

М.Д. Тронько, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, д.м.н., професор, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Ексенатид: одночасне зниження рівня глікемії і зменшення ваги у хворих на цукровий діабет 2 типу

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу – це порушення вуглеводного обміну гетерогенного характеру, зумовлене комбінацією генетичних і зовнішніх несприятливих факторів, які призводять до хронічної гіперглікемії. Загальноприйнято вважати, що в основі захворювання лежать два дефекти: низька чутливість тканин до інсуліну (інсулінорезистентність) і секреторний дефект β-клітин. Переважну роль у розвитку інсулінорезистентності відіграє ожиріння, яке в дебюті або під час установлення діагнозу спостерігається майже в усіх хворих на ЦД 2 типу.

Інсулінорезистентність – часте явище при ЦД 2 типу, проте сама по собі низька чутливість периферичних тканин до інсуліну не може викликати захворювання. Ця точка зору підтверджується тим, що 75-85% огрядних людей з інсулінорезистентністю не страждають діабетом і що зменшення ваги у пацієнтів із ЦД 2 типу може повністю відновити чутливість до інсуліну, але не може ліквідувати дисфункцію β-клітин.

Основним чинником, який визначає дисфункцію β-клітин острівкового апарату підшлункової залози, є зниження або випадання ранньої (пікової) секреції інсуліну.

Ранній (I фаза) пік секреції інсуліну відбувається протягом перших 10 хв після введення глюкози, потім слідує прогресуюча друга фаза секреції. Перший пік секреції інсуліну обмежує підвищення постпрандіальної глікемії, у першу чергу негайно пригнічуючи печінкову продукцію глюкози, а також підвищує експресію глюкозних транспортерів (GLUT4) у міоцитах й адипоцитах, сприяючи утилізації глюкози.

У хворих на ЦД 2 типу біфазна секреція інсуліну порушена, рання фаза пригнічена або відсутня. Передбачається, що деякі антидіабетичні препарати захищають β-клітини і зменшують темпи зменшення їх функції. Профіль секреції інсуліну змінюється на ранніх стадіях ЦД 2 типу. Що може лежати в основі такого раннього порушення секреції інсуліну, яке спостерігається вже під час періоду порушення толерантності до глюкози (ПТГ)?

У наш час не викликає сумнівів той факт, що ендокринне регулювання функції острівця підтримує двофазну секрецію інсуліну. Доведено, що після внутрішнього приймання глюкози спостерігається більш виражене збільшення секреції інсуліну порівняно з тим, яке спостерігається після внутрішньовенної інфузії глюкози. Це так званий інкретиновий ефект, який свідчить про велике значення сигналів шлунково-кишкового тракту в гормональній регуляції гомеостазу глюкози.

У пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігається майже повна втрата інкретинового ефекту. Ймовірно, що недостатня функція інкретинів відіграє істотну роль у патогенезі ЦД 2 типу.

Інкретини відносяться до сімейства гормонів, що стимулюють секрецію інсуліну у відповідь на вживання їжі. Близько 60% постпрандіальної секреції інсуліну в здорових людей зумовлено саме ефектом інкретинів, який значно знижений у хворих на ЦД 2 типу і з ПТГ. Найпотужнішим інсулінотропним гормоном, який виробляється в кінцевому сегменті тонкого кишечника, є глюкагоноподібний поліпептид-1 (ГПП-1). Відомо, що у здорових людей ГПП-1 є одним із сильних стимуляторів секреції інсуліну. При ЦД 2 типу порушений інкретиновий ефект є одним з патологічних механізмів, які призводять до неадекватної секреції інсуліну.

Під час проведення тестів з пероральним і внутрішньовенним навантаженням глюкозою у пацієнтів із ЦД 2 типу ефект інкретинів повністю був відсутнім або значно зниженим.

Тому зрозуміло, що недостатня функція інкретинів відіграє істотну роль у патогенезі ЦД 2 типу. Механізми, що лежать в основі зниження інкретинового ефекту при ЦД 2 типу, різні. Теоретично інкретиновий дефект може статися через порушення секреції, прискорений метаболізм гормонів або зниження чутливості до них.

Фізіологічні ефекти ГПП-1 поширюються на всі добре відомі патологічні порушення при ЦД 2 типу, а саме на дисфункцію β-клітин, знижений ефект інкретинів, гіперсекрецію глюкагону, прискорене спороження шлунка, підвищений апетит і надлишкову масу тіла, прогресивне зниження β-клітинної маси. Дія ГПП-1 суворо глюкозозалежна. ГПП-1 має короткий період напівжиття, який триває близько 60-90 с. Під впливом дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) відбувається швидка інактивація ГПП-1 з утворенням неактивних метаболітів. Останнім часом у ГПП-1 виявлено яскраво виражений кардіопротективний ефект.

Незважаючи на численні публікації з ведення пацієнтів з ЦД 2 типу, для лікарів-практиків часто залишається нез'ясованим підхід до лікування, якого потрібно дотримуватися. Вибір конкретного цукрознижувального препарату визначається його впливом на глікемію й іншими ефектами. Крім гіпоглікемічного ефекту важливо враховувати вплив лікарського засобу на серцево-судинні фактори ризику: артеріальну гіпертензію, дисліпідемію. Також необхідно оцінити вплив препарату на масу тіла, інсулінорезистентність, секреторну здатність інсулярного апарату хворих на ЦД 2 типу.

Зважаючи на появу нових класів цукрознижувальних препаратів, варто більш докладно розглянути механізм дії тих, які найбільш активно обговорюються у медичній літературі, зокрема в діабетології. У наш час нові терапевтичні підходи у лікуванні ЦД 2 типу пов'язують з модуляцією активності й рівня ГПП-1 за допомогою аналогів або міметиків ГПП-1.

Ексенатид (Баєта) – агоніст ГПП-1, синтетична форма гормону ексендину-4 – найбільш вивчений препарат цієї групи. Ексенатид-4-пептид виділено із слинних залоз ящірки *Gila monster*, що має 53% гомологію з людським ГПП-1. На відміну від ГПП-1 препарат стійкий до ДПП-4 через особливості амінокислотної послідовності (у 2 позиції гліцин, а в ГПП-1 – аланін).

Ефекти Баєти не залежать від тривалості й тяжкості ЦД. Підшкірне введення препарату супроводжується досягненням метаболічного контролю і збільшенням чутливості до інсуліну, зменшенням апетиту та маси тіла, зниженням рівня глюкагону і вільних жирних кислот у крові.

У рамках відкритих досліджень відзначено статистично достовірне поліпшення показників ліпідного спектра крові, що

полягає у зниженні рівнів тригліцеридів, загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і підвищенні рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Так, після 82 тижнів терапії ексенатидом зміни перерахованих показників становили -38,6 мг/дл; -2,4 мг/дл; -1,6 мг/дл і +4,6 мг/дл (порівняно з початковими 243,1 мг/дл; 188,2 мг/дл; 116,7 мг/дл і 38,6 мг/дл) відповідно, причому зміни рівнів холестерину ЛПВЩ і тригліцеридів були статистично значущими. У пацієнтів, які отримували лікування ексенатидом протягом 3,5 років (n=151), рівень тригліцеридів у сироватці крові знизився на 12% (p=0,0003), загального холестерину – на 5% (p=0,0007), холестерину ЛПНЩ – на 6% (p<0,0001), а вміст холестерину ЛПВЩ збільшився на 24% (p<0,0001). Таким чином, лікування Баєтою протягом 3,5 року супроводжувалося поліпшенням ліпідного профілю.

У тривалих (52-182 тиж) дослідженнях застосування ексенатиду у пацієнтів із ЦД 2 типу відзначено сприятливий вплив препарату на показники систолічного й діастолічного артеріального тиску. Так, у порівняльному дослідженні застосування ексенатиду і двофазного інсуліну аспарт протягом 52 тиж відзначено статистично достовірне зниження показників систолічного (у середньому -5±15 мм рт. ст., p<0,001) і діастолічного (у середньому -2±10 мм рт. ст., p=0,03) артеріального тиску у хворих, які отримували терапію ексенатидом. Під час ретроспективного аналізу результатів застосування ексенатиду у пацієнтів із ЦД 2 типу й ожирінням також виявлено суттєве зниження показників систолічного артеріального тиску на 9,2±3,3 мм рт. ст. (p=0,02).

Отже, індивідуальний підбір найбільш відповідного терапевтичного засобу вимагає враховувати як глікемічний, так і неглікемічний ефекти лікарського препарату.

Баєта у клінічних дослідженнях продемонструвала такі ефекти, пов'язані зі зниженням глікемії:

- зниження HbA_{1c};
- відсутність ризику гіпоглікемії (крім комбінованого застосування з похідними сульфонілсечовини);
- зменшення секреторної здатності β-клітин.

Поряд з цим Баєта продемонструвала і неглікемічні ефекти, досягнення яких вкрай важливо для адекватної терапії ЦД 2 типу:

- зменшення маси тіла, що доведено численними клінічними дослідженнями;
- зменшення впливу серцево-судинних факторів ризику (за даними результатів дослідження відзначено статистично достовірне поліпшення показників ліпідного спектра крові, що полягає у зниженні рівнів тригліцеридів, загального холестерину і холестерину ЛПНЩ і підвищенні рівня холестерину ЛПВЩ).

Логічно припустити, що за рахунок впливу на масу тіла терапія ексенатидом може сприяти зниженню інсулінорезистентності у пацієнтів з ЦД 2 типу. Крім того, зменшення маси тіла асоціюється зі зниженням



М.Д. Тронько

ризиків виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на ЦД 2 типу.

Той факт, що ГПП-1 протягом декількох хвилин інактивується в організмі під дією ДПП-4, спонукав учених займатися розробкою інгібіторів цього ферменту, які дозволяють використовувати потенціал ендogenous ГПП-1. ДПП-4 присутня на поверхні клітин більшості тканин організму. ДПП-4 також експресується на Т-лімфоцитах. Розчинна циркулююча форма ДПП-4 виявляється у крові, лікворі, сечі, слині та синовіальній рідині. У результаті такого субстратного плеотропізму ДПП-4 бере участь у різноманітних клітинних реакціях, включаючи імунну, запальну, судинну, нейрональну і ендокринну відповідь.

Таким чином, дія інгібіторів ДПП-4 відрізняється від механізму дії міметика інкретину (ексенатиду). Тоді як міметик інкретину впливає тільки на рецептори до ГПП-1 у різних органах і тканинах, інгібітори ДПП-4 можуть втручатися у біохімічні процеси в організмі, до яких залучені різноманітні субстрати, перераховані вище.

Треба відзначити, що Баєта відтворює тільки ефекти ГПП-1, тоді як інгібітори ДПП-4 підвищують концентрацію як ендogenous ГПП-1, так і ендogenous глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (ГІП) у пацієнтів із ЦД 2 типу. Концентрація останнього, як показали дослідження у хворих на ЦД, залишається у межах норми, проте знижується його вплив на секреторну функцію β-клітин. Підвищення рівня ГІП теоретично може володіти і деякими несприятливими ефектами при ЦД 2 типу. Зокрема, на тваринних моделях показано, що гіперпродукція ГІП призводить до розвитку ожиріння, а пригнічення ефектів ГІП попереджує збільшення маси тіла або дає можливість зменшити її.

За умови призначення Баєти вдається домогтися більш вираженої активації рецепторів до ГПП-1, ніж у фізіологічних умовах, у зв'язку з цим препарат володіє додатковою фармакологічною дією. Це приводить до значного зменшення маси тіла, що вкрай важливо для успішної терапії пацієнтів з ЦД 2 типу. Інгібітори ДПП-4 запобігають інактивації ендogenous ГПП-1 і ГІП, у зв'язку з чим відбувається підвищення концентрації тільки активного ГПП-1, а концентрація загального ГПП-1 залишається без змін.

Таким чином, завдяки фундаментальному і клінічному дослідженням останнього десятиліття розвинувся новий напрям у лікуванні ЦД 2 типу, який ґрунтується на використанні інкретинового ефекту. Широке і правильне розуміння регуляції гомеостазу глюкози сприяло створенню нових фармакологічних препаратів, які поліпшують якість життя хворих на ЦД. Уперше стимуляція секреції інсуліну під впливом Баєти не супроводжується гіпоглікемією і викликає зменшення маси тіла. Ефекти на тваринних моделях свідчать про можливе гальмування апоптозу β-клітин підшлункової залози, посилення їх регенерації й неогенезу. Результати цих експериментів дають надію, що при ЦД 2 типу нарешті вдасться зупинити прогресуюче зниження функціональної активності β-клітин і зменшення їх кількості.