

Эксенатид обладает сильными противовоспалительными эффектами

Воронникова С.Ю.

Эксенатид является аналогом глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и обладает широким диапазоном действия, включающим стимуляцию выработки инсулина бета-клетками поджелудочной железы, снижение аппетита, замедление эвакуации пищи из желудка, что определяет эффективность его применения при лечении сахарного диабета 2 типа.

В ряде недавних исследований было показано, что кроме метаболических функций, эксенатид обладает совокупностью не менее важных эффектов, таких как снижение систолического артериального давления, концентрации С-реактивного белка, провоспалительных медиаторов плазмы крови, подавление окислительного стресса и супрессия процессов атерогенеза.

Основываясь на определении атеросклероза как системного воспаления сосудистой стенки, ряд исследователей путем изучения изменения уровней показателей воспалительного процесса в мононуклеарных клетках и плазме решили выяснить, действительно ли эксенатид обладает системным противовоспалительным действием.

С этой целью было проведено одноцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое простое слепое проспективное исследование, в котором приняли участие 24 пациента с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, имеющие уровень гликированного гемоглобина в пределах 7,5–9%, стабильный вес, получавшие стабильные дозировки пероральных сахароснижающих препаратов и/или инсулина в течение 4 недель. Ни у одного из них не было микро- или макрососудистых осложнений диабета. Участники исследования были поделены на 2 группы: первая получала 10 мг эксенатида 2 раза в день, вторая — плацебо в течение 12 недель. Для оценки толерантности к препарату первоначальная доза составляла 5 мг 2 раза в день в течение 1 недели. Оценка результатов проводилась через 2, 4, 6 часов после инъекции начальной дозы и через 3, 6 и 12 недель лечения на основании следующих показателей: в мононуклеарах — активные формы кислорода (ROS), ядерный фактор KB (NFkB), C-Jun-N-терминальная киназа-1 (JNK-1), Toll-подобные рецепторы 2 (TRL-2) и 4 (TRL-4), белки сигнальной передачи SOCS-3, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-10; в плазме — по уровню глюкозы, инсулина, ИЛ-6, моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1), матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и амилоида А (SAA).

Кратко описывая свойства провоспалительных медиаторов, необходимо отметить, что Jun-N-терминальная киназа-1 запускает процесс воспаления и активирует матриксную металлопро-

теиназу-9. TRL-2 и TRL-4 ответственны за передачу воспалительного сигнала от Gr+ и Gr-бактерий. TRL-4 экспрессируется на атеросклеротических бляшках, а также в совокупности с JNK-1, TRL-2 и SOCS-3 играет немаловажную роль в формировании инсулинорезистентности. MCP-1 представляет собой мощный хемокин, продуцирующийся клетками атеросклеротической бляшки и привлекающий к последней моноциты. MMP-9 относится к коллагеназам и участвует в дезорганизации коллагена в бляшке, что ведет к ее нестабильности и дальнейшему отрыву. SAA производится печенью в ответ на те же стимулы, что и С-реактивный белок, и также является маркером воспаления. SAA в крови транспортируется в липопротеинах высокой плотности и способен изменять биологические свойства этих частиц, делая их более провоспалительными.

В ходе проведенного исследования были получены следующие результаты. В группе, принимающей эксенатид, отмечено снижение уровня глюкозы крови, HbA_{1c} и повышение уровня инсулина. В группе плацебо значимых изменений данных показателей не выявлено. Кроме того, в первой группе было замечено снижение уровня свободных жирных кислот. В обеих группах не было значительных колебаний в весе или эпизодов гипогликемии. По показателям ROS и внутриядерного связывания NFkB и экспрессии мРНК ФНО-α и ИЛ-1β по сравнению с группой плацебо после лечения эксенатидом было зафиксировано значительное снижение как на 6, так и на 12 неделе. Эти эффекты развивались уже через 120 минут после инъекции эксенатида, когда достигаются максимальные концентрации препарата в крови. Такое быстрое наступление эффекта очень примечательно, принимая во внимание тот факт, что эксенатид вводился в малой дозе 5 мг пациентам с ожирением, что характеризует эксенатид как препарат с сильным противовоспалительным эффектом, развивающимся быстро и независимым от выраженности снижения массы тела.

В сравнении с группой плацебо, в группе, принимающей эксенатид, экспрессия JNK-1, TRL-2, TRL-4 и SOCS-3 в среднем снизилась на 20%, 16%, 22%, 31% соответственно.

Через 12 недель положительный эффект препарата отмечен и в изменении циркулирующих в плазме провоспалительных медиаторов. Так, уровень моноцитарного хемотаксического фактора-1 снизился на 15%, матричной металлопротеиназы-9 — на 20%, амилоида А — на 16%, а ИЛ-6 — на 22%.

Значительные изменения были выявлены и после однократного введения 5 мг эксенатида. Так, в пер-

вые часы после инъекции ROS в среднем снизился на 19%, NFkB на — 26%, JNK-1, TRL-2, TRL-4 и SOCS-3 — на 18%, 24% и 23% соответственно.

Таким образом, очевидно, что эксенатид способствует снижению ряда провоспалительных агентов,

как при длительном его применении, так и после однократной инъекции, что открывает новые потенциальные возможности использования препарата в качестве быстродействующего противовоспалительного средства.

Реферат по статье: Chaudhuri A, Ghanim H, Vora M, Sia CL, Korzeniewski K, Dhindsa S, Makdissi A, Dandona P. Exenatide exerts a potent antiinflammatory effect. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jan; 97(1): 198-207.