, что привело к отмене саксаглиптина. Снижение числа лимфоцитов не сопровождалось клиническими проявлениями.

В исследовании SAVOR снижение количества лимфоцитов в группе саксаглиптина отмечено у 0,5% пациентов, в группе плацебо — у 0,4% пациентов.

Причины снижения числа лимфоцитов при терапии саксаглиптином по сравнению с плацебо неизвестны. В случае развития необычной или длительной инфекции необходимо измерить число лимфоцитов. Неизвестно влияние саксаглиптина на число лимфоцитов у пациентов с отклонениями в количестве лимфоцитов (например, вирус иммунодефицита человека).

Тромбоциты

Саксаглиптин

Саксаглиптин не оказывал клинически значимого или последовательного влияния на количество тромбоцитов в ходе шести двойных слепых, контролируемых клинических исследований безопасности и эффективности.

Концентрация витамина В₂

В контролируемых клинических исследованиях метформина длительностью 29 недель примерно у 7% пациентов наблюдалось снижение в сыворотке крови ранее нормальной концентрации витамина В12 до субнормальных значений без клинических проявлений. Однако такое снижение очень редко сопровождается развитием анемии и быстро восстанавливается после отмены метформина или дополнительного приема витамина В₂.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1. тел. +7 (495) 799 56 99; факс +7 (495) 799 56 98.

1.Scirica BM, et al. N Engl J Med. 2013; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбоглиз Пролонг® с учетом изменений 1-3. Регистрационное удостоверение ЛП-002068 от 14.05.2013. Информация для медицинских работников. Препарат имеет противопоказания, перед использованием необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Для получения дополнительной информации обращайтесь в московское представительство ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»: Россия, 125284, Москва, ул. Беговая, д.3, стр. 1. тел. +7 (495) 799-56-99, факс +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru

Фиксированная комбинация саксаглиптина и метформина МВ (Комбоглиз Пролонг®)

Метаанализ исследований фиксированных комбинаций и отдельных таблетированных препаратов у пациентов с СД типа 2 показал, что при применении фиксированных комбинаций приверженность пациентов лечению повышается и улучшается гликемический контроль [29].

Изучение биоэквивалентности фиксированных комбинаций «саксаглиптин 5 мг/метформин МВ 500 мг» и «саксаглиптин 5 мг/метформин МВ 1000 мг» и отдельных таблетированных форм саксаглиптина и метформина МВ у здоровых добровольцев показало сопоставимость фармакокинетических параметров натощак и после приема пищи, а также хорошую их переносимость [30].

В России фиксированная комбинация саксаглиптина и метформина МВ представлена препаратом Комбоглиз Пролонг® (2,5 и 5 мг/1000 мг) (рис. 10). Дополнительным преимуществом

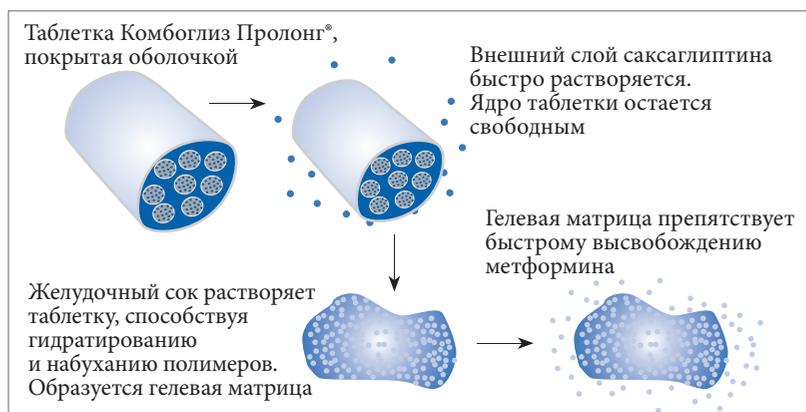


Рис. 10. Структура таблетки Комбоглиз Пролонг® (2,5 и 5 мг/1000 мг)

фиксированной комбинации является режим применения – один раз в день [31].

Вывод

Результаты клинических исследований продемонстрировали эффективность саксаглиптина в отношении улучшения гликемического контроля у пациентов с СД типа 2 как в составе моно-, так и комбинированной терапии. Прием саксаглиптина не ассоциируется с повышением совокупного

риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и инсульта.

Для старта терапии наиболее предпочтительна комбинация саксаглиптина и метформина. Комбинированную терапию саксаглиптином и метформином можно рекомендовать пациентам как молодого, так и пожилого возраста вследствие хорошей эффективности и переносимости, низкого риска развития гипогликемии, а также нейтрального влияния на массу тела. ☼

Литература

1. DeFronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes*. 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.
2. Rodbard H.W., Jellinger P.S., Davidson J.A. et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control // *Endocr. Pract.* 2009. Vol. 15. № 6. P. 540–559.
3. Inzucchi S.E., McGuire D.K. New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond // *Circulation*. 2008. Vol. 117. № 4. P. 574–584.
4. Chacra A., Tan G., Apanovitch A. et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. Vol. 63. № 9. P. 1395–1406.
5. 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.
6. Göke B., Gallwitz B., Eriksson J. et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial // *Int. J. Clin. Pract.* 2013. Vol. 67. № 4. P. 307–316.
7. Leibowitz G., Cahn A., Bhatt D.L. et al. Impact of treatment with saxagliptin on glycaemic stability and β -cell function in the SAVOR-TIMI 53 study // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 5. P. 487–494.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2 типа» // *Сахарный диабет*. 2011. № 1. С. 95–105.
9. Deacon C.F. Therapeutic strategies based on glucagon-like peptide 1 // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. № 9. P. 2181–2189.
10. Deacon C.F., Nauck M.A., Toft-Nielsen M. et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. № 9. P. 1126–1131.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Онглиза® с учетом изменений 1–5. Регистрационное удостоверение № ЛСР-008697/10 от 25.08.2010.
12. Rosenstock J., Aguilar-Salinas C., Klein E. et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. № 10. P. 2401–2411.

13. 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.
14. Rosenstock J., Gross J.L., Aguilar-Salinas C. et al. Long-term 4-year safety of saxagliptin in drug-naive and metformin-treated patients with type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2013. Vol. 30. № 12. P. 1472–1476.
15. 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.
16. 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.
17. Scherthaner G., Durán-García S., Hanefeld M. et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION) // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. № 7. P. 630–638.
18. Li C.J., Liu X.J., Bai L. et al. Efficacy and safety of vildagliptin, saxagliptin or sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014. Vol. 6. P. 69 // www.dmsjournal.com/content/6/1/69.
19. Kim Y.B., Kopcho L.M., Kirby M.S. et al. Mechanism of Gly-Pro-pNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118) // *Arch. Biochem. Biophys.* 2006. Vol. 445. № 1. P. 9–18.
20. Rosenstock J., Sankoh S., List J.F. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naive patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2008. Vol. 10. № 5. P. 376–386.
21. Goke B., Gallwitz B., Eriksson J. et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide when added to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus // *ADA*. 2010. Abstr. 578-P.
22. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. FDA, 2008 // www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf.
23. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. № 4. P. 229–234.
24. Wolf R., Frederich R., Fiedorek F. et al. Evaluation of CV risk in saxagliptin clinical trials // *ADA*, 2009. Abstr. 8-LB.
25. Fu A.Z., Johnston S., Sheehan J. et al. Risk of hospitalization for heart failure with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs. sulfonylureas and with saxagliptin vs. sitagliptin in a U.S. // *ADA*, 2015. Poster 164-LB.
26. 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.
27. Pfutzner A., Paz-Pacheco E., Berglind N. et al. Saxagliptin initial combination with metformin provides sustained glycemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes // *ADA*, 2010. Abstr. 64-OR.
28. Zoungas S., Patel A., Chalmers J. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 15. P. 1410–1418.
29. 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.
30. 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.
31. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Комбоглиз Пролонг® с изменениями 1–3. Регистрационное удостоверение № ЛП-002068 от 14.05.2013.

A Unique Fixed Dose Combination of Saxagliptin and Modified Release Metformin (Kombiglyze Prolong®): High Efficacy and Safety in Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

A.M. Mkrtumyan, L.V. Yegshatyan

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

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

Incidence of type 2 diabetes mellitus has been growing worldwide. Despite a variety of existing antidiabetic drugs, a search for agents displaying high efficacy and low side effects such as body weight gain and developing hypoglycemia still continues.

Benefits of the drug consisting of a fixed dose combination saxagliptin from dipeptidyl peptidase 4 inhibitor group together with a modified release metformin (Kombiglyze Prolong®) in correcting hyperglycemia are discussed in the review.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, saxagliptin, Kombiglyze Prolong