

УДК 616.379-008.64

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Е.В. Бова, Е.Н. Пакус

*ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет  
Росздрава, ГУЗ Областная клиническая больница №2,*

*Ростов-на-Дону, Россия*

*(344029, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33) [aad@aanet.ru](mailto:aad@aanet.ru)*

**Осуществлен научный обзор по использованию инкретиномиметиков для лечения больных сахарным диабетом 2 типа. Гормоны-инкретины направлены на регуляцию гомеостаза глюкозы, отвечая за глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина и уменьшение секреции глюкагона. Поскольку при сахарном диабете 2 типа имеет место инкретиновая дисфункция, то применение современных инкретиномиметиков имеет перспективы в направлении повышения эффективности лечения диабета, коррекции избыточной массы тела.**

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гормоны-инкретины, агонисты глюкагоноподобного пептида, ингибиторы дипептидилпептидазы

Современная стратегия в терапии сахарного диабета (СД) 2 типа предполагает коррекцию хронической гликемии за счет преодоления инсулинорезистентности и улучшения  $\beta$ -клеточной функции поджелудочной железы. Комбинация сенситайзеров инсулина и секретогенов при лечении СД 2 типа все чаще встречается в современной практике эндокринологов. Причем, в последнее время в качестве секретогенов инсулина при комбинированной терапии СД часто используют инкретиномиметики. Такая терапевтическая тактика имеет патофизиологическую основу. Регуляция гомеостаза глюкозы в организме осуществляется сложной мультигормональной системой, включающей гормоны не только поджелудочной железы, но и гормоны-инкретины, вырабатываемые в кишечнике в ответ на прием пищи. «Эффект инкретина» или стимуляция секреции инсулина после перорального приема углеводов посредством гормонов-инкретинов, свидетельствует о большой значимости сигналов желудочно-кишечного тракта в гормональной регуляции гомеостаза глюкозы. Данные, свидетельствующие о дефиците инкретинов при СД 2 типа, являются основанием для того, чтобы считать препараты, усиливающие

инкреторный эффект, новым терапевтическим принципом в лечении диабета. Это обстоятельство диктует необходимость создания новых препаратов на основе использования эффектов гормонов-инкретинов, позволяющих не только устранять метаболические нарушения, но и сохранять функциональную активность клеток поджелудочной железы, стимулируя и активизируя физиологические механизмы регуляции секреции инсулина и содержания глюкозы крови.

К инкретиномиметикам, используемым в терапии СД 2-го типа, относятся два класса препаратов: агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) (эксенатид, лираглутид) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (ситаглиптин, вилдаглиптин).

Эксенатид-4 – синтетический аналог протеина, выделенный из слюны гигантской ящерицы Gila Monster. Эксенатид состоит из 39 аминокислотных остатков, по своей структуре на 53% идентичен нативному ГПП-1. Эксенатид был разработан как средство дополнительной терапии при неэффективности лечения различными пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и доказал свою высокую эффективность в большом количестве

рандомизированных многоцентровых исследований, в которых в качестве сравнительного компонента использованы различные ПССП и инсулин [2]. Эксенатид достоверно повышает как 1-ю (0–10 мин), так и 2-ю (10–120 мин) фазу секреции инсулина. Инсулинотропное действие эксенатида является глюкозозависимым, т.е. реализуется только при повышенном уровне гликемии. У больных СД 2 типа эксенатид приводил к снижению гиперглюкагонемии как натощак, так и после еды [8]. Влияние эксенатида на неогенез и повышение массы  $\beta$ -клеток доказано только в эксперименте на животных, однако имеются косвенные свидетельства в виде пролонгированного повышения толерантности к глюкозе *in vivo*, которое сохраняется значительное время после прекращения введения препарата. Считается, что эти эффекты связаны не только со стимуляцией резерва секреции инсулина, но и обусловлены более глубоким изменением функции  $\beta$ -клеток, в том числе, активацией их роста и дифференцировки. При лечении эксенатидом развываются и внепанкреатические эффекты, важные для больных СД 2 типа. Введение эксенатида в дозе 10 мкг дважды в день вызывало замедление пассажа жидкой и твердой пищи на 1,3 и 1,8 ч соответственно. У здоровых добровольцев эксенатид снижал потребление пищи на 19% [6].

Ферментативная активность ДПП-4 в отношении инкретинных гормонов, особенно ГПП-1, предполагает возможность использования ингибиторов ДПП-4 в коррекции нарушения «эффекта инкретина» у пациентов с СД 2 типа. Учитывая быструю инактивацию ГПП-1 под влиянием ДПП-4, были разработаны селективные ингибиторы ДПП-4, предотвращающие разрушение эндогенного гормона. Особенностью данного подхода к лечению больных СД 2 типа является увеличение длительности действия эндогенных инкретинных гормонов (ГПП-1), т.е. мобилизация собственных резервов организма для борьбы с гипергликемией. К числу ингибиторов ДПП-4, обладающих положительным влиянием на показатели углеводного обмена, относятся ситаглиптин и вилдаглиптин, рекомендованные

FDA (США) и Европейским Союзом для лечения пациентов с СД 2 типа как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформинном или тиазолидиндионами [9]. Препараты выпускаются в таблетированной форме, назначаются, как правило, 1 раз в день, что существенно повышает приверженность пациентов проводимой терапии. В экспериментальных разработках было показано, что назначение ситаглиптина здоровым добровольцам в течение 10 дней сопровождается выраженным снижением ДПП-4 (разница по сравнению с плацебо составила 80%), а также увеличением концентрации ГПП-1 (уровень гормона был в два раза выше, чем в контрольной группе). У пациентов с ожирением без нарушения углеводного обмена на фоне приема ситаглиптина в течение 28 дней к концу наблюдения концентрация ДПП-4 была на 90% ниже по сравнению с плацебо, а показатели ГПП-1 в 2,7 раза превышали значения в группе сравнения [7].

Ситаглиптин является мощным, полностью обратимым ингибитором фермента ДПП-4, тем самым приводящим к повышению уровня активности эндогенных инкретинных гормонов. Эффективность ситаглиптина при его использовании в качестве монотерапии была определена коллективом Scott R.S. et al. (2005) [10]. В 12-недельном исследовании, в котором приняли участие пациенты с неудовлетворительным контролем диабета, отмечалось снижение уровня гликированного гемоглобина, исходно равного 7,8%, по отношению к плацебо на 0,77%. Таким образом, у пациентов с СД 2 типа с неудовлетворительной компенсацией монотерапия ситаглиптином приводила практически к целевым уровням HbA<sub>1c</sub>. Необходимо отметить, что разрешение на применение ситаглиптина в США было основано на результатах клинических исследований, которые убедительно показали, что у пациентов с СД 2 типа при начальном уровне гликированного гемоглобина в пределах 8% на фоне 18-недельного приема ситаглиптина было зафиксировано снижение этого показателя в среднем на 0,6%, а через 24 недели – в среднем на 0,8% [10].

Недавно были опубликованы материалы о влиянии ситаглиптина на массу и

функцию  $\beta$ -клеток [4]. Исследования на животных с моделированием СД 2 типа доказали, что ситаглиптин сохраняет массу  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Клинические исследования у 521 больного СД 2 типа показали, что ситаглиптин значительно повышает значение НОМА-b (индекса функции бета-клеток) и понижает значение соотношения проинсулин/инсулин.

Эффективность ситаглиптина в комбинации с метформином оценивалась в нескольких крупных исследованиях. В одном из них пациенты с декомпенсацией СД 2 типа на фоне терапии метформином в дозе 1500 мг и выше были рандомизированы на группы, получавшие в течение 4 недель ситаглиптин в дозе 50 мг два раза в день или плацебо. По сравнению с контрольной группой, в группе, принимавшей ситаглиптин, уровень гликемии натощак к концу исследования был ниже на 1,1 ммоль/л.

В другом исследовании пациенты получали комбинацию 100 мг ситаглиптина и 2000 мг метформина в сутки. Адекватность контроля гликемии оценивалась по изменению уровня HbA1c относительно исходного через 1 и 2 года терапии. В результате через 1 год терапии среднее снижение уровня HbA1c относительно исходного составило 1,8%. При продолжении исследования (n=105; исходный уровень HbA1c в данной группе пациентов – 8,6%) среднее снижение уровня HbA1c к концу 2 года терапии составило 1,7%. Среди пациентов, получавших 100 мг ситаглиптина и 1000 мг метформина в сутки, среднее снижение уровня HbA1c составило 1,4% (n=147 через 1 год и n=96 через 2 года). В то же время необходимо уточнить, что у пациентов, получавших ситаглиптин в монотерапии в дозе 100 мг 1 раз в сутки, среднее снижение уровня HbA1c относительно исходных значений составило 0,8% в конце 1 года (n=106) и 1,2% в конце 2 года терапии (n=50).

В работах Аметова А.С. и Карповой Е.В. были обобщены показания к назначению ситаглиптина пациентам с СД 2 типа [1]:

- пациенты с уровнем HbA1c выше 7% (или гликемии натощак выше

6,1 ммоль/л), получающие метформин или сульфонилмочевину, или комбинацию этих препаратов;

- пациенты с впервые выявленным СД 2 типа – в виде монотерапии или стартовой терапии в комбинации с метформином;

- пациенты, по возможности, в ранней фазе заболевания, при которой количество  $\beta$ -клеток снижено еще незначительно, с целью защиты  $\beta$ -клеток;

- пациенты с проблемами веса: с избыточным весом, с нормальным весом, но с значительной прибавкой веса (более 2 кг за первый год) на фоне приема других пероральных сахароснижающих препаратов;

- пациенты с более высокой опасностью развития гипогликемии на фоне приема сульфонилмочевины: пациенты, которые нерегулярно питаются, худые; одинокие; пожилые пациенты, водители автотранспорта, пациенты, работающие с механизмами.

В конце 2008 года в РФ зарегистрирован новый препарат из группы ингибиторов ДПП-4 — вилдаглиптин. Безопасность и эффективность данного препарата доказана многочисленными международными клиническими исследованиями. При использовании вилдаглиптина в комбинации с наиболее часто применяемыми ПССП (метформином, препаратами сульфонилмочевины и тиазолидиндиолами) отмечалось значительное, стойкое и продолжительное снижение уровня глюкозы в крови, хорошая переносимость у различных групп пациентов, включая лиц старше 65 лет, а также больных с неудовлетворительной компенсацией СД 2-го типа [3].

Назначение вилдаглиптина пациентам с СД 2-го типа в суточной дозе 50-100 мг значительно улучшало секреторную активность  $\beta$ -клеток, в том числе соотношение инсулин/проинсулин и инсулиновый ответ после орального глюкозотолерантного теста. В то же время у лиц без диабета не отмечалось повышения уровня инсулина и снижения гликемии после приема препарата [5].

Наиболее перспективной представляется комбинация ингибиторов ДПП-4 и метформина, что позволяет воздействовать на все основные патогенетические меха-

низмы развития СД 2 типа — инсулинорезистентность, секреторный дефект  $\beta$ -клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью.

Таким образом, внедрение в широкую клиническую практику новой группы пероральных сахароснижающих препаратов - инкретиномиметиков (агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4), имеет широкие перспективы для лечения как пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, так и больных, не достигших компенсации на традиционных пероральных сахароснижающих препаратах или их комбинации.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А.С., Карпова Е.В. Первый ингибитор дипептидилпептидазы-IV ситаглиптин: достижение цели в лечении сахарного диабета 2 типа // Эндокринология столицы: материалы VI Московского городского съезда эндокринологов.- М.- 2008.- С.28-33.
2. Викулова О.К., Шестакова М.В. Клиническая эффективность миметика инкретин экзенатида: результаты исследований и показания к применению у больных сахарным диабетом типа 2 // Consilium medicum. -2008. - Т.10. -№9. -С.35-41.
3. Ahren B., Gomis R., Standi E., Mills D., Schweizer A. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. -2004. -Vol.27. -P.2874-2880.
4. Barnett A.H., Burger J., Johns D., Brodows R. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type

2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period crossover noninferiority trial // Clin. Ther. -2007. -Vol.29. -P.2333-2348.

5. Dejager S., Lebeaut A., Couturier A., Schweizer A. Sustained reduction in HbA<sub>1c</sub> during one-year treatment with vildagliptin in patients with type 2 diabetes (T2DM) // Diabetes. -2006. - Vol.55. -Suppl 1: 29.

6. Edwards C.M.B., Stanley S.A., Davis R. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose decreases energy intake in healthy volunteers // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. -2001. -Vol.281. -N1. -E155-161.

7. Kim D., Wang L., Beconi M. (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoro-methyl)-5,6-dihydro[1,2,4] triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-l-(2,4,5-trifluorophenyl) butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes // J. Med. Chem. -2005. - Vol.48. -P.141-151.

8. Kolterman O.G., Buse J.B., Fineman M.S. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. -2003. -Vol.88. -P.3082-3089.

9. Qi D.S. Two year treatment with sitagliptin and initial combination therapy of sitagliptin and metformin provides substantial and durable glycemic control in patients with type 2 diabetes. // EASD Abstract August. -2008. -P412.

10. Scott R.S. Poster presented at the 41st Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Athens, Greece. September 12-15 2005. -P.23.

### USE OF INCRETINES IN TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETES MELITIS OF 2<sup>nd</sup> TYPE

E.V. Bova, E.N. Pakus

*Rostov state medical university, Regional hospital №2, Rostov-ON-Don, Russia  
(344029, Rostov-ON-Don, street of 1-st Horse Army, 33) [aad@aanet.ru](mailto:aad@aanet.ru)*

The scientific review on use of incretines for treatment of patients with diabetes mellitus 2 types is carried out. Incretines are directed on regulation of a homeostasis of glucose, being responsible for stimulation of secretion of insulin dependent on glucose and reduction of secretion of glucagon. As at diabetes mellitus 2 types take place incretines dysfunction application of modern hormones has prospects in a direction of increase of efficiency of treatment of a diabetes, corrections of superfluous weight of a body.

Keywords: diabetes mellitus, hormones-incretines, a glucagon-like peptide agonist, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor.