

EUCREAS® – нови терапевтични възможности при захарен диабет тип 2

Д-р Наталия Темелкова

Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, София

Въведение

Няма лекар, който да не е убеден колко голям дял от хроничните заболявания в ежедневната клинична практика се пада на захарния диабет тип 2 (ЗДТ2). Лавинообразното нарастване на честотата му дава основание това заболяване да бъде определено като епидемия. Данните сочат, че ако през 2010 г. броят на болните със ЗДТ2 в света е 285 милиона, то през 2030 г. се очаква той да бъде около 438 милиона.¹ Индустриализацията, затлъстяването, тежкия стрес, обездвижването, увеличената продължителност на живота са безспорно факторите, водещи до нарастване на честотата на това заболяване. И няколко категорични цифри – лечението на заболяването и усложненията му има тежък икономически и социален ефект – световните разходи са над 376 милиарда долара за година.²

Патофизиология на захарния диабет тип 2

Основните патофизиологични нарушения при захарен диабет тип 2 са:

- инсулинова резистентност;
- релативен инсулинов дефицит;
- инкретинов „дефект“.

Ако инсулиновият дефицит и инсулиновата резистентност са

познати отдавна и на коригирането им се базират част от съвременните терапевтични средства (СУП, меглиниди, metformin), то към инкретините внимание то бе насочено активно в последните години и макар и познати отдавна, те бяха разработени в нова светлина.

Инкретините GLP-1 (глюкагоноподобен пептид) и GIP (глюкозо-зависим инсулинотропен полипептид) са чревни хормони, които се отделят от различни чревни отдели – дуоденум, ѝлеум, илеум и колон. Много съществена особеност на тези хормони е зависимостта им от глюкозните нива, като храненето провокира значително покачването им.¹⁸ GLP-1 и GIP понижават продукцията на глюкагон от α -клетките на панкреаса,^{7, 14, 16} стимулират отделянето на инсулин от β -клетките,¹⁶ т.е. поддържат хармонията в съотношението инсулин/глюкагон. Други добре проучени ефекти са свързани с повишаване на β -клетъчната маса, забавяне на стомашното изпразване,¹⁶ потискане на апетита и повишаване на чувството на ситост.⁸ Остават неясни ефектите върху мастната и мускулната тъкан.

Отделеният при стимул GLP-1 е с много кратък полуживот (1–2 минути) и се инактивира от ензима дипептидилпептидаза –

4 (DPP-4). DPP-4 е мембранна протеаза, разположена в много тъкани, включително в имунните клетки.²⁴

Прецизните изследвания и сравнения на здрави индивиди и такива с диабет тип 2 са довели до категоричното заключение, че при диабетите нивата и ефектите на инкретините са намалени.²³

Две нови групи медикаменти се създадоха в следствие на изясняване ролята на инкретините в патофизиологията на захарния диабет: инкретиновите миметици, доставящи GLP-1 отвън и т.н. DPP-4 инхибитори, които повишават нивата на GLP-1 и GIP, като блокират ензима, който ги разгражда. Вече около година в клиничната практика и у нас се използват два препарата – sitagliptin и vildagliptin (Galvus®).

Vildagliptin

Vildagliptin бързо и напълно потиска плазмената DPP-4 активност с последващо значително покачване на нивата на GLP-1 и GIP след хранене. Подобрява островната функция и потиска ендогенната продукция на глюкоза за около 14 часа.²²

Изследван е ефектът на vildagliptin¹² върху островната функция на панкреаса в състояние на глад при контролирани пациенти със ЗДТ2. Участниците са били ле-

кувани с metformin или диета за минимум 6 месеца и при включване в проучването са били рандомизирани да получават в продължение на 3 месеца vildagliptin 2 x 50 mg дневно или плацебо, последвано от двуседмичен период на изчистване. На 12 седмица плазмените нива на интактния GLP-1 на гладно са били значително повишени в групата пациенти, лекувани с vildagliptin и metformin (изх. 2.1 ± 0.1 pM; 12 седмица 11.2 ± 3.9 pM; $p < 0.05$). В групата с плацебо нивата на GLP-1 са били сходни в началото и на 12 седмица (фиг. 1).

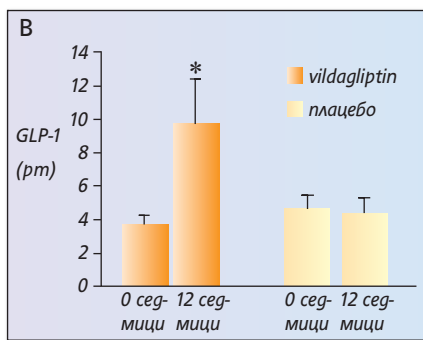
Потвърждават се данните, че DPP-4 инхибиторите, в частност vildagliptin, подобряват гликемичния контрол както след хранене, така и на гладно.

Захарният диабет е еволютивно заболяване. Основната причина за това е прогресивното отпадане на β -клетъчната функция, въпреки провежданото лечение с различни терапевтични средства.²⁶

В проучване върху параметрите на островната функция при нелекувани пациенти с диабет се установява, че 12-седмичният прием на vildagliptin 100 mg води до над трикратно увеличение на първата фаза на инсулиновата секреция.¹³ Това е друг индикатор за ефект на медикамента по отношение на възстановяване функцията на клетките на панкреаса.

Подобряването на функцията на β -клетките и на инсулиновата чувствителност с vildagliptin е устойчиво във времето (фиг. 3).^{6, 26, 27}

Хиперглюкагонемията е една от основните причини за повишените нива на кръвната захар при диабетците. В клинични проучвания е доказано, че vildagliptin значимо потиска секрецията на глюкагон в сравнение с плацебо чрез подобряване на чувствителността на α -клетките към глюкоза и този ефект се запазва през целия нощен период ($p < 0.02$).⁹



Фиг. 1. Нива на GLP-1 преди и след лечение с Vildagliptin

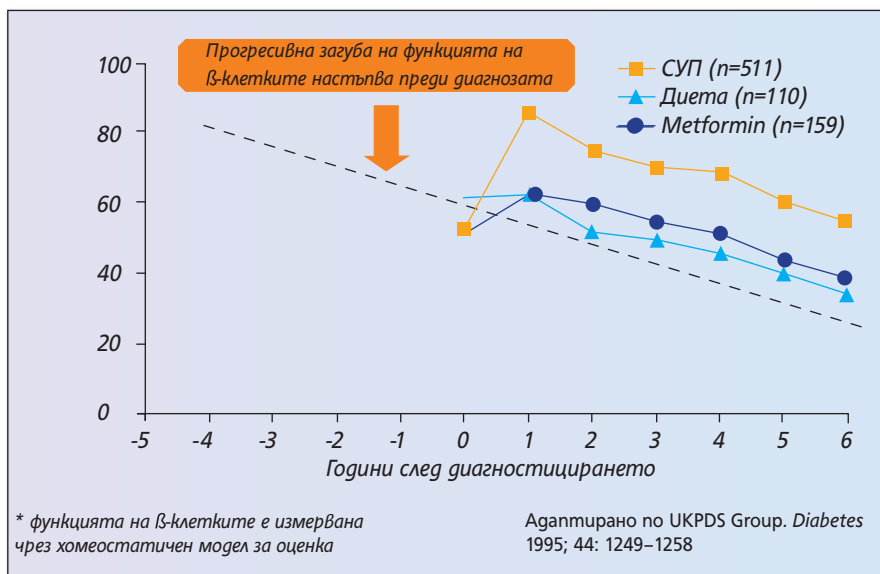
Vildagliptin/metformin

Metformin е основен медикамент за лечение на ЗДТ2 и първо средство на избор. Това лечение подобрява инсулиновата чувствителност и използването на глюкозата в периферните тъкани, а също така намалява чернодробната глюкозна продукция. В последните години се съобщават други позитивни ефекти на лечението с metformin – намаляване на смъртността от карциноми, намаляване на триглицеридите и β -липопротеините, подобряване на клетъчния имунитет. Нови данни сочат, че лечението с metformin увеличава и нивата на GLP-1, като повишава синтеза му. Когато терапията с metformin се комбинира с vildagliptin, се постига синергичен ефект и значително повишаване на нивата на GLP-1

и съответно ефектите върху кръвната захар. Тези ефекти са значими както по отношение на кръвната захар на гладно, така и върху постпрандиалните стойности, а от там и върху нивата на гликирания хемоглобин.

Ефектът на добавянето на vildagliptin към първоначално лечение с metformin е добре проучен. Така например, едно 24-седмично проучване сравнява ефекта на vildagliptin 1 x 50 mg, vildagliptin 1 x 100 mg и плацебо, добавени към стабилна терапия с metformin при пациенти с диабет и неадекватен гликемичен контрол (HbA_{1c} 7.5–11%).¹⁰ На 24 седмица добавянето на vildagliptin показва клинично-значимо и дозозависимо понижение на плазмената глюкоза на гладно (FPG) и на HbA_{1c} (фиг. 4). Освен това, vildagliptin показва неутралитет по отношение на телесното тегло при добавяне към metformin.¹⁰

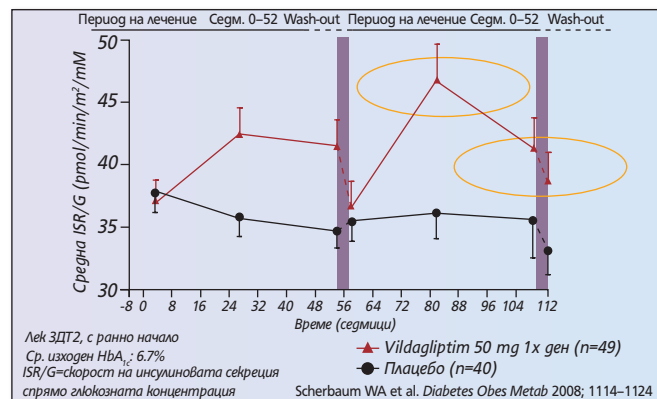
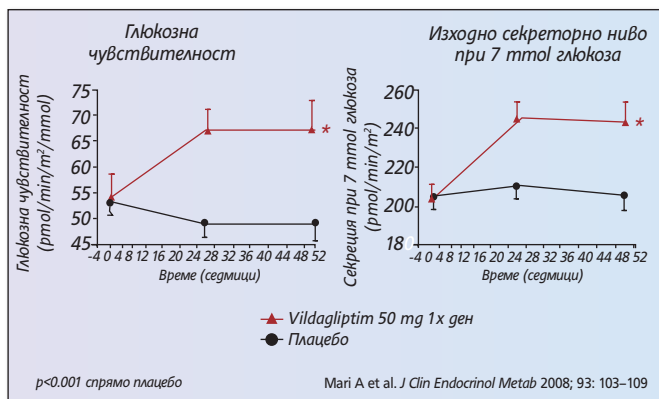
Един госта често лимитиращ фактор в комплайнса на пациентите с хронични заболявания е полипрагмазията и големия брой таблетки, които те приемат. Приемът на комбиниран препарат обичайно значително подобрява сътрудничеството на пациента. Това, както и значителният синергичен позитивен ефект на комбинацията metformin



* функцията на β -клетките е измервана чрез хомеостатичен модел за оценка

Адаптирано по UKPDS Group. Diabetes 1995; 44: 1249–1258

Фиг. 2. Функцията на β -клетките намалява въпреки различната терапия



Фиг. 3. Повишаване на глюкозната чувствителност на β -клетките

и vildagliptin, е довело до логичната комбинация на двата медикамента в обща таблетка - препаратът EUCREAS® в две дози – vildagliptin/ metformin – 50/850 mg и 50/1000 mg.

Доказана е биоеквивалентност на vildagliptin и metformin в една таблетка EUCREAS® (фиг. 5).

Какво получаваме:

- Vildagliptin повишава между 2 и 4 пъти нивата на активния GLP-1 чрез инхибиране на DPP-4.
- Metformin увеличава нивата на GLP-1, предимно чрез увеличаване на синтеза на GLP-1, а не чрез инхибиране на DPP-4.
- Vildagliptin и metformin проявяват синергизъм за увеличаване нивата на интактния GLP-1.

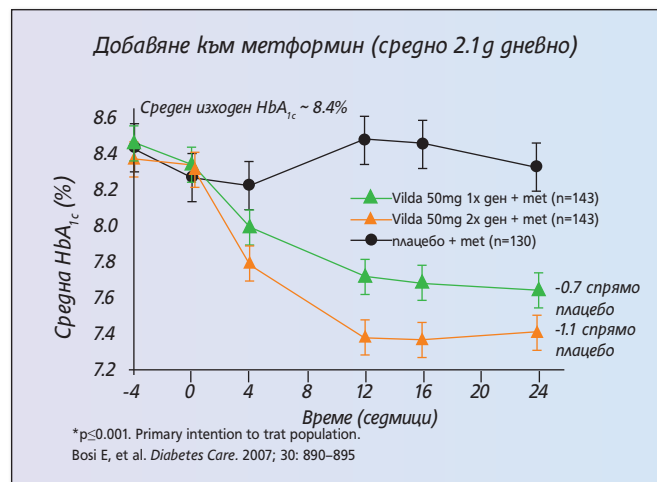
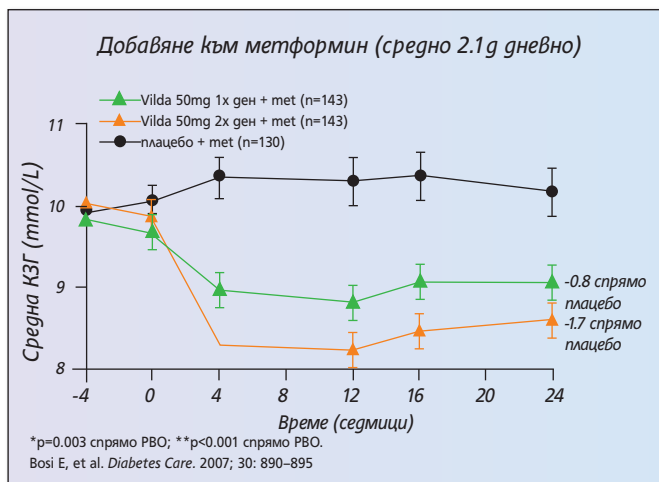
Установява се значително понижаване на гликирания хемоглобин при комбинирано лечение спрямо съответните монотерапии (фиг. 6).¹¹

Друг много съществен проблем при лечението на захарния диабет е страхът на пациентите от хипогликемии. Това води до поддържане на субоптимални нива на глюкоза и последващите от това усложнения. DPP-4 инхибиторите имат изразен глюкозозависим ефект, т.е. при нормални глюкозни нива те не понижават кръвната захар. Същото се отнася и за metformin поради механизма му на действие. Следователно комбинацията е без съществен риск от хипогликемични състояния. Рядко са наблюдавани хипогликемии в хода на терапията с vildagliptin (пдобен на плацебо риск при комбиниране с metformin или TZD и нисък риск при комбиниране със СУП).²² На практика липсват тежки хипогликемии. Употребата на vildagliptin не е свързана с развитието на панкреатити.^{17; 19; 22}

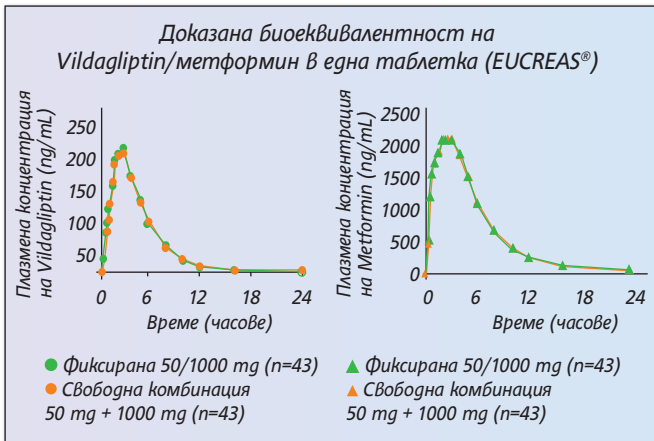
EUCREAS® е медикамент с малко на брой и не тежки странични

действия. По време на лечението с EUCREAS® чернодробната функция трябва да се наблюдава на тримесечни интервали през първата година и периодично след това.²¹ Пациентите, при които се повишат стойностите на трансаминазите, трябва да бъдат проследени чрез повторна оценка на чернодробната функция. Пациенти с чернодробно увреждане, включително тези със стойности на АЛАТ или АСАТ преди започване на лечението > 3 пъти над горна граница на нормата, не трябва да бъдат лекувани с EUCREAS®. Бъбречната функция трябва да се проследява поне веднъж годишно при пациенти с нормална такава и два до четири пъти годишно при пациенти със стойности на серумния креатинин в горната граница на нормата и при пациенти в старческа възраст.²¹

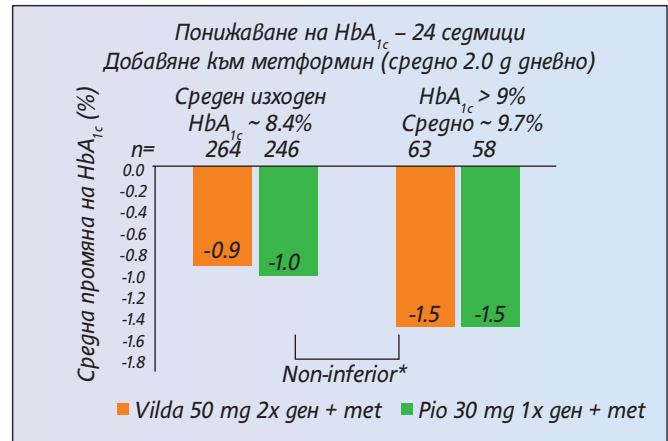
Комбинацията metformin с



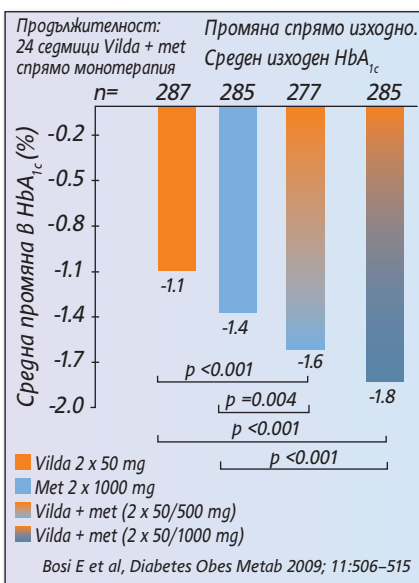
Фиг. 4. На 24 седмица Vildagliptin, добавен към метформин, показва клинично-значимо и дозозависимо понижаване на плазмената глюкоза на гладно (FPG) и на HbA_{1c}



Фиг. 5. Биоеквивалентност на vildagliptin и metformin в таблетка EUCREAS®



Фиг. 7. Сравнение на Галвус, добавен към метформин, спрямо пиоглитазон, добавен към метформин



Фиг. 6. Значително понижаване на HbA_{1c} при комбинирано лечение

глитазон е една от често използваните в клиничната практика. Това са обикновено пациенти с наднормено тегло и съхранена в различна степен β-клетъчна секреция. Сравнително проучване на терапия с metformin, към която е добавен DPP-4 инхибитор или глитазон е показала еднакъв ефект в двете групи по отношение на гликемичния контрол (фиг. 7) при липса на отоци и наддаване на тегло в групата с DPP-4 инхибитор.²⁸ Изтеглянето от пазара на rosiglitazone поставя въпроса за терапевтичния избор при тази група пациенти. Посочените по-горе данни категорично подкрепят възможността за комбинирано лечение на тези пациенти с metformin и

DPP-4 инхибитор, и в частност EUCREAS®, при същата ефективност и липса на други странични ефекти.

За всеки медикамент е абсолютно необходимо да бъдат ясно дефинирани подходящите за лечение с него пациенти. Ако е назначен на неподходящ пациент, всеки медикамент може да бъде компрометиран, а пациентът – с лош терапевтичен резултат. Предвид посочените качества на препарата, EUCREAS® е подходящ за пациенти с втори тип захарен диабет, които не са изчерпани, т.е. в началните етапи на лечението на диабета, след етапа на диетата и промяна в стила на живот, а не като „последен опит да избегнем инсулина“. Уместно е използването при високорискови за хипогликемии и поради хипогликемии пациенти – с ИБС, мозъчно-съдова болест, диабетна вегетопатия и в частност кардиопатия. Необходима е оценка на чернодробната (ензими до 2 пъти над нормата) и бъбречната функция (креатининов клирънс над 60 ml/min). На този етап не се препоръчва комбинация с други антидиабетни средства.²¹

Заклучение

Изискванията към съвременните антидиабетни средства са големи – да са насочени към основните патогенетични механизми при захарен диабет тип 2 (дисфункцията на панкреасните островни клетки и чувствителност и на α- и на β-клетките към глюкозата); да осигуряват траен и продължителен контрол на HbA_{1c}; да забавят прогресията на заболяването; да имат дългосрочна безопасност и поносимост; да са с нисък риск от хипогликемии; да не водят до увеличаване на телесното тегло; да не водят до задръжка на течности и отоци; да не оказват влияние върху костната плътност; да нямат сериозни стомашно-чревни странични ефекти.

Новата група медикаменти за лечение на захарния диабет тип 2 – DPP-4 инхибиторите, и в частност Galvus® и EUCREAS®, отговарят изцяло на тези изисквания и ни предлагат нови и разширени терапевтични възможности.

Материалът се публикува със съдействието на Новартис Фарма

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. The Global Burden. International Diabetes Federation. 4th Edition Brussels 2009; 21–7.
2. Zhang P et al. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(3):293–301.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.