

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1: ОТ НАУЧНЫХ ИННОВАЦИЙ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Аметов А. С., Камынина Л. Л.

Новым, прекрасно зарекомендовавшим себя в клинической практике классом сахароснижающих препаратов, действие которых основано на инкретиновом эффекте, опосредованном влиянием на β -клетки поджелудочной железы, и на снижении секреции глюкагона α -клетками, являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), или инкретиномиметики. Инкретиномиметики имитируют структуру нативного ГПП-1 человека, который в норме инактивируется под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП) уже через 2–4 мин после синтеза. Искусственная модификация структуры нативного ГПП-1 затрудняет присоединение фермента ДПП-4, что в значительной мере пролонгирует время активного действия инкретиномиметика и позволяет вводить препараты ежедневно (1 или 2 раза) или даже 1 раз в неделю. Наиболее изученными и зарегистрированными в России представителями инкретиномиметиков являются эксенатид и лираглутид (рис. 1.1). Используется подкожный способ введения инкретиномиметиков. Инкретиномиметики вводятся в строго фиксированной дозе, составляющей для эксенатида 5 или 10 мкг, лираглутида — 0,6, 1,2 и 1,8 мкг. Это исключает необходимость подбора и тщательной титрации дозы, неизбежно возникающую при использовании инсулинотерапии.

Агонисты рецепторов ГПП-1 реализуют инкретиновый эффект посредством воздействия на рецепторы ГПП-1 (рис. 1.2, см. цветную вклейку) и имитируют действие нативного ГПП-1 (рис. 1.3, см. цветную вклейку). В соответствии с этим фармакологический эффект агонистов ГПП-1 превышает физиологический, реализующийся при ингибировании фермента ДПП-4 глиптинами. Сходство и различие между двумя типами инкретинов представлено в табл. 1.1.

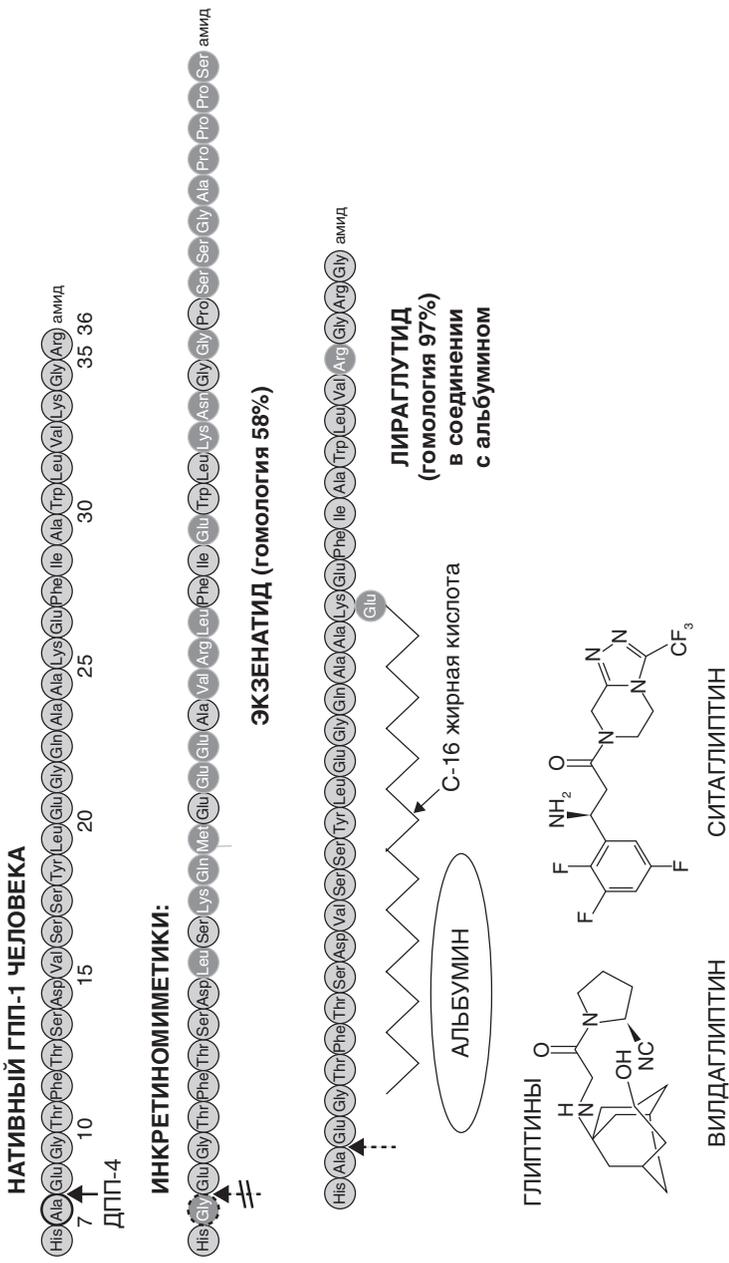


Рис. 11. Структура нативного глюкагоноподобного пептида-1 человека и наиболее изученных инкретиномиметиков и ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Адаптировано согласно J. Drucker и M.A. Nauck [1]

Таблица 1.1

Различие основных классов инкретиновых препаратов

Параметр	Агонисты рецепторов ГПП-1	Ингибиторы ДПП-4
Механизм действия	1. Инкретиновый эффект (β -клетки) 2. Устранение гиперглюкагонемии (α -клетки)	
	Активация рецепторов к ГПП-1	Ингибирование фермента ДПП-4, инактивирующего ГПП-1
Способ введения	Парентеральный (подкожно)	Пероральный
Уровень ГПП-1	Физиологический	Супрафизиологический
Снижение аппетита	Центральный механизм	Замедление опорожнения желудка
Влияние на массу тела	↓ Снижение или нейтральное	↓↓↓ Снижение
Химическое строение	Длинная полипептидная цепь	Низкомолекулярные гетероциклические соединения

Агонисты рецепторов к ГПП-1 используются в клинической практике с 2007 г., когда Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* — FDA) был зарегистрирован первый представитель класса — инкретиномиметик эксенатид. В 2010 г. проведена регистрация второго представителя этого класса — аналога человеческого ГПП-1 лираглутида. Разработаны препараты для ежедневного и еженедельного введения. Линейка агонистов рецепторов к ГПП-1 последовательно расширяется (табл. 1.2). Агонисты ГПП-1 являются производными нативного ГПП-1 или эксентина-4. В зависимости от фармакокинетического профиля различают короткодействующие (эксенатид, 2 раза в день, ликсисенатид) и длительно действующие (лираглутид, эксенатид ЛАР) препараты.

Таблица 1.2

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Международное непатентованное название	Препарат, фирма-изготовитель
Эксенатид	Byetta®, Eli Lilly and Company, AstraZeneca
Лираглутид	Victoza®, Novo Nordisk
Ликсисенатид	Lyxumia®, Sanofi-Aventis
Эксенатид ЛАР	Bydureon®, Eli Lilly and Company, AstraZeneca
Албиглутид	Tanzeum®, GlaxoSmithKline
Дулаглутид	Trulicity®, Eli Lilly and Company
Таспоглутид	Hoffmann-La Roche, IPSEN
Семаглутид	Novo Nordisk

Положительный опыт использования инкретинов, в частности агонистов рецепторов ГПП-1, отражен в новых редакциях гайдлайнов всех ведущих диабетических ассоциаций. Так, в Обновленных алгоритмах Американской ассоциации клинических эндокринологов (2013) впервые законодательно была утверждена инкретиновая петля, предполагающая в качестве первого шага интенсификации прандиального контроля у пациентов, получающих базальный инсулин, назначение инкретинов, что позволяет отложить использование базис-болюсной инсулинотерапии (рис. 1.4). Кроме того, использование инкретиновой терапии способствует достижению большей приверженности лечению и удовлетворенности пациента проводимой терапией, так как использование фиксированной дозы не требует коррекции при изменении гликемической нагрузки пищи и квоты углеводов [4].



Рис. 1.4. Инкретиновая петля в алгоритме Американской ассоциации клинических эндокринологов (2013). Адаптировано согласно A.J. Garber et al. [4]

Место агонистов рецепторов ГПП-1 в индивидуализированной терапии СД 2-го типа определяется:

- необходимостью значительного снижения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) для достижения цели;
- нежелательностью гипогликемии;
- необходимостью снижения массы тела;
- необходимостью контроля постпрандиальной гликемии.

В настоящее время комбинация агонистов ГПП-1 и базального инсулина рассматривается в качестве оптимального решения проблемы достижения метаболической трайфекты — улучшение гликемического контроля, минимизация риска гипогликемий, отсутствие набора массы тела. Так, в метаанализе С. Eng и соавт. [5], оценивших эффективность данной комбинации в 15 рандомизированных клинических исследованиях с участием 4348 пациентов в сравнении с другими активными препаратами, показано дополнительное снижение уровня HbA_{1c} на $-0,44\%$ ($-0,60$; $-0,29\%$), двукратное увеличение числа пациентов, достигших целевого значения HbA_{1c} $\leq 7,0\%$ [относительный риск RR=1,92 (1,43; 2,56)], отсутствие увеличения частоты развития гипогликемий [RR=0,99 (0,76; 1,29)] и снижение массы тела на $-3,22$ кг ($-4,9$; $-1,54$ кг). Данные различия становятся еще более выраженными при сравнении с болюсным режимом введения базального инсулина. Так, при сопоставимом снижении уровня HbA_{1c} на $-0,10\%$ ($-0,17$; $-0,02\%$) отмечено также снижение развития гипогликемий [RR=0,67 (0,56–0,80)] и снижение массы тела на $-5,66$ кг ($-9,80$; $-1,51$ кг).

Действие агонистов ГПП-1 характеризуется как плеiotропное, оказывающее влияние на гликемические и негликемические эффекты. Так, с учетом выраженного снижения массы тела на фоне приема инкретиномиметиков рассматривается их использование у пациентов с ожирением даже при отсутствии нарушения углеводного обмена. В настоящее время придается значение кардиопротективным эффектам агонистов рецепторов к ГПП-1. Биологической активностью (активация рецепторов ГПП-1) обладают ГПП (7–37) и ГПП-1 (7–36) NH₂. Рецептор к ГПП-1, экспрессируемый в поджелудочной железе, головном мозге и в других органах, является G-протеин-связанным рецептором.

МЕХАНИЗМЫ УЛУЧШЕНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТЕРАПИЕЙ ИНКРЕТИНАМИ

Инсулинотропная активность инкретиномиметиков способствует улучшению гликемического контроля при СД 2-го типа посредством