

Боднар П.М.,
 Михальчишин Г.П.,
 Кобиляк Н.М.

СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ В ТЕРАПІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м.Київ)

Ключові слова: інкретини, прамліїтид, депагліфлозин.

На порозі нового XXI століття, одночасно з глобальним поширенням цукрового діабету, медична спільнота зіткнулася з цілим рядом питань, які стосуються цілей і сучасних терапевтичних підходів до лікування діабету типу 2 як одного із найпоширеніших захворювань. Згідно із прогнозів експертів ВООЗ до 2025р. близько 380 млн. людей у всьому світі хворітиме на діабет.

Згідно даних UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) і DCCT (Diabetes control and complication Trial) – основних досліджень, на основі результатів, яких сформовані сучасні уявлення про терапію цукрового діабету – інтенсивний контроль глікемії знижує частоту асоційованих із глюкозою ускладнень. В UKPDS (куди входили хворі на цукровий діабет типу 2) було показано, що більш інтенсивна цукрознижувальна терапія, під час якої був досягнутий близький до нормального середній рівень Hb A_{1c} (7%), призводила до зниження ризику розвитку мікровазкулярних ускладнень на 25% у порівнянні із стандартною терапією (середній рівень Hb A_{1c} 7,9%). Для макровазкулярних ускладнень такого достовірно вираженого зниження ризику встановлено не було (була відмічена лише тенденція до зниження рівня інфаркту міокарда на 16%). Проте в цілому результати даного дослідження дозволяють зробити висновок про необхідність зниження рівня глікемії для зменшення ризику розвитку судинних ускладнень, в тому числі і макроангіопатій.

Зниження ризику розвитку макроангіопатій та їх наслідків також не було підтверджено і в наступних дослідженнях - VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease). В «інтенсивній (гіпоглікемічній)» гілці ACCORD навпаки продемонстровано, що інтенсивний контроль глікемії,

призводить до підвищення смертності. Як відмітили дослідники досягнення нормальних або субнормальних рівнів глюкози в крові виявилось не таким простим завданням. І часто така лікувальна тактика на основі інтенсивного глікемічного контролю супроводжувалась підвищенням ризику виникнення гіпоглікемій, розвитком надмірної маси тіла або ожиріння, яке асоційоване саме по собі з ризиком подальшого порушення вуглеводного обміну, розвитку серцево-судинних подій і смертності від них. Підсумовуючи результати основних досліджень, можна зазначити, що доцільність довготривалої терапії ЦД типу 2 на основі інтенсивного контролю традиційними препаратами (похідні сульфонілсечовини, тіазолідиндіони, інсулін) лімітується в певній мірі виникненням надлишкової маси тіла, а досягнення компенсації вуглеводного обміну, особливо такої, яка незначно перевищує цільові рівні для Hb A_{1c} - підвищенням ризику виникнення гіпоглікемічних реакцій. Отже виходячи із вище сказаного стає зрозумілим, що перед медичною і науковою спільнотою постало завдання для пошуку нових класів проти діабетичних препаратів, які відповідали б наступним критеріям:

- досягнення хорошого глікемічного контролю;
- низький ризик розвитку гіпоглікемічних реакцій;
- анорексигенний ефект (зниження на фоні лікування маси тіла хворого);
- кардіо-, нейро-, ангіопротекторний ефекти;
- гіполіпідемічна дія;
- відсутність і/або низька частота розвитку побічних реакцій.

До 90-х років минулого сторіччя відповіді на ці запитання не було, і лише в 1993р. коли Nauck і співавтори опублікували результати свого дослідження, розпочався новий етап в розвитку протидіабетичних препаратів. У до-

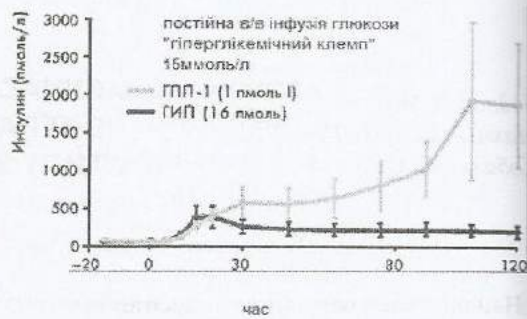
слідженні автори вивчали цукрознижувальний ефект глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) у 10 хворих на цукровий діабет типу 2. Хворі відзначались тим, що перебуваючи на дієті чи приймаючи препарати сульфонілсечовини не могли досягнути нормоглікемії. Внутрішньовенне ведення таким хворим препарату ГПП-1 дозволило досягти збільшення секреції інсуліну та С-пептиду, а також знизити секрецію глюкагону. Коли було досягнуто нормальних значень глікемії у хворих натще секреція інсуліну стабілізувалась, а при зниженні глікемії – знижувалась, що свідчить про глюкозо залежний ефект ГПП-1.

ГПП-1 належить до інкретинів. У здорових людей пероральний прийом глюкози викликає більш виражену стимуляцію синтезу інсуліну ніж при парентерально введений адекватній кількості аналогічного моносахариду. Такого роду підсилений ефект був названим інкретиновим (Nauck, 1986). В результаті пошуку причин, які могли пояснити даний ефект, були відкриті інкретини – пептидні гастроінтестинальні інсулінотропні гормони, які мають глюкозозалежну секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози.

Близько 60% інсуліну, що секритується у відповідь на прийом їжі є наслідком «інкреторного ефекту». На сьогоднішній день відомо два головних види інкретинів: глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГІП) і глюкагоноподібний пептид – 1 (ГПП – 1).

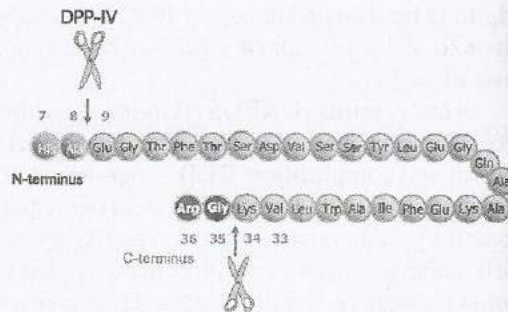
У хворих на цукровий діабет типу 2 має місце резистентність до ГІП, що обумовлює низьку його привабливість як потенційного агента в терапії даного захворювання. Так Vilsboll та інші у своєму дослідженні вивчали вплив інкретинів – ГПП-1 і ГІП – на інсулінову відповідь у восьми пацієнтів з ЦД типу 2. В крові цих пацієнтів шляхом постійної протягом бгод в/в інфузії глюкози підтримувалась її концентрації на рівні 15 ммоль/л – створювався так званий «гіперглікемічний клемп». Паралельно пацієнтам в/в водились 1 пмоль ГПП-1 і 16 пмоль ГІП. Обидва інкретини підвищували ранню фазу секреції інсуліну, проте тільки ГПП-1 значно підвищував ранню та пізню фази секреції інсуліну у відповідь на підвищення глюкози.

Із інтестинальних інсулінотропних гормонів найбільш вивченим є ГПП – 1. Він секритується ендокринними L-клітинами, розташованими переважно в дистальній ділянці тонкого кишечника. Він складається із 30 амінокислотних залишків (мал.1). Рецептори до ГПП-1 локалізуються на мембранах клітин



Адаптовано за Vilsboll et al.

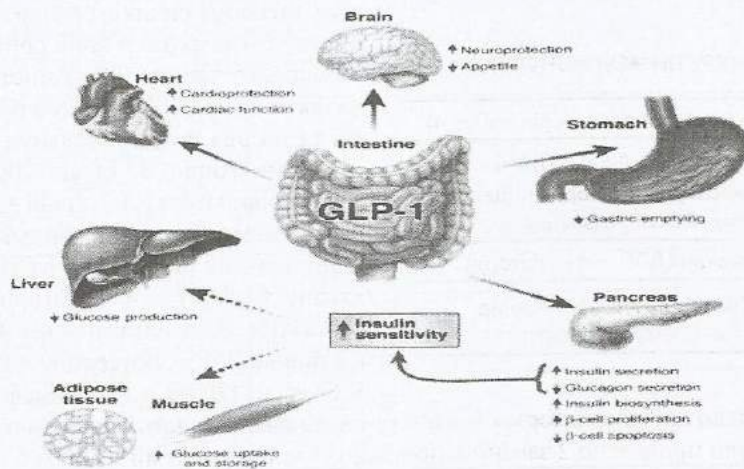
острівків Лангерганса і в центральній нервовій системі. Метаболізується гормоном ензимом дипептидилпептидазою-4 (ДПП- 4).



Основні механізми дії ГПП – 1, їх роль в гомеостазі глюкози наведені в таблиці 1, з якої видно, що він суттєво покращує глікемічний контроль, проявляє інші важливі ефекти.

Сумуючи всі позитивні ефекти ГПП-1 вчені прийшли до висновку, що кращого препарату для стартової терапії ЦД типу 2 придумати важко: він знижує рівень глюкози в крові не до критичних значень, чим знижує ризик розвитку гіпоглікемії; сприяє зменшенню споживання калорій пацієнтом при цьому не викликаючи фізичного і психологічного дискомфорту; стимулює неогенез, ріст і проліферацію і гальмує апоптоз β-клітин; має протективний ефект по відношенню до серцево-судинної системи, що дуже важливо для хворих із ЦД типу 2.

Проте ГПП – 1 швидко метаболізується під впливом ДПП – 4 і перетворюється на свою неактивну форму. Період напівжиття складає лише 1-2 хв., що значно обмежує його клінічне використання. За цих умов появилась необхідність створення препарату з аналогічною дією до ГПП-1, але тривалішої дії. Через те в клінічній практиці використо-



вуються препарати – агоністи ГПП – 1 рецепторів – ексенатід і ліраглутид та енхансери – інгібітори діпептидилпептидази – 4 (ДПП – 4) – сітагліптин і відагліптин. (табл. 2)

Перша група з інкретин модуляторів є інкретиноміметики, аналоги ГПП – 1. Друга група – інкретини – енхансери, підсилювачі які стимулюють ефект гормонів – інкретинів шляхом інгібіції активності ферменту ДПП – 4.

Серед агоністів рецепторів ГПП – 1 в Україні зареєстровано ексенатид (Ліллі, США) – це синтетичний аналог натурального пептиду, виділеного із слини ящірки-ядозуба (Gila Monster), яка проживає на південному-заході США. Ексенатид складається із 39 амінокислотних залишків, по своїй структурі на 53% ідентичний нативному ГПП-1. Препарат був розроблений як засіб додаткової терапії при неефективності основних класів

пероральних цукрознижувальних препаратів та довів свою високу ефективність в великій кількості багатоцентрових рандомізованих досліджень. Він використовується у вигляді ін'єкцій в дозі 5 мкг підшкірно двічі на добу перед основними прийомами їжі, протягом першого місяця, а потім по 10 мкг по тій же схемі. Препарат знижує масу тіла на 3 – 5кг, суттєво покращує глікемічний контроль, а рівень глікованого гемоглобіну HbA1C знижує на 0,8 – 1,8%. Імітуючи ефект ГПП – 1 препарат ексенатид використовується для лікування хворих на діабет типу 2 додатково до терапії метформіном, похідними сульфонілсечовини або їх комбінації. Побічними ефектами ексенатиду є нудота і гіпоглікемії.

В процесі реєстрації знаходиться ще один інкретиноміметик ліраглутид (Віктоза) компанія Ново Нордіск, Данія. Він є першим аналогом людського ГПП-1. Ліраглутид на

ТАБЛИЦЯ 1

МЕХАНІЗМИ ДІЇ ГЛЮКАГОНОПОДІБНОГО ПЕПТИДУ – 1.

| | |
|--------------------|---|
| Мозок | - Знижує відчуття голоду та потребу в енергії |
| Підшлункова залоза | - Глюкозо-опосередкована інсулінотропна дія; - Активує проліферацію і гальмує апоптоз β-клітин - Покращує глікемічний контроль, знижує рівень глікованого гемоглобіну HbA _{1c} - Гальмує секрецію глюкагону |
| Жирова тканина | - Знижує масу тіла у хворих на цукровий діабет типу 2, кількість вісцерального та підшкірного жиру - Має гіполіпідемічну дію (тригліцериди ↓, вільні жирні кислоти ↓) - Гальмує окислювальний стрес |
| Серце і судини | - Кардіо- та ангіопротекторна дія - Гальмує дисфункцію ендотеліальних клітин - Знижує розмір ураження при інфаркті міокарду - Знижує систолічний артеріальний тиск та серцево-судинні ризики |
| Печінка | - Гальмує розвиток стеатозу печінки |

ТАБЛИЦЯ 2

| ОСНОВНІ ІНКРЕТИН МОДУЛЯТОРИ | |
|--|--|
| Інкретин міметики (агоністи рецепторів ГПП – 1) | |
| Ексенатид (Баєта), Лілі, США Ліраглутид (Віктоза), Ново Нордск, Данія Таспоглутид, РОШЕ, Швейцарія | |
| Інкретин енхансери (ДПП – 4 інгібітори) | |
| Сітагліптин (Янувія), Мерк, Німеччина Вілдагліптин (Галвус), Новартіс | |

97% гомологічний до нативного гормону. При його створенні було проведено 2 заміни в порівнянні з нативним ГПП-1: в 34 позиції лізин замінений на аргінін і в 26 позиції жирно кислотний ланцюг ацильований до молекули лізину. Модифікована структура препарату дозволила значно збільшити період напівжиття в порівнянні з нативним гормоном і зробити можливим його однократний прийом. Зв'язування з альбуміном та його метаболічна стабільність обумовлюють пролонговану дію препарату. В своєму дослідженні D.V. Steensgaard і J.K. Thomsen показали, що своєю перевагою в дії порівняно з нативним ГПП-1 ліраглутид здобув завдяки ацильованому жирнокислотному ланцюгу.

Матеріали міжнародного багатоцентрового дослідження LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) які були оприлюднені у 2008 році на щорічній зустрічі учасників Американської діабетичної асоціації, (ADA) довели, що він значно покращує глікемічний контроль, знижує масу тіла. Ліраглутид, аналог людського ГПП – 1. В терапії хворих на цукровий діабет типу 2 він використовується в комбінації з похідними сульфонілсечовини, метформіном чи глітазоном. Препарат вводиться підшкірно один раз на добу.

Також заслуговує на увагу із інкретин-міметиків новий препарат даного класу – таспоглутид (Roshe, Швейцарія). На сьогоднішній день він знаходиться в III фазі клінічного дослідження.

Антагоністи ДПП-4 знижують розпад інкретинів шляхом блокування відповідного ферменту, що призводить до корекції порушеного у хворих на ЦД типу 2 «інкретинового ефекту» і мобілізації власних резервів організму для боротьби з гіперглікемією, внаслідок зростання в 2-3 раза концентрації ендогенних ГПП-1 і ГПП. Препарати даної групи получили назву енхансерів (підсилювачів) інкретинів. Вони підтримують стабільною масу

тіла, низьким ризиком розвитку гіпоглікемії і побічних реакцій з боку органів шлунково-кишкового тракту. Антагоністи ДПП-4 проявляють тривалий ефект на показники глікемії та на ряд функціональних характеристик β -клітин (Ahren B. Et al., 2003, 2004). Зниження рівня глюкози в крові відбувається при незміненому рівні інсуліномів і паралельно підвищеному рівні ГПП-1 і зниженому глюкагону. Із ДПП – 4 інгібіторів використовується препарат сітагліптин. Його ефективність в якості монотерапії була вивчена Scott R.S. et al. (2005) в 12-тижневому дослідженні, де взяли участь пацієнти з незадовільним контролем глікемії (Hb A_{1c} 7,8%). Автори відмітили зниження Hb A_{1c} на 0,77% в порівнянні з вихідним рівнем. Також недавно були опубліковані дані про вплив сітагліптина на β -клітини підшлункової залози. Дослідження на тваринах з моделюванням ЦД типу 2 показали, що препарат зберігає масу β -клітин. В клінічних дослідженнях на хворих із ЦД типу 2 було показано, що сітагліптин підвищує індекс НОМА-b і знижує відношення проінсулін/інсулін. Препарат використовується в дозі 100 – 200мг у вигляді таблеток двічі на добу. Через 24 тижні прийому глікований гемоглобін знижується на 0,79 – 0,94%.

ДПП – 4 інгібітор вілдагліптин використовується у дозі 50 – 100мг двічі на день у вигляді таблеток. Після прийому вілдагліптину протягом 4 тижнів глікемія натще знижується на 0,7ммоль/л, а постпрандіальна – 1,45ммоль/л. Порівняльна характеристика інкретин гормонів та інгібіторів ДПП – 4 наводиться в таблиці 3.

Інкретин- модулятори входять в клінічну практику і займають достойне місце в комплексній терапії цукрового діабету типу 2.

Аміноміметики. Амілін – гастроінтестинальний гормон. Він синтезується β -клітинами підшлункової залози, а також ендокринними клітинами шлунка та проксимальною ділянкою тонкого кишечника. Гормон-амілін уповільнює випорожнення шлунка, гальмує секрецію глюкагону. Однак, всебічна фізіологічна роль аміліну вивчена ще недостатньо.

У хворих на цукровий діабет типу 1 або типу 2 паралельно інсуліновій недостатності розвивається і недостатність аміліну. Амілін та інсулін мають взаємодоповнюючий вплив на регуляцію глюкози плазми. Через ядра гіпоталамусу амілін активує насичення і уповільнює опорожнення шлунка, знижує апетит. Він пригнічує спорожнення шлунку,

ТАБЛИЦЯ 3

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНДОГЕННОГО ГПП-1 ТА ІНГІБІТОРІВ ДПП – 4.

| Діабет типу 2 | Ендогенний ГПП – 1 | Інгібітори ДПП – 4 |
|--|------------------------------------|--------------------|
| Порушена інсуліносекреція | Глюкозозалежна інсулінотропна дія | так |
| Гіперглюкагонемія | Гальмує секрецію глюкагону | так |
| Зниження маси β-клітин | Підвищення синтезу про інсуліну | так |
| Активування апоптозу β-клітин | Гальмування апоптозу β-клітин | Можливий |
| Опорожнення шлунка отже бути пришвидшеним, уповільненим або нормальним | Уповільнення опорожнення шлунка | Мінімальне |
| Схильність до ожиріння | Зниження апетиту, втрата маси тіла | Не виражено Ні |

перетворення глікогену в глюкозу, а також знижує постпрандіальний рівень глюкози. Інсулін навпаки стимулює поступлення глюкози з кровообігу в м'язи та жирову тканину.

Прамлінтид є аналогом амліну і використовується для лікування хворих діабетом типу 1 та інсулінопотребуючих хворих з діабетом типу 2 у вигляді підшкірних ін'єкцій у поєднанні з інсуліном або похідними сульфонілсечовини чи метформіну. Доза прамлінтиду титрується з 60мкг до 120мкг. Пероральні препарати необхідно приймати за 1годину до або 2 години після ін'єкцій прамлінтида.

В США він використовується тільки в якості додаткової терапії з регулярним прийомом інсуліна або його аналогів швидкої дії.

Депагліфлозин – це потужний селективний інгібітор натрій-глюкозного транспортера в нирках людини. Депагліфлозин знижує рівень глюкози крові шляхом пригнічення реабсорбції глюкози в нирках та збільшення її екскреції з сечею. Біодоступність препарату складає понад 80%. Депагліфлозин знаходиться на 3-й фазі дослідження і є достатньо перспективним.

Отже інкретин-модулятори, похідні амліну, депагліфлозин є новітніми розробками в терапії цукрового діабету типу 2 і поступово входять в клінічну практику.

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Кобыляк Н.М.

Резюме. В данной статье описаны инновации в лечении сахарного диабета 2 типа с применением инкретин-модуляторов, агонистов амилина и депаглитфлозина.

RECENT ADVANCES IN THERAPY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

Bodnar P.N., Myhalchysyn G.P., Kobylyak N.M.

Резюме. Summary. In this article described new way of development in the therapy of diabetes mellitus type 2 – incretine-modulators, agonists of amylin and depagliflozin

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Эндокринология. Пособие. Авторы П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, Ю.І. Комісаренко, О.М. Приступок та інші. За редакцією проф. П.М. Боднар. – Вінниця: «Нова книга», 2010. – 460 с.
2. Williams Textbook of Endocrinology. Ed. by Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen. Saunders, 11 edition, 2008. – 1936p.