

# Янувия: превосходя ожидания

**В настоящее время заболеваемость сахарным диабетом (СД) во всем мире приобрела грозные масштабы. С каждым годом увеличивается количество людей, страдающих этой патологией. Большую опасность представляют осложнения СД, так как именно они приводят к инвалидизации и смерти людей трудоспособного возраста. Первостепенное значение для контроля СД и профилактики развития осложнений имеет контроль гликемии. Создание новых препаратов для лечения СД направлено на достижение адекватного контроля гликемии. Появление нового класса препаратов для лечения СД 2 типа – глиптинов – вызвало особый интерес медицинской общественности. Мировым лидером среди препаратов этой группы лекарственных средств является Янувия (ситаглиптин) компании Merck Sharp & Dohme Idea Inc. Возможностям и преимуществам применения ситаглиптина был посвящен симпозиум, состоявшийся 29 октября в г. Харькове.**

Во вступительном слове директор ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Иванович Караченцев рассказал о проблеме СД и привел неутешительные данные о распространенности этой патологии в мире и в нашей стране в частности.



– СД – системное хроническое прогрессирующее заболевание, в основе которого лежат нарушения секреции инсулина и чувствительности к нему периферических тканей.

По данным ВОЗ, ежегодно СД впервые диагностируется у 50 тыс. человек. Общее количество больных составляет 285 млн; по прогнозам Международной диабетической федерации (IDF, 2009), в 2030 г. этот показатель превысит 435 млн. Количество больных СД каждые 13–15 лет возрастает приблизительно в 2 раза, преимущественно за счет пациентов с СД 2 типа. Практически половина больных СД 2 типа (46%) являются лицами трудоспособного возраста (40–59 лет). В Украине зарегистрировано приблизительно 1 млн 140 тыс. больных СД, что составляет 2,5% населения страны. Следует отметить, что людей с недиагностированной патологией в 3–4 раза больше. Широкая распространенность СД среди населения и ежегодное

увеличение заболеваемости СД обуславливают необходимость проведения терапевтических мер для борьбы с этой патологией и ее осложнениями.

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), в лечении СД основной акцент необходимо делать на индивидуализации лечения, а также на постоянном контроле уровня гликозилированного гемоглобина.

Лечение СД включает диетотерапию, изменение образа жизни с выполнением адекватных физических нагрузок, инсулинотерапию (при необходимости), использование средств, повышающих чувствительность к инсулину, и пероральных сахароснижающих препаратов, симптоматическую терапию (коррекция электролитных нарушений, дислипидемии), профилактику и лечение осложнений СД.

Согласно современным подходам, пациентам, достижение контроля гликемии у которых с помощью монотерапии метформином невозможно, рекомендуется не повышение дозы препарата, а назначение комбинированной терапии.

Владислав Летик, бизнес-юнит-менеджер поликлинического отдела представительства компании MSD в Украине, рассказал о возможностях и перспективах в лечении СД 2 типа, которые открылись перед украинскими врачами благодаря появлению на отечественном рынке современного препарата Янувия.



– Появление новых лекарственных средств всегда вызывает множество вопросов у практикующих врачей. Целью проведения данного симпозиума было обсуждение преимуществ, которые предоставляет врачу использование Янувии (ситаглиптина) в лечении пациентов с СД 2 типа.

Особое место среди средств, влияющих на утилизацию глюкозы в организме, занимает новый класс препаратов – глиптины, представителем которых является препарат Янувия (ситаглиптин). Глиптины обеспечивают естественную регуляцию уровня глюкозы путем влияния как на β-клетки, так и на α-клетки поджелудочной железы. Ситаглиптин представляет собой высокоселективный ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), принимающей участие в инактивации инкретинов – естественных стимуляторов секреции инсулина. Благодаря восстановлению эффекта инкретинов у больных СД 2 типа ситаглиптин обеспечивает глюкозозависимую секрецию инсулина и глюкагона. Восстановление естественной регуляции α- и β-клеток приводит к снижению уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и плазменной концентрации глюкозы натощак и после нагрузочной пробы.

Использование ситаглиптина в комбинации с метформином позволяет повлиять на все патогенетические звенья СД

и обеспечить лучший контроль гликемии. Высокая эффективность и безопасность были подтверждены результатами клинических исследований.

О высоком уровне доверия врачей свидетельствует большое количество пациентов, принимающих препарат, – в настоящее время в мире оно составляет 27 млн.

Доцент кафедры эндокринологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Владимир Гаврилович Науменко раскрыл механизмы патогенеза СД 2 типа.



– Как известно, основную роль в развитии СД играет дисфункция β-клеток. В физиологических условиях наиболее сильным стимулятором секреции инсулина является глюкоза. Повышение ее уровня в крови вызывает усиление секреции инсулина в β-клетках панкреатических островков, а снижение – наоборот, замедляет секрецию этого гормона. В регуляции уровня глюкозы принимают участие как β-клетки, так α-клетки поджелудочной железы. На выработку инсулина влияют также системные гормоны, вегетативная нервная система, биологически активные вещества, секретируемые клетками поджелудочной железы.

Инкретины – гастроинтестинальные гормоны, регулирующие постпрандиальный уровень глюкозы. К инкретинам относятся глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), секретируемые в тонком кишечнике. Эти гормоны очень быстро инактивируются под действием ДПП-4.

ГПП-1 и ГИП обеспечивают глюкозозависимую секрецию инсулина и глюкагона. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о влиянии этих гормонов на пролиферативные процессы и увеличение количества β-клеток.

Значимым фактором риска развития СД является ожирение. Жирные кислоты представляют собой негормональные антагонисты инсулина (блокируют его эффекты в отношении мышечных клеток и жировой ткани). При ожирении усиливается токсическое влияние липидов и гипергликемии на β-клетки. С учетом этого большое значение в лечении СД 2 типа имеет контроль массы тела пациента.

При установлении диагноза СД у больных, как правило, функционирует около 50% всех β-клеток. Резистентность к инсулину развивается постепенно: на начальном этапе возникает гиперинсулинемия на фоне нормального уровня



глюкозы; при усилении резистентности, несмотря на высокую концентрацию инсулина в крови, наблюдается снижение чувствительности к инсулину и возникает постпрандиальная гипергликемия. При прогрессировании процесса наблюдается гипергликемия натощак в связи с прогрессирующим снижением секреции инсулина и повышенной выработкой глюкагона.

Секреция ГПП-1 и ГИП у больных СД нарушается, вследствие чего снижается инкретиновый эффект. Нормализовать уровень инкретинов позволяет введение аналогов ГПП-1 или ингибиторов ДПП-4, инактивирующих инкретины.

Использование естественных механизмов регуляции уровня глюкозы дает возможность предупредить истощение и гибель β-клеток и отсрочить назначение инсулинотерапии.

Заместитель директора по научной работе ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Нонна Александровна Кравчук акцентировала внимание слушателей на проблемах патогенетической терапии СД.



– Залогом успешного лечения СД является следование рекомендациям врача по изменению образа жизни, соблюдение режима и схем назначенной терапии. При проведении комплексной

терапии заболевания возникают следующие трудности: высокая частота побочных эффектов препаратов, снижение комплаенса в связи с увеличением количества необходимых препаратов, а также невозможность достижения оптимальных значений HbA1c.

Одной из острых проблем патогенетического лечения у больных СД является высокая вероятность развития гипогликемических состояний. Если раннее гипогликемия возникла только у пациентов, получающих инсулинотерапию, то сегодня риск развития таких побочных эффектов имеют также больные, принимающие сахароснижающие средства. Гипогликемия у пациентов с СД может послужить причиной развития сердечно-сосудистых событий и критических состояний.

Гипогликемия, развивающаяся вследствие приема производных сульфонилмочевины, является значимым лимитирующим



гипогликемических состояний, возможность перорального приема препарата, удобство применения (1 р/сут).

Назначение комбинации ситаглиптина и метформина позволяет воздействовать на основные патогенетические механизмы СД 2 типа. Комбинированная терапия данными препаратами более эффективна, чем монотерапия каждым из лекарственных средств.

О фармакокинетических и фармакодинамических особенностях препарата Янувия рассказал кандидат медицинских наук Евгений Николаевич Марциник (г. Днепрпетровск).



— Ситаглиптин предотвращает ингибирование инкретинов ферментом ДПП-4, тем самым увеличивая их концентрацию в крови и пролонгируя их действие; улучшает глюкозозависимый выброс

инсулина и снижает секрецию глюкагона, уровень глюкозы и HbA1c.

Препарат Янувия назначается в дозе 100 мг 1 р/сут независимо от приема пищи. После перорального приема максимальная концентрация препарата достигается в течение 1-4 ч, его биодоступность составляет 87%. Экскретируется ситаглиптин преимущественно почками (79%), период полувыведения препарата составляет 12,4 ч.

При использовании Янувия у больных пожилого возраста основные фармакокинетические параметры препарата не изменяются. При применении данного препарата у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью необходимости в коррекции дозы нет.

Противопоказаниями к назначению препарата Янувия являются повышенная чувствительность к какому-либо из его компонентов, беременность, период грудного вскармливания, СД 1 типа, диабетический кетоацидоз. Также не рекомендуется использовать этот препарат в педиатрической практике, так как нет достоверных клинических данных о его применении у детей.

Общая частота выявленных побочных эффектов при применении Янувия в клинических исследованиях была сравнима с таковой при приеме плацебо. Среди наиболее частых побочных эффектов — головная и абдоминальная боль, тошнота, рвота, диарея, артралгии. Также при применении ситаглиптина отмечалось повышение уровня мочевой кислоты и лейкоцитов и снижение уровня щелочной фосфатазы.

Ситаглиптин в незначительной степени влияет на фармакокинетику метформина, глипизиды, симвастина, варфарина и оральных контрацептивов. При одновременном приеме дигоксина и ситаглиптина повышается риск развития интоксикации сердечными гликозидами.

В случае передозировки препарата проводятся стандартные мероприятия: промывание желудка, проведение мониторинга жизненно важных показателей; при необходимости пациенту назначается поддерживающая терапия.

Результаты проведенных международных исследований эффективности и безопасности препарата Янувия

продемонстрировал заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Иванович Паньків.



— Несмотря на то что препарат Янувия появился на фармацевтическом рынке Украины недавно, в мире уже накоплена значительная доказательная база, свидетельствующая об эффективности и безопасности этого средства.

Согласно данным двойного слепого плацебо контролируемого исследования (M.A. Nauck et al., 2007), ситаглиптин в сочетании с метформином способствует снижению уровней HbA1c у пациентов с высокими исходными значениями, нормализации массы тела и уменьшению частоты развития гипогликемических состояний. Данная комбинация характеризуется хорошим профилем безопасности.

В то же время данные двойного слепого исследования В. Goldstein и соавт. (2007) продемонстрировали значительное снижение уровня глюкозы в крови натощак и постпрандиальной гипергликемии при стартовой терапии комбинацией ситаглиптин/метформин в дозировке 100 и 2000 мг соответственно.

В ходе двойного слепого рандомизированного исследования D. Williams-Herman

и соавт. (2007), целью которого было изучение эффективности комбинации ситаглиптин/метформин у пациентов с СД 2 типа, отмечено выраженное снижение HbA1c при более высоких исходных значениях при лечении комбинацией ситаглиптин/метформин 100/1000 мг, а также при использовании более высокой дозы метформина (100/2000 мг). При проведении стартовой терапии ситаглиптином (100 мг) и метформином (1000 мг) 77% больных достигли целевых уровней HbA1c к 54-й неделе.

Результаты рандомизированного двойного слепого исследования M.A. Nauck и соавт. (2007), в котором принимали участие 1172 пациента с СД 2 типа в возрасте от 18 до 78 лет, показали, что при использовании комбинации ситаглиптин/метформин у 63% больных уровень гликозилированного гемоглобина составил <7%, а при использовании глипизиды подобный результат был достигнут только у 59% пациентов. В ходе исследования ученые пришли к выводу, что снижение уровня HbA1c, а также уменьшение частоты развития гипогликемических состояний и снижение массы тела на фоне приема ситаглиптина делает его применение в лечении СД 2 типа оправданным.

Таким образом, появление препарата Янувия открывает новые возможности в лечении пациентов с СД 2 типа. К преимуществам препарата относятся высокая эффективность, низкий риск развития побочных эффектов, положительное влияние на функцию β-клеток поджелудочной железы, удобный режим приема и наличие большой доказательной базы.

Подготовила Анастасия Лазаренко

3

фактором гликемического контроля и может препятствовать соблюдению схемы лечения.

В связи с этим к современным сахароснижающим препаратам выдвигается ряд требований, в частности наличие глюкозозависимого механизма действия, минимальный риск побочных эффектов, способность сохранять β-клетки, минимально влиять на массу тела. Данным требованиям отвечает новый препарат компании MSD Янувия, что было доказано в многочисленных клинических исследованиях.

Следует отметить, что с момента появления препарата Янувия на фармацевтическом рынке США в 2006 г. до настоящего времени проводится активное изучение его свойств и эффективности.

Преимуществом применения комбинации ситаглиптина и метформина в лечении больных СД 2 типа посвятила доклад ведущий научный сотрудник отдела клинической диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», кандидат медицинских наук Любовь Константиновна Соколова.



— Ежегодно у пациента с СД 2 типа секреторный аппарат поджелудочной железы истощается на 4%. Согласно существующим рекомендациям 1-й линией медикаментозной терапии

является назначение метформина, в дальнейшем применяется комбинированная терапия, включающая препараты сульфонилмочевины и при необходимости инсулин. Такая терапия может сопровождаться побочными эффектами, в частности гипогликемическими состояниями, и развитием осложнений.

Большое внимание мировой научной общественности сегодня уделяется возможностям применения препаратов, влияющих на восстановление эффекта инкретинов, что обеспечивает восстановление естественной регуляции уровня глюкозы, для оптимизации терапии СД. Есть данные о положительном влиянии инкретинов на сердечно-сосудистую систему — способности уменьшать проявления ишемии миокарда, усиливать сердечный выброс.

Данные экспериментальных исследований (L. Fanilla et al., 2002) показали, что ГПП-1 усиливает пролиферацию β-клеток и ингибирует их апоптоз, сохраняя функциональную активность. Благодаря этим эффектам инкретины позволяют естественным путем контролировать уровень глюкозы в крови и восстанавливать функцию β-клеток. К преимуществам ингибиторов ДПП-4 относятся: эффективное снижение HbA1c, подавление продукции глюкагона, улучшение глюкозозависимой секреции инсулина, отсутствие

## ПЕРВОЕ в своем классе пероральное средство для лечения диабета II типа

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата ЯНУВИЯ

**ТОРГОВЕНОЕ НАЗВАНИЕ:** Янувия

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** Таблетки, покрытые оболочкой

**СОСТАВ:** 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит ситаглиптина фосфата гидрата эквивалентно 25, 50 или 100 мг ситаглиптина.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** Ингибиторы дипептидилпептидазы 4.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

Янувия (ситаглиптин) — высоко селективный ингибитор фермента дипептидилпептидазы 4 (DPP-4), который участвует в лечении сахарного диабета 2 типа. Ситаглиптин повышает концентрацию двух основных гормонов — инкретинов: ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Инкретины являются частью врожденной физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. Повышая уровень инкретинов, ситаглиптин увеличивает глюкозозависимый выброс инсулина и способствует уменьшению секреции глюкагона. Улучшает секрецию инкретинов ГПП-1 и ГИП, что приводит к снижению уровня инсулинотропного глюкагона HbA1c и уменьшению концентрации глюкозы в плазме крови, обусловленной натощак и после нагрузочной пробой.

После перорального приема ситаглиптина 100 мг достигается быстрая абсорбция препарата с достижением максимальной концентрации (С<sub>max</sub>) в течение от 1 до 4 часов с момента приема. Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляет приблизительно 87%. Препарат Янувия можно назначать независимо от приема пищи. Приблизительно 79% ситаглиптина экскретируется в неизменном виде с мочой. Метаболизируется лишь незначительная часть препарата, поступающего в организм. Выведение ситаглиптина происходит главным путем экскреции почками по механизму активной канальцевой секреции.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Монотерапия

Полный Янувия показан как дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения контроля глюкозы у пациентов с сахарным диабетом II типа.

Комбинированная терапия

- Для улучшения контроля глюкозы в комбинации с метформином при необходимости контроля глюкозы с помощью диеты и физических нагрузок в сочетании с метформином.
- Для улучшения контроля глюкозы в комбинации с препаратом сульфонилмочевины, если диета и физические нагрузки в сочетании с максимальным дозированием препарата сульфонилмочевины не обеспечивают адекватный контроль глюкозы и в случае невозможности применения метформина в связи с противопоказаниями или непереносимостью.
- Для улучшения контроля глюкозы в комбинации с препаратом сульфонилмочевины и метформином, если диета и физические нагрузки в сочетании с максимальной дозой указанных препаратов не обеспечивают адекватный контроль глюкозы.
- Для улучшения контроля глюкозы в комбинации с агонистом PPARγ (например, назолидизином), если диета и физические нагрузки в сочетании с агонистом PPARγ в режиме монотерапии не обеспечивают адекватный контроль глюкозы.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.
- Беременность, период кормления грудью.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.

**ОСТОРОЖНОСТЬ**

- при одновременном применении ситаглиптина и дигоксина

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Препарат не рекомендуется для применения во время беременности и в период кормления грудью.

Препарат Янувия не применяется в педиатрической практике. Коррекция дозировки препарата Янувия у пациентов пожилого возраста не требуется. Пациентам с легкой почечной недостаточностью (креатинин: креатинин <math>< 30 \text{ мкг/л}</math>, что соответствует приблизительно уровню креатинина в плазме <math>\le 1,7 \text{ мг/дл}</math> у мужчин, и <math>\le 1,5 \text{ мг/дл}</math> у женщин) коррекция дозы не нужна. Коррекция дозировки препарата Янувия не требуется у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Препарат Янувия рекомендуется принимать в дозе 100 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или в комбинации с метформином или агонистом PPARγ (например, назолидизином). Янувия может приниматься независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарата, препарат необходимо принять как можно быстрее после того, как пациент вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не следует принимать двойную дозу препарата в один и тот же день. При назначении препарата Янувия в комбинации с препаратом сульфонилмочевины считается, что минимальное дозирование препарата сульфонилмочевины снижает риск гипогликемии.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Препарат Янувия в целом хорошо переносится в монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. В клинических исследованиях общая частота побочных эффектов, а также частота приема препарата в результате нежелательных побочных эффектов были сравнимы с таковыми при приеме плацебо.

Побочные явления, которые возникли без причинной связи с приемом препарата Янувия в дозе 100 мг и 200 мг в сутки, но чаще, чем при приеме плацебо, могут быть разделены на: очень распространенные (>1/10), распространенные (>1/100 и <1/10), нераспространенные (>1/1000 и <1/100), редкие распространяемые (>1/10000 и <1/1000), и очень редкие распространяемые (<1/10000), включая отдельные случаи.

Нервные системы: распространенные: головная боль; редкие распространяемые: сонливость. Психиатрическая система: распространенные: диарея, тошнота, рвота, запор, мигрень, боль в верхней части живота.

Дыхательная система: распространенные: инфекции верхних дыхательных путей, кокацифитоз. Опорно-двигательный аппарат: распространенные: артриты.

Общие нарушения: распространенные: периферические отеки, гипогликемия.

Общая частота развития гипогликемии у пациентов, принимающих препарат Янувия, была сравнима с таковой при применении плацебо (Янувия 100 мг — 1,2%, Янувия 200 мг — 0,3%, плацебо — 0,3%).

Изменения лабораторных показателей: редкие распространяемые: незначительное увеличение уровня мочевой кислоты, незначительное уменьшение концентрации общей щелочной фосфатазы, частично связанное с небольшим уменьшением костной функции щелочной фосфатазы, небольшое увеличение содержания аланинаминотрансферазы, обусловленное увеличением количества миофибрилл.

**ФОРМА ВЫПУСКА:** По 14 таблеток в блистере с ПВХ-фольгой. По 1 или 2 блистера в картонной коробке (таблетки, покрытые оболочкой, по 25 мг), По 1, 2 или 7 блистера в картонной коробке (таблетки, покрытые оболочкой, по 50 или 100 мг).

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре ниже 30°C в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте.

**СРОК ГОДНОСТИ** — 2 года. Не применять препарат после окончания срока годности.

**УСЛОВИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗ АПТЕК** — По рецепту.

**ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Препараты выпускает в Украине «Мерк Шпир и Доли Ивас, Ин.», Швейцария (Украина, Киев, 01020, ул. Перемога, 4/26, 5-й эт. Тел: (044) 246-5765, факс: (044) 246-5766, e-mail: info@merck.com.ua).

Перед началом лечения ознакомиться с инструкцией. Представительство Мерк Шпир и Доли Ивас, ин. В Украине: 01030, Киев, ул. Перемога, 4/26, 5-й эт. Тел: (044) 246-5765, факс: (044) 246-5766, e-mail: info@merck.com.ua. 1-11 JAN 2007-W-1222204 (MSD - PRIMO-JAN-002-07/10)

Перед началом лечения ознакомиться с инструкцией. Представительство Мерк Шпир и Доли Ивас, ин. В Украине: 01030, Киев, ул. Перемога, 4/26, 5-й эт. Тел: (044) 246-5765, факс: (044) 246-5766, e-mail: info@merck.com.ua. 1-11 JAN 2007-W-1222204 (MSD - PRIMO-JAN-002-07/10)

Здоров'я України

www.health-ua.com

39

Наш сайт [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com) В среднем более 8000 посещений в день\* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года \*<http://top.bigmir.net/report/58476>