

УДК 61

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Сивцова А.А., Лебедев А.В., Грачева Н.Н., Дюбенкова Д.А.

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», Орел, e-mail: alina.sivtzoval9@gmail.com.

Аннотация. В статье предметом исследования являются инкретиномиметики. Целью исследования является изучение эффективности лечения сахарного диабета при помощи инкретиномиметиков. Рассмотрены история возникновения, механизм действия, побочные эффекты и противопоказания инкретиномиметиков. Выявлено, что инкретиномиметики являются одним из самых эффективных методов лечения сахарного диабета благодаря их способности снижать не только уровень глюкозы в крови, но и вес пациентов, а также малому количеству побочных эффектов.

Ключевые слова: Сахарный диабет, инкретиномиметики, глюкагоноподобный пептид-1, глюкозозависимый инсулиотропный пептид, функция, секреция.

THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF INCRETINOMIMETICS IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

Sivtsova A.A., Lebedev A.V., Gracheva N.N., Dubenkova D.A.

Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, e-mail: alina.sivtzoval9@gmail.com,

Annotation. In the article, the subject of research is incretinomimetics. The aim of the study is to study the effectiveness of the treatment of diabetes mellitus with the help of incretinomimetics. The history of occurrence, mechanism of action, side effects and contraindications of incretinomimetics are considered. It was revealed that incretinomimetics are one of the most effective methods of treating diabetes mellitus due to their ability to reduce not only blood glucose levels, but also the weight of patients, as well as a small number of side effects.

Keywords: Diabetes mellitus, incretinomimetics, glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic peptide, function, secretion.

Сахарный диабет – это хроническое эндокринное заболевание, связанное с нарушением обмена веществ, характеризующееся повышенным уровнем глюкозы в крови и развитием сопутствующих заболеваний, таких как: нефропатия, ретинопатия, макро- и микроангиопатия, энцефалопатия, ИБС, артериальная гипертония и др. В настоящее время число людей с сахарным диабетом возрастает. Согласно статистике, в 2022 году в России было зарегистрировано около 10,5 млн человек, страдающих данным заболеванием. По данным Росстата в 2021 году от сахарного диабета умерло 44,4 тыс человек, что составило 1,8 % смертей по всей стране. Считается, что пандемия COVID-19 привела к увеличению смертности от СД на 20 %. Многие пациенты с СД 2 типа замечают у себя прибавку в весе, что в дальнейшем приводит к ожирению. Такие препараты как тиазолидиндионы (TZD), сульфонилмочевина (SU), инсулин, меглитиниды приводят к еще большему увеличению массы тела. Современная терапия инкретиномиметиками удерживает вес на постоянном уровне либо приводит к его снижению, а также позволяет контролировать уровень сахара в

крови, препятствуя гипогликемии. С июля 2010 года инкретиномиметики стали применять в качестве монотерапии, придерживаясь определенной диеты и соблюдая физическую активность. [1]

Инкретины – это гормоны, вырабатываемые в кишечнике энтероэндокринными клетками в ответ на прием пищи, вызывающие усиление секреции инсулина. Эффекты инкретинов можно оценить путем перорального и парентерального введения глюкозы. Так, при пероральном введении глюкозы выделяется намного больше инсулина, чем при парентеральном. К инкретинам относят глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП), который вырабатывают К-клетки двенадцатиперстной и тощей кишки, и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), который вырабатывают L-клетки подвздошной кишки. Эти гормоны связываются с рецепторами β -клеток поджелудочной железы, тем самым стимулируя выделение ими инсулина.

Изучать инкретины начали еще в 1902 году. Тогда Bayliss и Starling заметили, что слизь кишечника содержит гормон, влияющий на внешнюю секрецию поджелудочной железы, и дали ему название «секретин». В 1906 году была опубликована статья Мооге «Лечение сахарного диабета при помощи экстракта слизистой двенадцатиперстной кишки». В ней он утверждал, что секретин влияет не только на внешнюю, но и на внутреннюю секрецию поджелудочной железы. Ученый использовал секретин для лечения больных, страдающих глюкозурией. Свое настоящее название инкретин получил в 1932 году, его предложил La Barre, когда обнаружил, что он способен вызывать гипогликемию. Одним из первых был открыт «желудочный ингибиторный полипептид», его выделили из дуоденальной слизи свиньи. Он подавлял секрецию соляной кислоты в желудке. После того, как была установлена глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, гормон переименовали в «глюкозозависимый инсулиноотропный пептид».

Инкретины выделяются спустя 10-15 минут после приема пищи, их выделение зависит от многих факторов, например: пищевые (всасывание белков, жиров и углеводов), гормональные, нейрогенные стимулы. Для того, чтобы инкретины выделились, необходимо соприкосновение БЖУ со слизистой кишечника. Установлено, что соматостатин, выделяемый D-клетками кишечника, угнетает выделение инкретинов, при ингибировании соматостатина в крови вырастает уровень ГПП-1. [2]

Благодаря тому, что ГПП-1, в отличие от ГИП, задерживает эвакуацию из желудка, тем самым снижая потребление пищи и уменьшая массу тела, его аналоги активно используют при лечении больных с СД 2 типа. Доказано, что ГПП-1 влияет не только на поджелудочную железу, но также и на сердце, желудок, печень, мозг, благодаря наличию в их тканях рецепторов, чувствительных к данному гормону. При действии ГПП-1 на β -клетки

поджелудочной железы происходит увеличение секреции инсулина. Стимулирование секреции инсулина происходит только тогда, когда уровень глюкозы в крови достигает значения, превышающего 4,5 ммоль/л. Чтобы запасы инсулина не истощались, ГПП-1 влияет на процессы его синтеза, постепенно увеличивая количество. При действии ГПП-1 на α -клетки поджелудочной железы снижается секреция глюкагона. Этот эффект тоже является глюкозозависимым.

При действии ГПП-1 на рецепторы в подвздошной кишке снижается моторика ЖКТ, пища не эвакуируется из желудка, глюкоза перестает всасываться. Тем самым снижается повышенный уровень гликемии, вызванный приемом пищи. Это происходит за счет активации афферентных и торможения эфферентных волокон блуждающего нерва.

После того, как в сердце были найдены рецепторы к ГПП-1, было проведено немало испытаний, в результате которых ученые выяснили, что данный гормон способен улучшать сердечную функцию, усиливая сердечный выброс, обладает кардиопротективным действием, а также вызывает вазодилатацию коронарных сосудов, что улучшает кровоснабжение сердца. Способность ГПП-1 воздействовать на ядра гипоталамуса позволяет влиять на центр насыщения, тем самым регулируя пищевое поведение человека. Потребление пищи становится более коротким по времени и меньшим по объему. В печени ГПП-1 подавляет глюконеогенез, а в мышцах и жировой ткани улучшает усвоение глюкозы.

Одной из важнейших функций ГПП-1 является способность тормозить апоптоз β -клеток поджелудочной железы путем снижения фрагментарности ДНК и увеличения жизнеспособности клеток. ГПП-1 стимулирует синтез новых клеток из стволовых клеток железы, тем самым приводя к увеличению их общей массы.

ГПП-1 относится к соединениям с коротким периодом полужизни – 60-90 секунд, инактивируется дипептилпептидозой-4 (ДПП-4), затем выводится через почки. Для него характерен двухфазный тип секреции. Спустя 15-30 минут после еды наступает первая фаза, вторая – через 30-60 минут. Такой тип секреции совпадает с секрецией инсулина поджелудочной железой. Из-за того, что ГПП-1 быстро разрушается ДПП-4, были выведены синтетические аналоги, которые устойчивы к действию данного фермента. К таким препаратам относятся, например, эксенатид и лираглутид.

Эксенатид приводит к усилению глюкозозависимой секреции инсулина клетками поджелудочной железы. Усиливается как первая, так и вторая фаза секреции. По мере снижения уровня глюкозы в крови действие препарата ослабевает, а в дальнейшем прекращается, что позволяет избегать резкой гипогликемии. Также препарат влияет на секрецию глюкагона, подавляя ее при гипергликемии. Секреция глюкагона во время гипогликемии остается неизменной. При приеме эксенатида снижается лишний вес. Это

происходит как при помощи упомянутого выше механизма, так и благодаря побочным эффектам препарата, таким как тошнота, рвота и др. диспептические расстройства. Так как лишний вес влияет на состояние сердечно-сосудистой системы, вызывая атеросклероз, повышение давления и т.д, заинтересованность в данном сахароснижающем препарате, который также влияет и на массу тела, увеличивается. При совместном приеме с препаратами, которые быстро всасываются в ЖКТ, следует учитывать то, что эксенатид задерживает пищу в желудке, что может повлиять на их всасывание, поэтому прием таких препаратов должен производиться в разное время с эксенатидом. Доказано, что прием метморфина, препаратов сульфонилмочевины вместе с эксенатидом приводит к повышению эффективности лечения.

Одним из важных аспектов при приеме эксенатида является то, что самоконтроль пациента за уровнем сахара в крови не нужен, доза подбирается индивидуально для каждого пациента.

Лираглутид (Виктоза) является первым аналогом ГПП-1. Связываясь с его рецепторами в организме человека, он стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина в клетках поджелудочной железы. При этом секреция глюкагона замедляется. Как и при приеме эксенатида, применяя Лираглутид, происходит снижение массы тела за счет уменьшения чувства голода и сокращение расхода энергии. Вводят препарат всего один раз в сутки подкожно в область бедра, в плечо или в живот. Самым частым побочным эффектом является тошнота, которая появляется в начале лечения и не доставляет сильного дискомфорта пациентам. Чтобы предупредить появление тошноты необходимо соблюдать режим дозирования, увеличивая дозу постепенно.

При сравнении результатов лечения установлено, что лираглутид по эффективности превосходит эксенатид. При приеме лираглутида уровень гликозилированного гемоглобина снижается на 1,12%, тогда как при приеме эксенатида всего на 0,7 %. [3]

К инкретиномиметикам относятся также ингибиторы дипептидилпептидазы (иДПП-4), которая разрушает ГПП-1. В России к ним относятся ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, гозоглиптин. В 2019 году был открыт новый препарат эвоглиптин. Выпускаются данные препараты в таблетках, принимают их 1-2 раза в сутки. Действие наступает через 5 минут после приема. На данный момент иДПП-4 являются препаратами второго выбора, их назначают чаще всего в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Однако, если у пациента наблюдаются противопоказания или непереносимость основных препаратов, иДПП-4 могут стать препаратами монотерапии.

Механизм действия иДПП-4 основан на избирательном конкурентном ингибировании фермента дипептидилпептидазы-4, которое приводит к 2-3 кратному увеличению

концентрации ГПП-1 и ГИП, уменьшению концентрации глюкагона и улучшению функции β -клеток поджелудочной железы. [4]

Достоинством данных препаратов является возможность назначения пациентам с почечной недостаточностью. Также и ДПП-4 хорошо переносятся, безопасны для сердечно-сосудистой системы, их прием не приводит к гипогликемии, что делает их препаратами выбора для лечения пожилых людей, в отличие от производных сульфонилмочевины. От препаратов сульфонилмочевины отличаются еще тем, что вес не увеличивается, корректировка дозы не требуется, гипогликемический эффект сохраняется достаточно долго. К преимуществам данных препаратов можно отнести их пероральный прием и ценовую доступность. [5]

Таким образом, инкретиномиметики являются стимуляторами секреции инсулина при приеме пищи. Также они ускоряют пролиферацию и дифференцировку β -клеток поджелудочной железы, в то же время угнетая их апоптоз. Эффект ГПП-1 заключается в том, что он задерживает пищу в желудке, что замедляет всасывание питательных веществ, препятствуя повышению уровня глюкозы в крови. Влияя на гипоталамус, ГПП-1 вызывает более быстрое наступление насыщения, уменьшает чувство голода и снижает избыточную массу тела. Благодаря появлению инкретиномиметиков эффекты ГПП-1 стали более длительными, так как гормон в данном препарате защищен от действия фермента ДПП-4. В настоящее время инкретиномиметики становятся препаратами выбора при лечении сахарного диабета, так как оказывают положительное действие на снижение уровня глюкозы в крови, а также снижают излишний вес. При этом побочных эффектов практически не наблюдается.

Список литературы

1. Шарафова М.У., Сагдиева Ш.С., Юсуфи С.Д. Сахарный диабет: современное состояние вопроса (часть1) // Вестник Авиценны. 2019. №3. С. 502-512.
2. Сухарева О.Ю., Шмушкович И.А., Шестакова Е.А., Шестакова М.В. Система инкретинов при сахарном диабете 2-го типа: сердечно-сосудистые эффекты // Проблемы эндокринологии. 2012. №58(6). С. 33–42.
3. Meier J.J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus // Nat. Rev. Endocrinol. 2012. V. 8(12). P. 728-742.
4. Демидова Т.Ю., Дроздова И.Н. Эффективность и безопасность использования ингибитора ДПП-4 саксаглиптина в лечении сахарного диабета 2 типа // Терапия. 2015. №4. С. 12–23.

5. Мисникова И.В. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // РМЖ. 2016. №1. С. 51–52.