Ситаглиптин в лечении сахарного диабета 2 типа: акцент на безопасность

В настоящее время во всем мире наблюдается рост распространенности сахарного диабета (СД), прежде всего за счет увеличения количества пациентов с СД 2 типа. Наиболее значительный рост заболеваемости СД отмечается среди женщин, лиц среднего возраста и больных ожирением.

В многочисленных исследованиях была установлена связь между повышенным уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), осложнений СД и смерти. Проведенный в 2009 г. метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, включавших группу интенсивной гипогликемической терапии, показал, что снижение HbA_{1c} на 0,9% сопровождается уменьшением риска нефатального инфаркта миокарда на 17% и событий, связанных с ИБС, на 15%. Более того, преимущества строгого контроля гликемии в отношении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности сохранялись на протяжения многих лет после окончания терапии, что было продемонстрировано, в частности, в исследовании UKPDS.

Несмотря на очевидную необходимость интенсивного контроля гликемии, у большинства пациентов с СД целей лечения достичь не удается. Например, в США целевого показателя HbA_{1c} <7%, рекомендованного Американской диабетической ассоциацией (ADA), достигают <50% взрослых больных. По данным исследования UKPDS, уже в первые 6 лет после установления диагноза у 18% пациентов развиваются осложнения, связанные с СД. Учитывая прогрессирующую природу СД 2 типа, в дальнейшем получить эффект от лечения становится еще более затруднительным вследствие снижения количества функционирующих β-клеток.

К сожалению, в долгосрочном плане монотерапия очень редко позволяет достичь контроля гликемии. В исследовании UKPDS через 3 года после начала лечения в комбинированной гипогликемической терапии нуждались около 50% больных СД 2 типа, а через 9 лет таких пациентов было уже 75%. Таким образом, применение нескольких лекарственных средств при СД 2 типа является практически неизбежным. Пациентам с HbA_{1c}>8,5% на момент установления диагноза ADA рекомендует сразу назначать комбинированную терапию для получения синергического эффекта. Значительной части больных в итоге требуется назначение инсулина, дозы которого могут превышать 100 МЕ/сут. Тем не менее эпизоды гипогликемии и высокая стоимость существенно ограничивают практическую применимость инсулинотерапии.

Традиционно СД 2 типа связывали с инсулинорезистентностью и дисфункцией β-клеток, в отсутствие интенсивной терапии вызывающими гипергликемию и развитие микро- и макроваскулярных осложнений. Новым этапом в понимании патогенеза и лечении СД 2 типа стало открытие важной роли инкретинов и их недостаточности, что привело к созданию инновационных лекарственных средств с уникальным механизмом действия. Препараты, улучшающие (ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ДПП-4) или стимулирующие (инкретиномиметики) функции инкретиновой системы, в целом характеризуются нейтральностью по отношению к массе тела, ассоциируются с низкой частотой гипогликемических эпизодов, способны подавлять апоптоз и стимулировать пролиферацию β-клеток. В 2005 г. FDA США был зарегистрован инъекционный инкретиномиметик экзенатид, а в 2006 г. одобрение FDA получил первый с своем классе пероральный ингибитор ДПП-4 ситаглиптин. Сегодня ситаглиптин (под брендом Januvia/Янувия, MSD) применяется более чем в 90 странах мира, и лечение этим препаратом получают миллионы больных (по данным JMS Health за 2010 год только в США было выписано более 24 млн рецептов).

Механизм действия ингибиторов ДПП-4

В 1960-х гг. ученые и клиницисты стали активно интересоваться ролью гастроинтестинальной системы в секреции инсулина. Была выдвинута гипотеза существования кишечного медиатора секреции инсулина, которая основывалась на наблюдении, что пероральный прием глюкозы вызывает более выраженный ответ инсулина по сравнению с ее внутривенным введением. Это явление, позднее названное инкретиновым эффектом, происходит вследствие стимуляции высвобождения инсулина во время перорального поступления нутриентов. У пациентов с СД 2 типа инкретиновый эффект в значительной степени нарушен, что частично обусловливает неспособность секретировать инсулин в количестве, соответствующем физиологическим потребностям. Этиология дефицита инкретинов точно не установлена, однако известно, что инкретиновый эффект отвечает за 60% высвобождения инсулина в ответ на нагрузку глюкозой.

Инкретиновый эффект обеспечивают два инкретиновых гормона – глюкозозависимый инсулинотропный пептид (ГИП), секретирующийся преимущественно К-клетками двенадцатиперстной кишки, и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), который высвобождается энтероэндокринными L-клетками дистальной части кишечника. У пациентов с СД 2 типа назначение ГПП-1 путем постоянной инфузии сопровождалось улучшением секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы практически до нормальных уровней.

В организме ГПП-1 оказывает различные эффекты, в частности стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина, снижает избыточную секрецию глюкагона и замедляет опорожнение желудка. Кроме того, ГПП-1 оказывает центральное действие на уровне головного мозга, вызывая чувство насыщения. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что ГПП-1 способствует пролиферации и дифференциации β-клеток и подавляет их апоптоз. В целом вышеуказанные механизмы определяют важную роль ГПП-1 в регуляции гликемии, аппетита и, вероятно, функционирования и выживания β-клеток поджелудочной железы.

Несмотря на терапевтическую перспективность инкретиновых гормонов, прежде всего ГПП-1, в лечении пациентов с СД 2 типа, эндогенные ГПП-1 и ГИП быстро разрушаются ферментом ДПП-4, из-за чего период их полужизни составляет всего несколько минут. ДПП-4 является сериновой протеазой, располагающейся на поверхности клетки. В наибольших концентрациях этот фермент присутствует в почках, кишечнике и костном мозге, но также обнаруживается в печени, поджелудочной железе, тимусе, селезенке, эпителиальных клетках, эндотелии сосудов, лимфоидных и миелоидных клетках. Блокируя ферментную инактивацию инкретинов, ингибиторы ДПП-4 повышают циркулирующие уровни инкретинов и, соответственно, способствуют проявлению их физиологических глюкорегуляторных функций. У пациентов с СД 2 типа ситаглиптин в дозе 100 мг увеличивает концентрации ГПП-1 и ГИП примерно в 2-3 раза по сравнению с плацебо.

Фармакология ситаглиптина

Ситаглиптин является мощным, конкурентным и обратимым ингибитором ДПП-4. Препарат характеризуется крайне высокой селективностью в отношении ДПП-4 – показатель IC_{50} (концентрация, ингибирующая 50% активности фермента) для ДПП-8 и ДПП-9 в несколько тысяч раз превышает таковой для ДПП-4. Следует подчеркнуть, что селективность имеет большое значение для безопасности и переносимости ингибиторов ДПП-4. Так, в исследованиях на животных было установлено, что подавление изоферментов ДПП-8 и ДПП-9 оказывает многочисленные неблагоприятные эффекты, такие как алопеция, тромбоцитопения, ретикулоцитопения, спленомегалия, мультиорганные гистологические изменения, что сопровождается повышением смертности.

После перорального приема ситаглиптин быстро всасывается, биодоступность составляет около 87%. Фармакокинетические свойства препарата не зависят от пола, возраста, этнической принадлежности, индекса массы тела и кратности приема (1 vs 2 раза в сутки).

Большая часть ситаглиптина (79%) экскретируется в неизмененном виде почками. Соответственно, у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется коррекция дозы. Средний период полувыведения ситаглиптина составляет 12,4 ч.

В печени ситаглиптин подвергается ограниченному метаболизму, в основном с участием CYP3A4 и 2C8, благодаря чему практически не проявляет лекарственных взаимодействий. В исследованиях in vitro ситаглиптин не проявлял себя ни как индуктор, ни как ингибитор печеночной системы цитохрома CYP. Исследования, в которых ситаглиптин назначался совместно с метформином, розиглитазоном, варфарином, дигоксином, статинами, циклоспорином или пероральными контрацептивами, не выявили каких-либо клинически значимых взаимодействий.

Влияние ситаглиптина на функцию β-клеток

У пациентов с СД 2 типа прогрессирующее снижение массы функционирующих β-клеток значительно ухудшает гликемический контроль. Основное внимание исследователей в области СД сегодня направлено на поиск методов лечения, способных восстанавливать β-клетки. Используемые в настоящее время препараты, включая метформин и инсулин, не предотвращают потерю β-клеток, а производные сульфонилмочевины даже могут индуцировать их апоптоз.

Учитывая эти данные, большой интерес представляют результаты экспериментального исследования, проведенного Mu et al. (2006). Ученые изучали влияние аналога ситаглиптина (дес-F-ситаглиптина) на гликемический контроль, массу и функционирование β-клеток на модели СД 2 типа у мышей. Заболевание у животных вызывалось путем кормления пищей с высоким содержанием жиров и введения стрептозотоцина. После 2-3 месяцев такого воздействия наблюдалось значительное и дозозависимое повышение гликемии (постпрандиальной и определенной натощак), уровней HbA_{1c} и триглицеридов. В то же время лечение дес-F-ситаглиптином приводило к дозозависимому увеличению количества инсулинпродуцирующих β-клеток в островках поджелудочной железы, что обеспечило нормализацию соотношения β- и α-клеток. Кроме того, в отличие от глипизида назначение дес-F-ситаглиптина ассоциировалось с увеличением содержания инсулина в островках и улучшением его глюкозозависимой секреции. Основываясь на этих результатах, авторы исследования считают, что ситаглиптин может обеспечивать отдаленные преимущества в лечении СД 2 типа благодаря модификации течения заболевания.

Клинически функцию β-клеток определяют с помощью модели оценки гомеостаза бета ($HOMA_{\beta}$) путем измерения уровней инсулина и глюкозы натощак. Кокрановский обзор исследований, в которых определяли $HOMA_{\beta}$, показал, что ситаглиптин по сравнению с плацебо улучшает показатели, отражающие функцию β-клеток. Этот обзор также продемонстрировал, что ситаглиптин хорошо переносится, не вызывает гипогликемии и не способствует увеличению массы тела.