

Н.И. Волкова*, **М.И. Антоненко**ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней № 3,
г. Ростов-на-Дону

ТАБЛЕТИРОВАННАЯ САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Резюме

В статье рассмотрены основные этапы создания таблетированных сахароснижающих средств. Представлены современные данные по использованию нового класса препаратов-ингибиторов ДПП-4. Обозначены перспективы совершенствования сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: диабет, сахароснижающая терапия, история.

Abstract

In this review there are discussed main steps in oral antidiabetic drugs development. There are presented modern data that concern DPP-4 inhibitors. New advanced perspectives of antidiabetic drugs are also marked.

Key words: diabetes, hypoglycemic therapy, history.

ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4 типа, СД — сахарный диабет, ГИП — глюкозозависимый инсулиотропный полипептид, ГПП — глюкагоноподобный пептид.

Создание сахароснижающих препаратов представляет собой не только отдельную главу во всей истории изучения СД, но и является, пожалуй, одной из самых захватывающих и интересных страниц истории медицины, полной как торжественных триумфов, так и сокрушительных неудач. На примере создания сахароснижающих препаратов можно отчётливо увидеть, как трансформируется сам процесс научных медицинских открытий. Изначально они были связаны с именами отдельных выдающихся мыслителей, учёных, врачей, внёсших огромный вклад в формирование фундаментальных знаний. Сегодня им на смену пришли команды специалистов: фармацевтов, клиницистов, биологов, эпидемиологов и др. Благодаря им фундаментальные знания трансформируются в гениальные открытия, которые находят клиническое применение.

Эволюция традиций

Начиная с античного периода, в медицине в качестве антидиабетических средств использовали галеновые вещества растительного и животного происхождения, обладающие гипогликемическими свойствами (экстракты из стеблей и листьев тутового дерева, черники, семян лютиков, тмина, лимонных корок, хмеля, капусты и т.д.) [4]. До 20-х гг. прошлого столетия весь арсенал средств, с помощью которых врачи пытались продлить жизнь больных СД, был пред-

ставлен голоданием, неполноценным питанием, использованием щелочей и алкоголя. Логика научных исследований и клинических наблюдений закономерно привела к одному из самых выдающихся завоеваний медицины, значение которого и на настоящий момент трудно переоценить, — это открытие инсулина. Практически параллельно (в 1926 г.), когда были предприняты попытки клинического изучения препаратов из группы бигуанидов, началась эра таблетированных сахароснижающих средств [4]. В отличие от инсулиновой эры, она имела синусоидный характер со свойственными «взлётами и забвениями». Это относится как к основным классам сахароснижающих препаратов (бигуаниды и сульфонилмочевина), так и к появляющимся позже тиазолидиндионам, ингибиторам альфа-глюкозидаз.

ЭРА ИНКРЕТИНОВ

Несмотря на разнообразие препаратов для лечения диабета, ни один из них не удовлетворял основным требованиям, а именно: длительный и постоянный контроль уровня гликемии без прибавки массы тела, минимальный риск развития гипогликемий, отсутствие негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, почки и, конечно же, сохранение секреторной функции бета-клеток. Это привело к поиску новых механизмов регуляции гомеостаза глюкозы и послужило открытию инкретинов — гормонов

*Контакты. E-mail: n_i_volkova@mail.ru. Телефон: (863) 219-80-30

желудочно-кишечного тракта, вырабатывающихся в ответ на приём пищи и вызывающих стимуляцию секреции инсулина.

Итак, речь пойдёт о препаратах инкретинов. В истории их изучения можно выделить следующие ключевые моменты:

- в 1902 г. W. Bayliss и E. Starling показали, что кишечный секрет содержит вещество, в последующем названное «секретином», которое стимулирует экзокринную секрецию поджелудочной железы [6];
- в 1906 г. В. Moore сделал предположение о том, что «секретин» воздействует не только на экзокринную, но и на эндокринную часть поджелудочной железы [16];
- в 1932 г. J. La Varre выделил из секрета верхнего отдела кишечника вещество, способное вызывать гипогликемию, которое назвал «инкретином» [14];
- в 1960-х гг., спустя 30 лет после первого описания, был открыт «инкретиновый эффект», который заключался в следующем: секреция инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозой в 1,5–2 раза превышала таковую в ответ на внутривенную инфузию глюкозы при одинаковом уровне гликемии. Это привело к мысли, что вещества, секретирующиеся в кишечнике, могут быть вовлечены в постпрандиальную регуляцию секреции инсулина [15];
- 1966 г. — открытие класса сериновых протеаз, в частности ДПП-4 [2];
- в 1973 г. J.C. Brown и J. Durrge открыли ГИП, первый гормон с инкретиновой активностью, выделенный из экстракта кишечного секрета свиньи [9]. Пептид ингибировал секрецию соляной кислоты желудка, местом его синтеза являлись К-клетки слизистой двенадцатиперстной и тощей кишок;
- в 1983 г. Bell и соавт. из гена проглюкагона клонировали последовательность двух глюкагоноподобных пептидов, которые впоследствии были названы ГПП-1 и ГПП-2 [7].

В дальнейшем были описаны основные характеристики пептидов: высвобождение ГПП-1 и ГИП происходило сразу же вслед за приёмом пищи (через 10–15 минут) механического контакта нутриентов со слизистой кишечника достаточно для высвобождения инкретиновых гормонов из К- и L-клеток, что приводит к быстрому подъёму уровня инсулина в крови. ГПП-1 разрушался в течение 2 минут, ГИП — в течение 6 минут, под действием фермента ДПП-4, присутствующего на поверхности эндотелиальных клеток капилляров слизистой кишечника.

ПРОДОЛЖЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

Благодаря исследовательским работам последующих лет были открыты другие, не менее важные биологические эффекты ГПП-1: ингибирование секреции глюкагона, задержка эвакуации желудочного содержимого, усиление пролиферации и устойчивости к апоптозу бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы [13] (рис. 1). Стало также известно, что рецепторы к ГПП-1 экспрессируются не только в желудочно-кишечном тракте, эндокринной части поджелудочной железы, но и в ткани почек, лёгких, мозга, сердца. В исследованиях на животных описаны другие благоприятные эффекты ГПП-1 на метаболизм, а именно: защита миокардиальных клеток от ишемического повреждения, увеличение натрийуреза, активация эндотелий-зависимого расслабления артерий и т.д. [17].

Принимая во внимание, что ГПП-1 обладал более выраженным влиянием на секрецию инсулина по сравнению с ГИП, предпочтение было отдано созданию препаратов, пролонгирующих и имитирующих действие именно ГПП-1. В результате были созданы две группы препаратов: 1) аналоги ГПП-1, 2) ингибиторы ДПП-4.

Возвращаясь к эволюции сахароснижающих средств, безусловно, пьедестал почёта на сегодняшний день занимают препараты инкретинов. Без преувеличения можно сказать, что с их клиническим внедрением началась новая эра в диабетологии. Что немаловажно, открылись и новые горизонты изучения и применения данных препаратов.



Рисунок 1. Составляющие гипогликемического действия инкретинов

НОВЫЕ ГРАНИ ВОЗМОЖНОГО

Согласно последним отечественным рекомендациям по ведению СД 2 типа, препараты инкретинов могут использоваться в качестве первой линии лечения [4]. Кроме того, это отличная альтернатива в случае непереносимости метформина [10].

Доказана безопасность и эффективность комбинированной терапии ингибиторами ДПП-4 и инсулином у пациентов с СД 2 типа [12]. Более того, интересен тот факт, что на фоне лечения улучшается не только гликемический контроль, но и значительно снижается частота гипогликемий [5], что само по себе является отдельной актуальной проблемой, касающейся всех видов сахароснижающей терапии.

Стоит отметить, что раньше основное внимание клиницистов, фармакологов было сосредоточено на гипергликемии. На настоящий момент всё больше и больше внимания уделяется «обратной стороне» сахароснижающих препаратов — гипогликемии. С этих позиций одним из интересных и перспективных направлений является использование препаратов инкретинов при СД 1 типа. Как известно, ингибиторы ДПП-4 подавляют секрецию глюкагона при гипергликемии, но усиливают его контррегуляцию во время гипогликемии у пациентов с СД 2 типа [8]. Точкой приложения ДПП-4 при СД 1 типа также может быть влияние на альфа-клетки с увеличением уровня глюкагона в период гипергликемии и отсутствием его снижения во время гипогликемии. В ходе моноцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого перекрёстного исследования с участием 28 пациентов с СД 1 типа (уровень гликированного гемоглобина 7,5%) [8] было выяснено, что добавление ДПП-4 к инсулинотерапии при СД 1 типа снижает уровень гликированного гемоглобина без увеличения частоты событий гипогликемии и, несмотря на ингибирование секреции глюкагона в период гипергликемии, не влияет на контррегуляторную активность глюкагона в период гипогликемии у пациентов с СД 1 типа.

Класс инкретинов потенциально может представлять совершенно новый подход к лечению СД 1 типа, сосредоточенного на защите и сохранении бета-клеток [8].

Подытоживая вышесказанное, можно утверждать, что несмотря на то, что большинство перечисленных позиций в отношении СД 1 типа ещё требует проведения крупных проспективных, рандомизированных, контролируемых исследований, инкретины уже уверенно заняли свою нишу в лечении СД 2 типа.

Современное лечение диабета значительно более эффективно из всех когда-либо существовавших. Совсем недавно казалось, что открыты и внедрены в

клиническое применение препараты, влияющие на основные звенья метаболизма глюкозы. Однако нам только предстоит узнать об антагонистах рецепторов глюкагона, активаторах глюкокиназы, ингибиторах глюконеогенеза и гликогенолиза, активаторах сигнального пути инсулина, ингибиторах молекул активного транспорта глюкозы, модификаторах метаболизма липидов и многих других разработках, которые в очередной раз расширят наше понимание и, возможно, перевернут сложившиеся устои и изменят парадигмы лечения.

Ⓐ

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 5 выпуск. М. 2012.
2. Виллахауэр Э. Первый инновационный ингибитор ДПП-4 // Сахарный диабет. 2010. Т. 3. С. 118–120.
3. Инкретины в терапии сахарного диабета 2 типа. Досье препарата. Новартис. 2011.
4. Пронин В.С. История изучения сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. 1992. Т. 38. №3. С. 50–54.
5. Ahré n B., Schweizer A. et al. Mechanisms of action of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor in humans // Diabetes Obes Metab. 2011. Vol. 13. P. 775–783.
6. Bayliss W., Starling E.H. The mechanism of pancreatic secretion // J. Physiol. (London). 1902. Vol. 28. P. 325–353.
7. Bell G.I., Santerre R.F., Mullenbach G.T. Hamster proglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides // Nature. 1983. Vol. 302. P. 716–718.
8. Bois E. Time for Testing Incretin Therapies in Early Type 1 Diabetes? // JCEM. 2010. Vol. 95. P. 2607–2609.
9. Brown J.C., Dupre J. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man // JCEM. 1973. Vol. 37(5). P. 826–828.
10. DPP-4 and Its Inhibitors in Type 2 Diabetes. Living Medical Textbook. Projects in knowledge. 2012. <http://www.projectsinknowledge.com/diabetes>
11. Farngren J. et al. Vildagliptin reduces glucagon during hyperglycemia and sustains glucagon counterregulation during hypoglycemia in type 1 diabetes // JCEM. 2012. August. P. 2012–2332 (published online before print).
12. Fonseca V. et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes // Diabetologia. 2007. Vol. 50. P. 1148–1155.
13. Kreymann B. et al. Glucagon-like peptide-1: A physiological incretin in man // Lancet. 1987. Vol. 2. P. 1300–1304.
14. La Barre J. Sur les possibilites d'un traitement du diabete par l'incrépine // Bull. Acad. R. Med. Belg. 1932. Vol. 12. P. 620–634.
15. McIntyre N., Holdsworth C.D., Turner D.S. Intestinal factors in the control of insulin secretion // JCEM. 1965. Vol. 25. P. 1317–24.
16. Moore B., Edie E.S., Abram J.H. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane // Biochem J. 1906. Vol. 1. P. 28–38.
17. Nikolaidis L.A., Doverspike A., Hentosz T., Zourelis L., Shen Y.T. et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005. Vol. 312. P. 303–308.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.