

# Клинические преимущества Старликса® в лечении больных сахарным диабетом 2 типа

А.М. Мкртумян

Кафедра эндокринологии (зав. - проф. М.И. Балаболкин)  
ФППО ММА им. И.М. Сеченова МЗ РФ

**А**рсенал сахароснижающих препаратов, применяемых при лечении СД типа 2, достаточно большой и продолжает пополняться. Сюда входят производные сульфанилмочевины, бигуаниды, секретогоги — производные аминокислот, сенситайзеры инсулина — тиазолидиндионы, ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы и инсулины. СД типа 2 является гетерогенным заболеванием. Комитет экспертов ВОЗ в новой классификации причиной развития СД типа 2 считает либо преобладание инсулинорезистентности с относительным дефицитом инсулина, либо **секреторный дефект** с инсулинорезистентностью или без нее. Инсулинорезистентность — довольно частое явление, но не все лица с инсулинорезистентностью болеют СД. Инсулинорезистентность сопутствует пожилому возрасту, гиподинамии, артериальной гипертензии, дислипидемии и особенно ожирению. В то же время нарушение секреции инсулина в результате секреторного дефекта  $\beta$ -клеток наблюдается исключительно при СД [1].

В норме прием пищи вызывает максимальную нагрузку на  $\beta$ -клетки, в связи с чем уже через 10–30 мин. после еды концентрация инсулина в крови увеличивается в среднем в 8 раз, а снижение его уровня вплоть до исходного наступает к очередному приему пищи. Общим для больных СД типа 2 является выпадение (исчезновение) ранней фазы секреции инсулина, что приводит к повышению инсулинорезистентности, усилению глюконеогенеза, снижению утилизации глюкозы тканями и как следствие — к посталиментарной гипергликемии. До настоящего времени отсутствует точное объяснение этого феномена, однако есть предположение о потере чувствительности  $\beta$ -клеток к концентрации глюкозы в крови. Важную роль в этом процессе играет и снижение содержания глюкозного транспортера GLUT-2, экспрессия которого происходит именно в поджелудочной железе [2]. Кроме глюкозы, важная роль в стимуляции секреции эндогенного инсулина принадлежит аминокислотам [3].

Самая обширная группа стимуляторов секреции инсулина представлена производными сульфанилмочевины, которые применяются в клинической практике уже 45 лет. Открытие инсулинстимулирующего эффекта таких аминокислот, как аргинин, лизин, фенилаланин, лейцин, метионин, валин, гистидин, треонин, триптофан послужило толчком для поиска новых сахароснижающих препаратов, являющихся производными аминокислот.

Благодаря открытию клеточных структур, с которыми взаимодействуют сульфанилмочевина и про-

изводные аминокислот, удалось раскрыть молекулярный механизм действия инсулинотропных препаратов.

Секреция инсулина осуществляется благодаря комплексированию препаратов сульфанилмочевины или производных аминокислот с определенным «рецептором» на мембране  $\beta$ -клетки и ингибированием  $K_{ATP}$  каналов. Это приводит к изменению разности потенциалов между наружной и внутренней поверхностью мембраны и ее деполяризации, что сопровождается открытием вольтажчувствительных кальциевых каналов и вхождением в клетку ионов кальция. Повышение концентрации ионов кальция стимулирует высвобождение инсулина из  $\beta$ -клеток за счет экзоцитоза [3]. Одним из ключевых моментов в этом процессе является закрытие калиевых каналов при комплексировании сульфанилмочевинных препаратов и аминокислотных секретогогов с рецептором на  $\beta$ -клетке.

Мембрана  $\beta$ -клеток содержит белки, обладающие высокой аффинностью к препаратам сульфанилмочевины и производным аминокислот, именуемые «рецептором» этих препаратов. Эти рецепторы являются составными элементами АТФ-зависимых калиевых каналов и состоят из двух субъединиц белка — SUR и Kir 6.2. Субъединица SUR имеет регуляторную функцию, а Kir 6.2 — каналобразующую и ассоциирована с различными изоформами рецептора (SUR 1 — в  $\beta$ -клетке, SUR 2A — в кардиомиоците, SUR 2B — в клетках гладкой мускулатуры) [4]. АТФ-зависимые калиевые каналы гладкомышечных клеток участвуют в регуляции сосудистого тонуса и АД. В кардиомиоцитах калиевые каналы обеспечивают поступление калия в клетку в период физической нагрузки, а в нейронах, видимо, участвуют в компенсаторных реакциях при ишемии головного мозга и недостаточном поступлении глюкозы.

Еще в 1976 г. группа UGDP сообщила о возможном неблагоприятном влиянии на сердечно-сосудистую систему препаратов сульфанилмочевины, связанное с блокадой  $K_{ATP}^+$ -каналов в сердце и гладкомышечной ткани сосудов [5]. Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о различной степени  $\beta$ -селективности различных препаратов сульфанилмочевины. Например, гликлазид продемонстрировал высокую  $\beta$ -клеточную селективность без влияния на  $K_{ATP}^+$ -зависимые каналы сердца и сосудов, в отличие от глибенкламида и глимепирида [4].

В последнее время особое значение в развитии поздних сосудистых осложнений СД придается постпрандиальной гипергликемии. Так называемые гипергликемические «пики», возникающие после приема пищи, являются следствием выпадения ранней фазы секреции инсулина у больных СД типа 2



и тесно коррелируют с риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Поэтому прандиальная регуляция глюкозы (ПРГ) способна предотвращать «пики» гипергликемии и рассматривается как залог успешной терапии СД типа 2.

Основываясь на данных исследований, доказывающих важную роль аминокислот (помимо глюкозы) в процессе секреции инсулина  $\beta$ -клетками непосредственно в процессе еды, было начато изучение сахароснижающей активности аналогов фенилаланина, увенчавшееся синтезом Натеглинида (Старликс).

Старликс представляет собой структурный аналог D-фенилаланина, стимулирующий секрецию инсулина при взаимодействии с  $K_{ATP}^{+}$ -зависимыми каналами, расположенными на мембране  $\beta$ -клеток [7]. Молекула Старликса не содержит сульфанилмочевинных радикалов и обладает рядом уникальных фармакологических свойств. Секреция инсулина, стимулированная Старликсом, близка к физиологической ранней фазе секреции гормона у здоровых лиц после приема пищи (рис.1), что приводит к эффективному снижению «пиков» концентрации глюкозы в постпрандиальном периоде (рис.2). Изучение всасывания препарата показало, что Старликс всасывается из тонкой кишки быстро и полно.

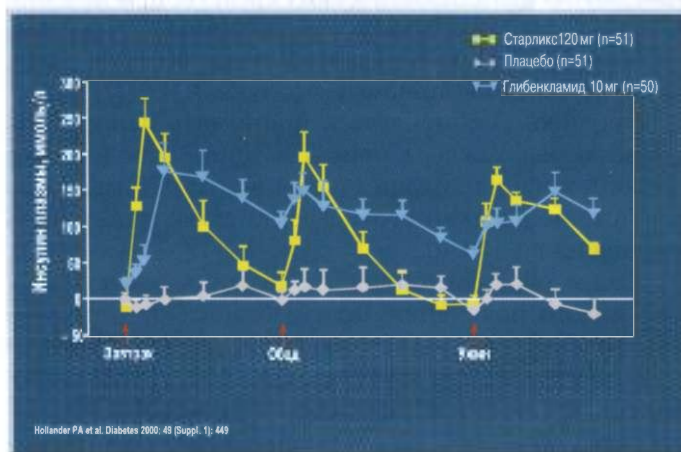


Рис. 1. Влияние Старликса® на раннюю фазу секреции инсулина.

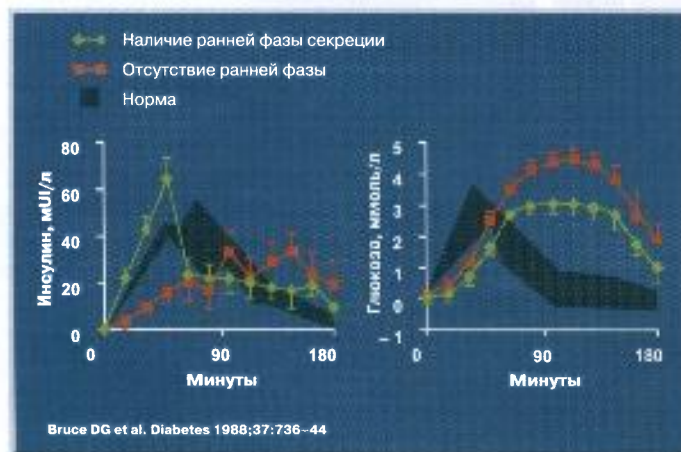


Рис. 2. Значение ранней фазы секреции инсулина в метаболизме глюкозы.

После однократного приема натошак в кровоток всасывается более 80% принятой дозы, и пик концентрации препарата в плазме наступает примерно через 1 ч. (рис.3). Старликс имеет кратковременное действие и не вызывает хронической гипергликемии, что позволяет избежать таких нежелательных явлений гиперинсулинемии, как прибавка веса, голод, атерогенез, гипогликемические состояния и т.д.

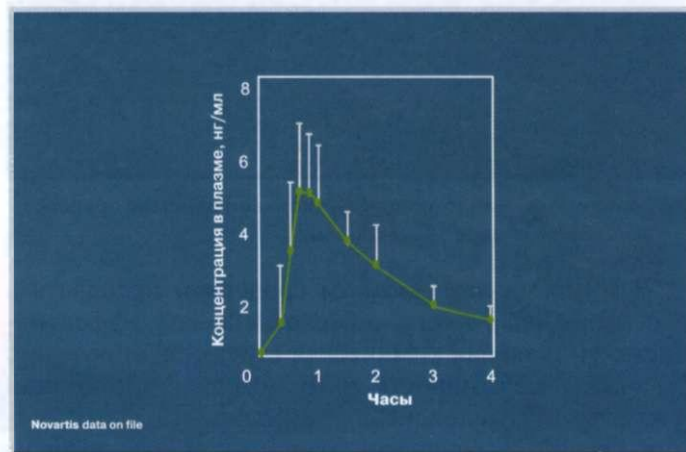


Рис. 3. Концентрация Старликса® в плазме после перорального приема.

Чрезвычайно важным свойством препарата является его глюкозозависимый эффект, т.е. секреция инсулина  $\beta$ -клетками при невысокой гликемии значительно меньше, поэтому вероятность развития гипогликемии при пропуске приема пищи очень мала.

Точный механизм действия Старликса не установлен, хотя есть сообщение о том, что связывание на мембране клетки происходит с участком SUR 1 [8]. Прямое взаимодействие Старликса с  $K_{ATP}^{+}$ -каналами панкреатических  $\beta$ -клеток изучено у крыс и выявлена относительная сила ингибирования этих каналов инсулинотропными препаратами, которая в порядке убывания выглядит как: репаглинид > глибенкламид > натеглинид. Начало угнетающего эффекта натеглинида на  $K_{ATP}^{+}$ -каналы в эксперименте было сравнимо с глибенкламидом, но было более быстрым, чем у репаглинида, а длительность ингибирования у натеглинида оказалась короче, чем у глибенкламида и репаглинида [8]. Схематично это можно представить так, что после взаимодействия Старликса с  $K_{ATP}^{+}$ -зависимыми каналами происходит их быстрое и кратковременное закрытие, что приводит к деполяризации плазматической мембраны с открытием вольтажзависимых  $Ca^{2+}$  каналов L-типа. Поступление кальция через открытые каналы в  $\beta$ -клетку вызывает секрецию инсулина (рис. 4).

Взаимодействием Старликса с  $K_{ATP}^{+}$ -зависимыми каналами обусловлены его некоторые свойства: восстановление первой фазы секреции инсулина; кратковременная стимуляция секреции инсулина, исключая гиперинсулинемию; низкая вероятность развития гипогликемии; селективная глюкозозависимая активность с прекращением инсулинстимулирующего эффекта при достижении нормального уровня глюкозы или при пропуске приема пищи [7].



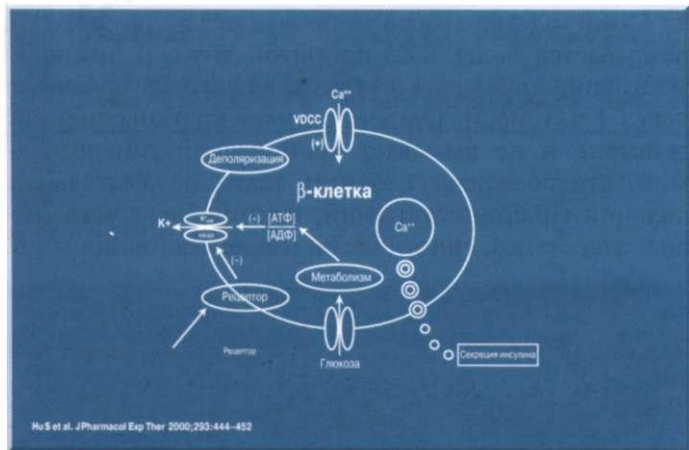


Рис. 4. Схема инсулиноотпущивающего механизма действия препарата Старликс® через  $K_{ATP}$ -каналы.

В то время как высоким сродством препарата к рецептору на  $\beta$ -клетке обусловлена его эффективность, уникальная химическая структура определяет высокую селективность натеглинида в отношении  $\beta$ -клеток и обуславливает безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы. В экспериментальном исследовании сравнивали действие натеглинида, репаглинида и глибенкламида на калиевые каналы изолированных  $\beta$ -клеток, кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов взрослых крыс [9].

По избирательности действия в отношении  $\beta$ -клеток Старликс многократно превосходил препараты сравнения (рис.5). Эти данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного кардиоваскулярного действия Старликса у больных СД типа 2.



Рис. 5. Селективное взаимодействие Старликса® с рецепторами  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

Старликс вряд ли способен вызывать нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, связанные с блокадой  $K_{ATP}$ -каналов, и это свойство делает привлекательным применение препарата у пожилых лиц, в том числе с сопутствующей патологией.

Старликс может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с метформином, инсулином. Препарат не взаимодействует с широко распространенными лекарственными средствами и не накапливается в организме. Перед выведением из организма подвергается метаболизму под влиянием ферментов, входящих в систему цитохрома  $P^{450}$ , с образованием нескольких метаболитов, сахароснижающая активность которых в 3-6 раз ниже активности самого Старликса. Экскреция осуществляется преимущественно почками (85%).

При проведении клинических исследований частота наиболее распространенных нежелательных явлений была одинаковой для Старликса и плацебо, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата. Однако, как и при применении других антидиабетических средств, при лечении Старликсом необходим мониторинг гликемии, несмотря на редкое развитие гипогликемии (2%), легко устранимое приемом углеводов.

Старликс рекомендуется принимать непосредственно перед каждым приемом пищи или в любое время в течение 30 мин до еды в дозе 120 мг, а при отсутствии адекватного эффекта доза может быть увеличена до 180 мг.

Таким образом, Старликс является представителем нового поколения антидиабетических препаратов, синтезированных из аминокислот; состав пищи практически не влияет на скорость абсорбции препарата, что позволяет применять его непосредственно перед едой; действие Старликса является глюкозозависимым и его инсулинстимулирующий эффект прекращается при достижении нормогликемии; Старликс восстанавливает физиологический характер ранней фазы секреции инсулина у больных СД типа 2, что способствует выраженному снижению постпрандиальных «пиков» гликемии; действие препарата быстро обратимо, что препятствует развитию гиперинсулинемии и, следовательно, гипогликемии; Старликс обладает высокой селективностью к  $\beta$ -клеткам при практическом отсутствии взаимодействия с калиевыми каналами кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов.

## Литература

1. Diabetes Care, 1997, 20, 1183-1197.
2. Unger RH. Science, 1991, 251, 1200-1205.
3. Балаболкин М.И. Диабетология, 2000, М, с.31-55.
4. Frances M. Ashcroft, Fiona M. Gribble. j. of Diabetes and complications, 2000, 14, 192-196.
5. University Group Diabetes Program. Diabetes, 1976, 25, 1129-1153.
6. The DECODE study group. Lancet, 1999, 354, 617-621.
7. Ikenoue T, Akiyoshi M, Fujitani S, Okazaki K, Kondo N, Maki T. Br J Pharmacol, 1997, 120, 137-145.
8. Shiling HU, Sh Wang, B Fanelli, Ph A Bell, BE Dunning, S Geisse, R. Schmitz, BR Boettcher. JPET, 2000, 293, 444-452.
9. Shiling HU, Sh Wang, BE Dunning JPET, 1999, 291, 1372-1379.