Янувия – новое слово в лечении сахарного диабета 2 типа

Проблема сахарного диабета (СД) сегодня не является исключительно эндокринологической. С пациентами с этим заболеванием сталкиваются в повседневной практике терапевты, невропатологи, кардиологи, хирурги и педиатры.

Н.А. Кравчун

СД – системное заболевание, которое влияет на функциональное состояние всего организма. В частности, гипергликемия вызывает асептическую воспалительную реакцию в сосудистой стенке, тем самым способствуя развитию и прогрессированию атеросклероза. Влияние повышенного уровня глюкозы на клетки нервной системы проявляется в виде развития полинейропатии и энцефалопатии. С учетом этого не прекращается поиск возможностей предотвращения развития критических состояний и осложнений СД. Появление нового класса препаратов – глиптинов, действие которых направлено на снижение уровня глюкозы и нормализацию естественной регуляции функционирования α- и β-клеток поджелудочной железы, – было встречено с неподдельным интересом. Представителем этой группы лекарственных средств является ситаглиптин (препарат Янувия, Merck, Sharp & Dohme Idea Inc.).

О возможностях и эффектах нового лекарственного средства корреспонденту «Медичної газети «Здоров'я України» рассказала **заместитель директора по научной работе ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Нонна Александровна Кравчун.**

– Напомните, пожалуйста, как осуществляется регуляция уровня глюкозы в организме здорового человека.

– В физиологических условиях стимулятором секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы является увеличение уровня глюкозы. В регуляции гликемии также принимают участие α-клетки панкреатических островков, которые вырабатывают антагонист инсулина – глюкагон; системные гормоны; вегетативная нервная система; биологически активные вещества, секретируемые клетками поджелудочной железы.

Немаловажное значение в регуляции углеводного обмена имеют гастроинтестинальные гормоны – инкретины, которые стимулируют выработку инсулина клетками поджелудочной железы и подавляют выработку глюкозы в печени. К ним относятся глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). ГИП секретируется К-клетками двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки, а продукция ГПП-1 осуществляется преимущественно L-клетками подвздошной кишки и толстого кишечника. ГПП-1 потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина; оказывает митотическое действие на β-клетки и способствует дифференцировке протоковых клеток-предшественников, подавляет апоптоз β-клеток и продукцию глюкозы в печени (через угнетение секреции глюкагона α-клетками). Также ГПП-1 замедляет скорость эвакуации пищи из желудка, тем самым оказывая влияние на прандиальный подъем уровня глюкозы. У этих гастроинтестинальных гормонов очень короткий период полужизни (2 мин), что обусловлено протеазной активностью фермента дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4).

– Как давно была установлена роль инкретинов в регуляции углеводного обмена?

Первые сведения о вырабатываемых в тонком кишечнике факторах, которые стимулируют секрецию поджелудочной железы, были получены в 1902 г. Baylis и Starling, однако термин «инкретины» для их обозначения стали употреблять с 1932 г. В 1964 г. McIntyre и Erick в ходе исследования определили действие инкретина при пероральном введении глюкозы. В 1973 г. был выделен ГИП; несколько позже, в 1987 г., был открыт ГПП-1. Результаты исследования M. Nauck (1986) продемонстрировали снижение эффекта инкретинов при СД 2 типа. Открытие в 1995 г. фермента ДПП-4, который расщепляет ГПП-1 и ГИП, позволило полностью проследить их жизненный цикл. С этого момента усилия ученых и фармацевтов были направлены на создание ингибитора указанного фермента, который бы обеспечивал физиологический контроль гликемии, т. е. выработку инсулина подавление глюкагона исключительно в ответ на гипергликемию после приема пищи.

– Каково значение инкретинов в развитии СД 2 типа?

– Общеизвестно, что в развитии СД 2 типа основная роль принадлежит инсулинорезистентности и относительному дефициту инсулина, которые вызывают гипергликемию и развитие микро- и макроваскулярных осложнений. Постепенное развитие резистентности к инсулину проявляется возникновением постпрандиальной гипергликемии и гипергликемии натощак. Секреция ГПП-1 и ГИП у больных СД 2 типа уменьшается, а следовательно, снижается их влияние на α- и β-клетки панкреатических островков.

– Существует ли возможность восстановить действие этих гастроинтестинальных гормонов?

– Да, это возможно путем назначения ингибиторов ДПП-4, появление которых стало важным этапом в развитии диабетологии. Ярким представителем этой группы лекарственных средств является ситаглиптин (Янувия, MSD), который в 2006 г. был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA). Регулярное использование этого препарата в дозировке 100 мг в сутки позволяет нормализовать уровень инкретинов и, соответственно, поддерживать оптимальный уровень глюкозы.

– Каковы фармакокинетические и фармакодинамические свойства Янувии?

– Действие ситаглиптина проявляется достаточно быстро – через 30 мин после перорального применения – и продолжается около 24 ч, что приводит к повышению уровня циркулирующих инкретинов ГПП-1 и ГИП в 2-3 раза, возрастанию плазменной концентрации инсулина и С-пептида, снижению концентрации глюкагона в плазме крови, уменьшению гликемии натощак, а также уменьшению гликемии после нагрузки глюкозой или пищевой нагрузки. Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляет около 87%. Препарат назначается в дозе 100 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Экскреция препарата производится преимущественно почками (79%). При комбинированном приеме с метформином, симвастатином, варфарином, пероральными контрацептивами и глипизидом ситаглиптин в незначительной степени влияет на фармакокинетику указанных препаратов.

– Каковы преимущества использования препарата Янувия (ситаглиптина)?

– Основной задачей в лечении СД 2 типа является улучшение компенсации углеводного обмена. Это дает возможность ограничить токсическое влияние глюкозы на органы и ткани, а следовательно, предотвратить развитие или замедлить прогрессирование хронических осложнений. Препарат Янувия благодаря своему механизму действия восстанавливает естественную регуляцию углеводного обмена α- и β-клетками поджелудочной железы, что отличает его от существующих сахароснижающих средств, действие которых направлено на стимуляцию секреции инсулина. Опосредованное влияние ситаглиптина на β-клетку позволяет сохранить ее функциональную активность и отсрочить гибель. Отсутствие глюкозозависимого эффекта у современных сахароснижающих средств увеличивает риск развития гипогликемических состояний. Благодаря влиянию на естественные механизмы регуляции метаболизма углеводов Янувия обеспечивает глюкозозависимую секрецию инсулина и глюкозозависимое ингибирование секреции глюкагона. Замедление скорости опорожнения желудка, а также возникновение чувства насыщения под воздействием ГПП-1 способствуют снижению массы тела. При применении Янувии частота побочных эффектов сопоставима с таковой при приеме плацебо.

– Основными компонентами лечения СД 2 типа являются модификация образа жизни с адекватными физическими нагрузками, диетотерапия и назначение сахароснижающих средств. Какая роль принадлежит ситаглиптину в этом комплексе мероприятий?

– Подобные мероприятия направлены на достижение полного контроля гликемии, сохранение функции β-клеток, уменьшение веса пациента. Общеизвестно, что к моменту установления диагноза СД 2 типа функция β-клеток снижена на 50%. Прогрессирование данного заболевания, а также отсутствие адекватного лечения приводят к инвалидизации и смерти больного. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA – American Diabetes Association) основной целью лечения СД является снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) до уровня <7%; Международной диабетической федерацией (IDF – International Diabetes Federation) рекомендован еще более жесткий критерий компенсации СД – уровень гликированного гемоглобина <6,5%. Назначение сахароснижающих средств позволяет достичь подобных показателей только у 50-75% пациентов. Следует учитывать, что существующие сахароснижающие средства вследствие постоянной стимуляции β-клеток истощают функциональные возможности последних и тем самым способствуют их гибели. Истощение инсулярного аппарата делает необходимым включение в комплекс лечебных мероприятий препаратов инсулина. Использование ситаглиптина в монотерапии или в комбинации с метформином позволяет нормализовать естественную регуляцию уровня глюкозы, а также предупредить истощение и гибель β-клеток и тем самым отсрочить назначение инсулинотерапии. Благодаря действию метформина подавляются глюконеогенез и гликогенолиз, снижается уровень глюкозы. Ситаглиптин увеличивает секрецию инсулина, снижает гиперпродукцию глюкозы печенью и подавляет секрецию глюкагона α-клетками поджелудочной железы. Назначение Янувии способствует снижению массы тела больного СД 2 типа благодаря внепанкреатическим эффектам ГПП-1. Этот пептид замедляет скорость опорожнения желудка, снижает постпрандиальные пики концентрации глюкозы, подавляет аппетит и снижает потребление пищи.

– Существуют ли данные доказательной медицины в отношении эффективности комбинации метформин + ситаглиптин?

– В настоящее время существует большая доказательная база, которая свидетельствует об эффективности и безопасности данной комбинации препаратов. Так, Э.М. Мигоя (США) в ходе исследований продемонстрировал, что ситаглиптин в сочетании с метформином увеличивает уровень активного ГПП-1 с помощью комплементарных механизмов действия у нелеченных пациентов с СД 2 типа. Совместное назначение ситаглиптина и метформина приводит к более значительному снижению уровня глюкозы и увеличению активной формы ГПП-1 и может обеспечить уникальные преимущества в лечении больных этой патологией.

По данным исследователя из США Б.Д. Гольдштейна (2007), при добавлении ситаглиптина к терапии метформином уменьшается частота развития гипогликемических состояний и снижается вес пациентов с СД 2 типа, также как и при использовании комбинации глимепирида и метформина.

А. Перес-Монтеверде (Венесуэла) показал, что у нелеченных больных СД 2 типа комбинированная терапия ситаглиптином и метформином обеспечивает более значительное улучшение контроля гликемии, снижение массы тела и частоты побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с монотерапией пиоглитазоном.

Таким образом, использование нового препарата Янувия позволит обеспечить надлежащий гликемический контроль, снизить уровень гликозилированного гемоглобина, риск развития гипогликемических состояний и других осложнений СД, а также отсрочить назначение инсулинотерапии за счет сохранения функции β-клеток.

Подготовила ***Анастасия Лазаренко***

Наш сайт 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