

Понятие об  
инкретинах.

Агонисты

рецепторов ГПП-1.

Шундеева Ю.В. , ординатор 1  
года обучения, специальность  
эндокринология.

# Инкретины: роль в регуляции углеводного обмена

- Выяснилось, что при пероральной нагрузке глюкозой инсулин секретирруется в гораздо большем количестве, чем в ответ на внутривенное введение аналогичного количества глюкозы. Разница в секреции инсулина в ответ на пероральную и внутривенную нагрузки глюкозой называют **«инкретиновым эффектом»**

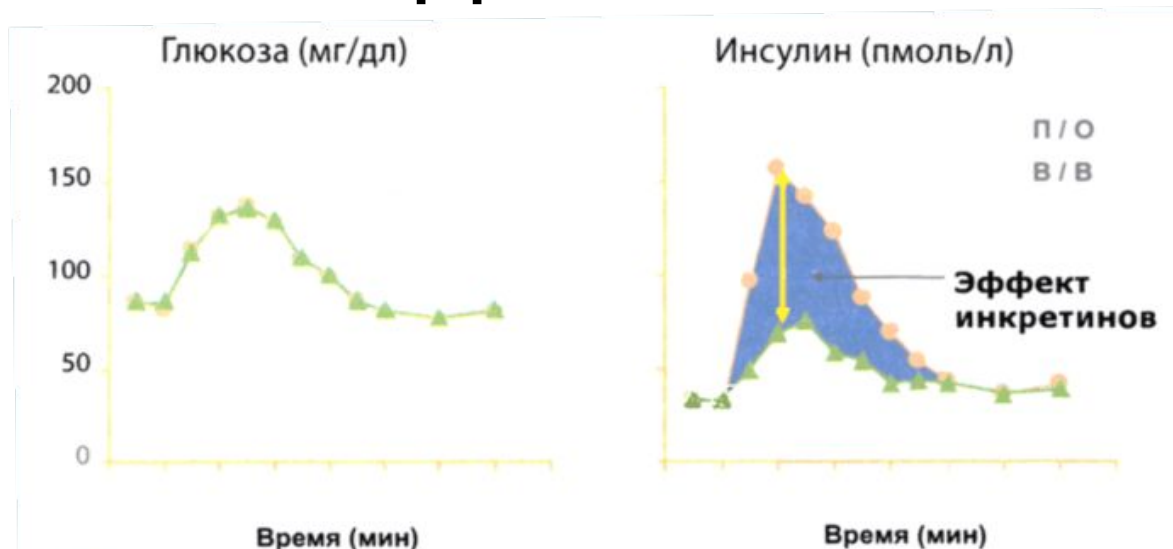


Рис. 1. Эффект инкретинов: секреция инсулина в ответ на пероральную (п/о) и внутривенную (в/в) нагрузку глюкозой

- Первые сведения об инкретинах появились более 100 лет назад. В 1902 году Bayliss и Starling обнаружили, что кишечная слизь содержит гормон, стимулирующий экзокринную секрецию поджелудочной железы, и назвали его «секретин». Четырьмя годами позже, в 1906 году, Moore опубликовал статью под названием «Лечение сахарного диабета при помощи экстракта слизистой двенадцатиперстной кишки».
- В своей статье ученый предположил, что «секретин» может воздействовать не только на экзокринную, но и на эндокринную часть поджелудочной железы. Для подтверждения своей гипотезы исследователь выделил экстракт слизистой двенадцатиперстной кишки и начал использовать его в практике лечения пациентов с глюкозурией.

ON THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS BY  
ACID EXTRACT OF DUODENAL MUCOUS MEMBRANE  
By BENJAMIN MOORE, M.A., D.Sc., *Johnston Professor of Bio-  
Chemistry, University of Liverpool*; EDWARD S. EDIE, M.A., B.Sc.,  
(Edin.), *Carnegie Research Scholar*; and JOHN HILL ABRAM, M.D.,  
(Lond.), M.R.C.P., *Honorary Physician, Royal Infirmary, Liverpool.*

(Received January 2nd, 1906)

- Первый гормон с инкретиновой активностью был выделен из экстракта дуоденальной слизи свиньи. Благодаря свойству ингибировать секрецию соляной кислоты желудка пептид был назван «желудочным ингибиторным полипептидом» (ЖИП). Позже выяснилось, что главным биологическим эффектом этого вновь открытого пептида является **глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина**, в связи с чем было предложено переименовать ЖИП в **глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП)**. Местом его синтеза являются К-клетки слизистой кишечника, в основном – двенадцатиперстной и тощей кишки.

- В 1983 году Bell и соавторы из гена проглюкагона хомяка выделили после довательность, кодирующую два глюкагоноподобных пептида – ГПП-1 и ГПП-2. На мышинных моделях было показано, что именно ГПП-1 стимулировал глюкозозависимую секрецию инсулина, т.е. обладал инкретиновой активностью. Местом синтеза этого гормона являются эндокринные L-клетки слизистой подвздошной кишки

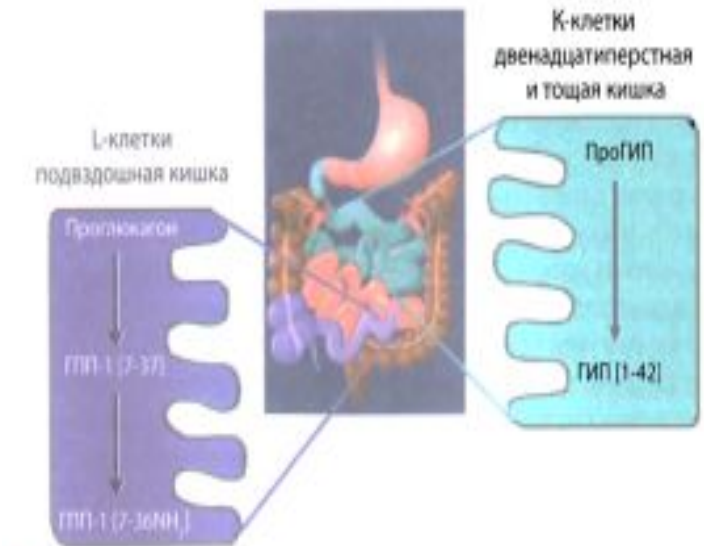
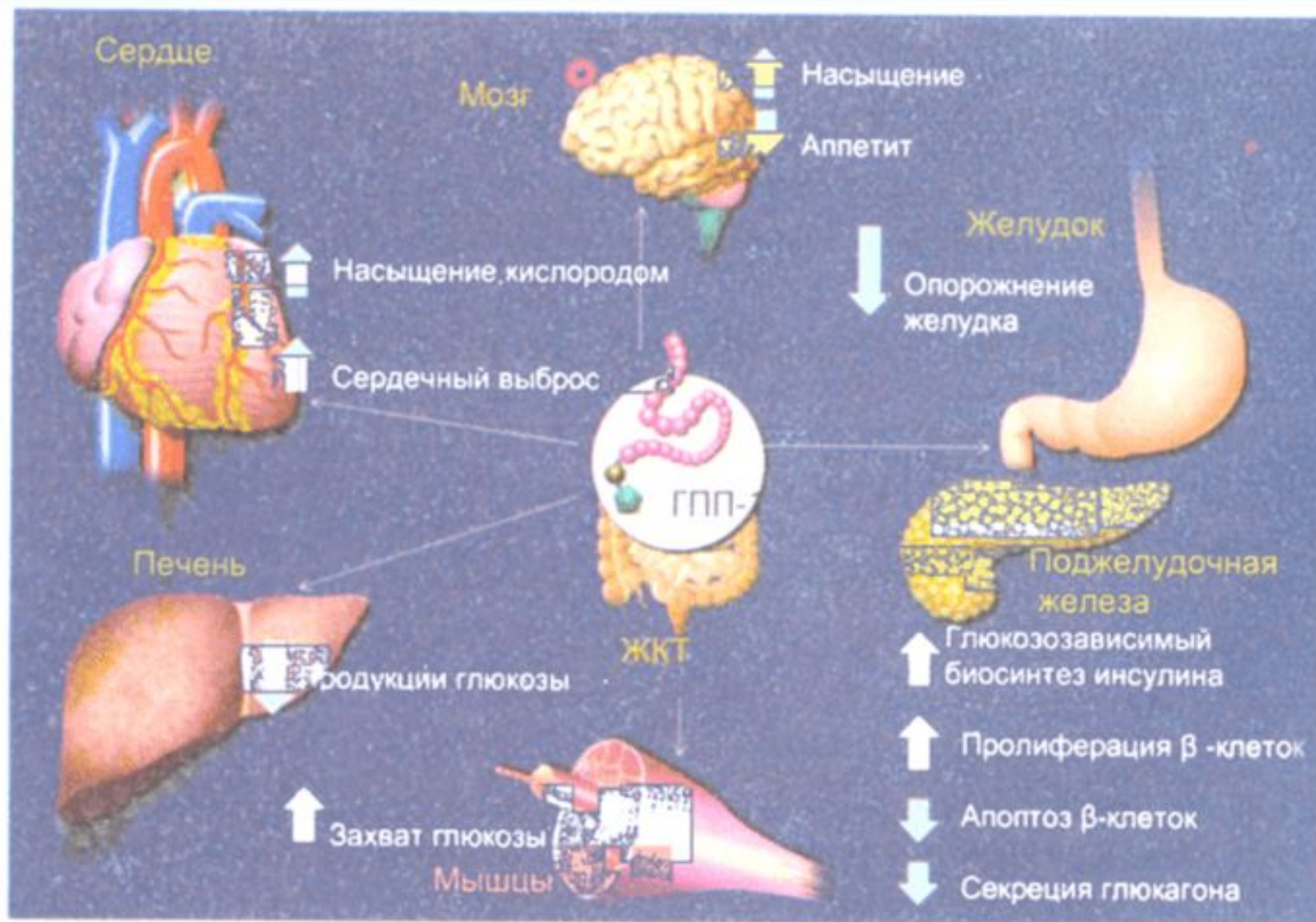


Рис. 2. Синтез и секреция ГПП-1 и ГИП



**Рис. 4. Механизм действия ГПП-1**

- **Влияние ГПП-1:**
- ***На  $\beta$ -клетки поджелудочной железы***
- Механизм данного влияния следующий: контакт ГПП-1 с рецептором – увеличение количества внутриклеточного цАМФ – стимуляция протеинкиназы А – экзоцитоз инсулиновых гранул из  $\beta$ -клеток.
- ***На  $\alpha$ -клетки поджелудочной железы***
- ГПП-1 вызывает снижение секреции глюкагона.
- ***На клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)***
- Стимуляция рГПП-1 в подвздошной кишке обеспечивает снижение моторики ЖКТ, замедление опорожнения желудка и всасывания глюкозы. В результате наблюдается снижение уровня постпрандиальной гликемии. Этот эффект носит название «кишечный тормоз».
- ***На сердечную мышцу***
- Исследования на мышах, лишенных рГПП-1, выявили у них сниженную сократимость левого желудочка и диастолическую дисфункцию, а испытания на собаках показали, что введение ГПП-1 может улучшить сердечную функцию у животных с сердечной недостаточностью, усиливая сердечный выброс.
- ***На ткань мозга***
- Поскольку рГПП-1 были найдены в ядрах гипоталамуса, отвечающих за процесс насыщения, то воздействие на эти рецепторы может влиять на пищевое поведение. У крыс введение ГПП-1 в желудочки мозга способствовало уменьшению времени приема пищи и ее количества, в то время как противоположный эффект наблюдался при назначении антагонистов ГПП-1.
- ***На печень, скелетные мышцы, жировую ткань***
- В печени ГПП-1 ингибирует глюконеогенез, а в жировой и мышечной тканях способствует усвоению глюкозы. Однако эти эффекты оказывают меньший эффект на снижение гликемии по сравнению с регуляцией секреции инсулина и глюкагона.
- ***На костную ткань***
- В эксперименте показано, что ГПП-1 контролирует процесс резорбции костной ткани. В отсутствие рГПП-1 у мышей наблюдалась кортикальная остеопения, увеличение числа остеокластов и маркеров резорбции кости.

Группа препарата в	Снижение HbA1c на монотерапии	Преимущества	Недостатки	Примечания
<p>Агонисты рецепторов ГПП-1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– эксенатид</li> <li>– эксенатид пролонгированного действия</li> <li>– лираглутид</li> <li>– ликсисенатид</li> <li>– дулаглутид</li> <li>– семаглутид</li> </ul>	<p>0,8–1,8 %</p>	<p>низкий риск гипогликемии, снижение массы тела, снижение АД, потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток, доступны в фиксированных комбинациях с базальными инсулинами, вторичная профилактика у пациентов с АССЗ (лираглутид, семаглутид, дулаглутид)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- первичная профилактика у лиц с указаниями на высокий риск АССЗ</li> <li>- нефропротекция (лираглутид, дулаглутид, семаглутид)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– желудочно-кишечный дискомфорт</li> <li>– формирование антител (преимущественно на эксенатиде)</li> <li>– осторожность при панкреатите в анамнезе</li> <li>– инъекционная форма введения (некоторые препараты вводятся 1 раз в неделю, семаглутид доступен в пероральной форме)</li> <li>– высокая цена</li> </ul>	<p>Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.</p>

- *Диабетическая ретинопатия*
- Наблюдалось повышение риска развития осложнений диабетической ретинопатии у пациентов с наличием диабетической ретинопатии, получающих терапию инсулином и семаглутидом. Следует соблюдать осторожность при применении семаглутида у пациентов с диабетической ретинопатией, получающих инсулинотерапию. Быстрое улучшение гликемического контроля было ассоциировано с временным ухудшением состояния диабетической ретинопатии, однако при этом нельзя исключать и другие причины.
- *Сердечная недостаточность*
- Отсутствует опыт применения препарата у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса в соответствии с классификацией NYHA. Применение препарата у таких пациентов противопоказано.
- *Заболевания щитовидной железы*
- В пострегистрационном периоде применения другого аналога ГПП-1, лираглутида, были отмечены случаи медуллярного рака щитовидной железы (МРЦЖ). Имеющихся данных недостаточно для установления или исключения причинно-следственной связи возникновения МРЦЖ с применением аналогов ГПП-1.
- В двухлетних исследованиях канцерогенности у крыс и мышей при клинически значимых концентрациях семаглутид стал причиной развития опухолей С-клеток щитовидной железы без смертельного исхода. Опухоли С-клеток щитовидной железы без смертельного исхода, наблюдаемые у крыс, характерны для группы аналогов ГПП-1. Считается, что в отношении людей данный риск является низким, но не может быть полностью исключен.
- Применение при нарушениях функции почек
- Препарат рекомендуется применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью.
- Противопоказано применение препарата у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК <15 мл/мин).





Действующее вещество: Эксенатид 9186 ₽



10 959 ₽



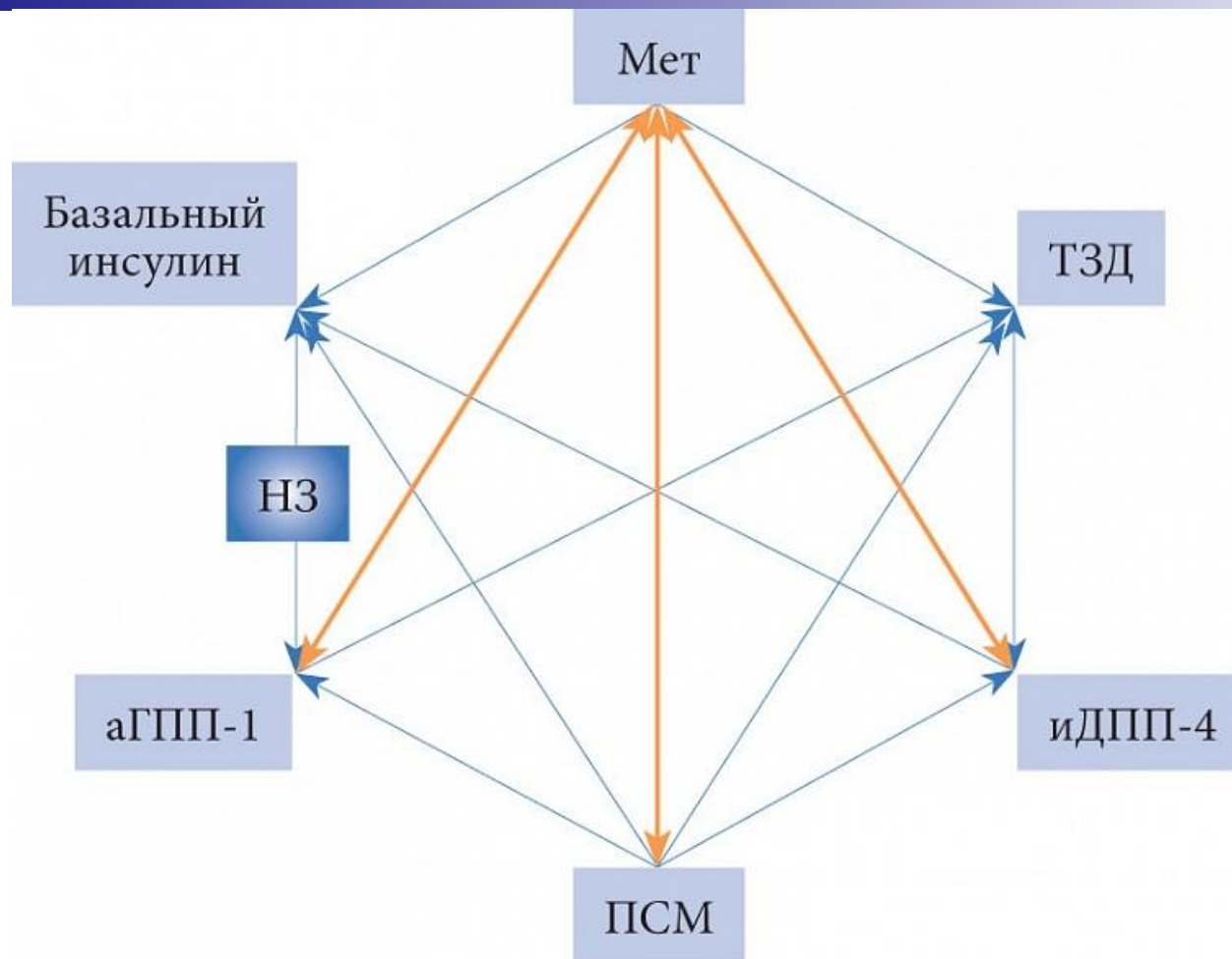
24 888 ₽



Дулаглутид 5 390

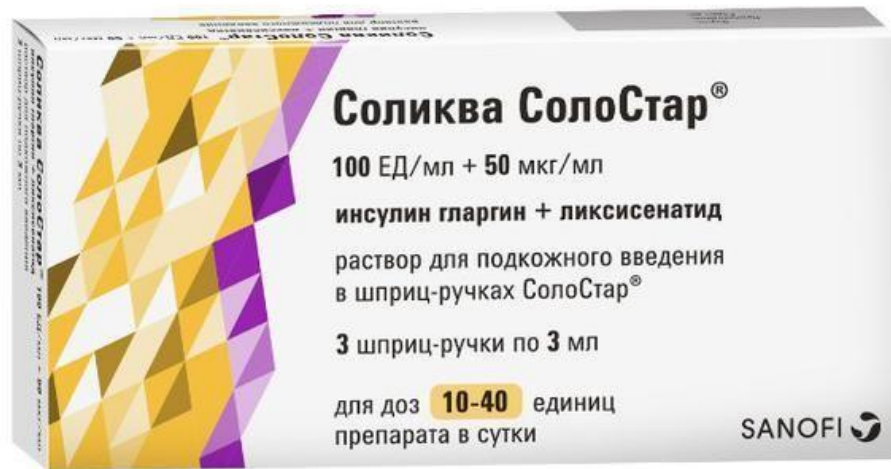


Семаглутид 7 739



Мет – метформин, ТЗД – тиазолидиндион,  
иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4,  
ПСМ – производное сульфонилмочевины,  
аГПП-1 – аналог глюкагоноподобного пептида-1,  
НЗ – незарегистрированная комбинация.

- В настоящее время в мире доступны две фиксированные комбинации базального инсулина и арГПП-1: «инсулин гларгин + ликсисенатид» и «инсулин деглудек + лираглутид».
- За счет комплементарного механизма действия они влияют на 7 из 11 патофизиологических дефектов, приводящих к развитию СД 2 типа. Простая схема назначения и титрации дозы обеспечивает приверженность пациентов лечению.



4 827.00



16 569,00