

Новые показания к терапии эксенатидом у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением

Викулова О.К., Шестакова М.В.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Ожирение — один из ключевых факторов развития и прогрессирования сахарного диабета 2 типа (СД2), ассоциируемый с повышением сердечно-сосудистого риска. Единственным классом сахароснижающих препаратов, который, помимо эффективной коррекции гипергликемии, обладает доказанным эффектом по снижению веса, являются миметики инкретинов. Эксенатид (Баета) — первый препарат этого класса, одобренный к применению в монотерапии. В статье представлен детальный обзор материалов по профилю действия препарата и результаты клинических исследований, подтверждающих высокую эффективность Баеты при СД2, как в комбинированной, так и в монотерапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ожирение, миметики инкретинов, эксенатид, Баета

New indications for exenatide therapy of type 2 diabetes mellitus

Vikulova O.K., Shestakova M.V.

Endocrinological Research Centre, Moscow

Obesity associated with the enhanced risk of cardiovascular disorders plays a key role in the evolvement and progression of type 2 diabetes mellitus (DM2). Incretin mimetics are the sole class of hypoglycemic agents that not only effectively correct hyperglycemia but also reduce body weight. Exenatide (Byetta) is the first drug of this class approved for the use as monotherapy. This paper presents a detailed review of the available data on the scope of exenatide effects and the results of its clinical studies that confirm high efficiency of Byetta used for both monotherapy and combined therapy of DM2.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, incretin mimetics, exenatide, Byetta

До 90% пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) страдают избыточным весом и ожирением. Ожирение является коморбидным состоянием, ассоциированным с СД2 и такими факторами сердечно-сосудистого риска, как гипертония и гиперлипидемия. Связь ожирения с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных СД2 является мощным фактором в пользу выбора сахароснижающей терапии, способствующей снижению массы тела.

Данные последних исследований подтверждают, насколько важен контроль веса именно в дебюте и раннем периоде после диагностики СД для долгосрочного сердечно-сосудистого прогноза [1, 2]. Диета и повышение физической активности обладают очень высоким потенциалом в отношении снижения веса, однако на практике мы редко получаем значимый результат от стандартных мероприятий по изменению образа жизни [3]. Современный алгоритм лечения СД2 рекомендует назначение медикаментозной терапии непосредственно в дебюте заболевания [4]. К сожалению, все известные до настоящего времени препараты, используемые как в качестве первого, так и второго шага терапии, либо метаболически нейтральны (метформин), либо сопряжены с повышением массы тела (препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, инсулин). Единственным классом сахароснижающих препаратов, который, помимо эффективной коррекции гипергликемии, способствует снижению веса, являются миметики инкретинов. Однако до последнего времени миметики инкретинов были зарегистрированы только в качестве терапии второго ряда выбора в комбинации с другими пероральными сахароснижающими средствами (ПСС). С ноября 2009 г. в мире и с июля 2010 г. в России первый препарат этого класса — эксенатид (Баета) одобрен к применению в монотерапии СД2 в сочетании с диетой и физической активностью.

Таким образом, с недавнего времени у диабетологов появился выбор стартовой терапии целевому пациенту СД2 с ожирением. Возможность назначения непосредственно в дебюте заболевания препарата, влияющего на основные патогенетиче-

ские механизмы прогрессирования СД2, — инсулинсекреторный дефект и избыточную массу тела, ставит эксенатид на первую линию управления СД2 и представляет несомненные клинические перспективы.

Инкретинами являются два гормона желудочно-кишечного тракта, которые стимулируют секрецию инсулина в ответ на прием пищи, — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) [5, 6]. В норме за счет инкретинового эффекта обеспечивается до 70% постприанальной секреции инсулина. Помимо инсулиноотропного действия, инкретины развивают ряд дополнительных эффектов, обладающих потенциальной клинической значимостью при СД2. Так, ГПП-1 и ГИП подавляют секрецию глюкагона, что особенно важно не только для снижения гипергликемии натощак, обусловленной процессами глюконеогенеза, но также для коррекции постприанальной гипергликемии вследствие парадоксального повышения продукции глюкагона в ответ на прием пищи при СД2 [7]. В отличие от ГИП, ГПП-1 также обладает внепанкреатическими эффектами. Установлено, что этот пептид замедляет эвакуацию пищи из желудка [8] и, следовательно, способствует снижению постприанальных пиков концентрации глюкозы, а также подавляет аппетит и снижает потребление пищи как у здоровых людей, так и у больных СД2 [9]. Исследования выявили значительное снижение инкретинового эффекта при СД2, обусловленное сочетанным дефектом. Продукция ГИП при диабете сохранена, однако инсулиноотропное действие пептида практически полностью отсутствует [10]. И напротив, секреция ГПП-1 значительно снижена, но его действие полностью восстанавливается при введении гормона в концентрации, в 4-5 раз превышающей физиологическую [11]. Однако природный пептид не может использоваться в терапии СД2 вследствие очень быстрой инактивации специфическим ферментом — дипептидилпептидазой-IV (ДПП-4) [12]. С этой целью были разработаны миметики инкретинов — эти препараты обладают свойствами ГПП-1, но, в отличие от нативного гормона, имеют длительный механизм действия.

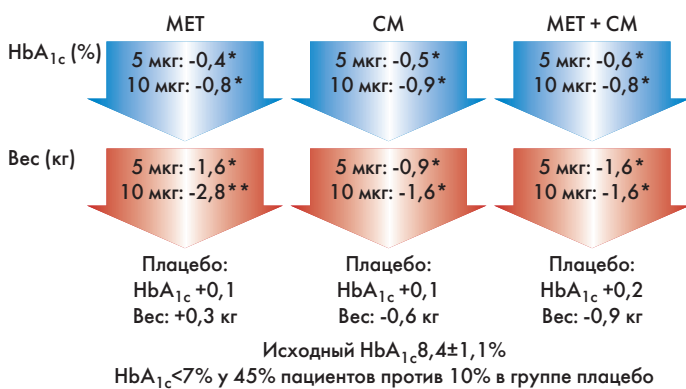


Рис. 1. Динамика HbA_{1c} и веса на терапии эксенатидом в 30-недельных плацебо-контролируемых исследованиях [19-21]

Как работает эксенатид?

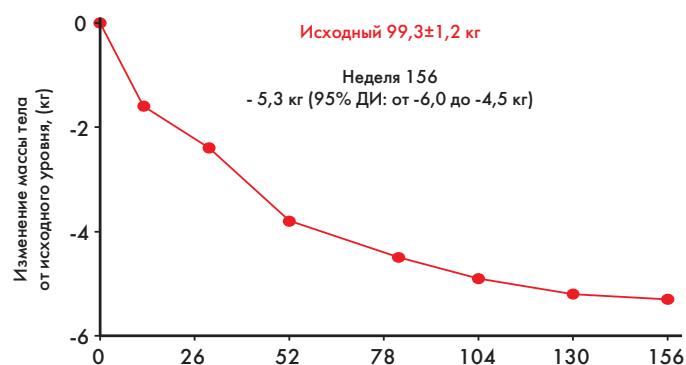
По своей структуре эксенатид представляет собой синтетический пептид, на 53% идентичный человеческому ГПП-1 [13]. Взаимодействуя с рецептором ГПП-1 в поджелудочной железе и других органах и тканях, эксенатид воспроизводит все эффекты ГПП-1:

- стимулирует секрецию инсулина;
- подавляет секрецию глюкагона;
- замедляет скорость эвакуации пищи;
- способствует более быстрому насыщению и снижению аппетита [14].

С другой стороны, благодаря различиям в структуре, особенно в месте дезактивации ДПП-4, эксенатид устойчив к действию фермента. Это обеспечивает длительное действие препарата — до 6 часов по сравнению с 2 минутами у нативного ГПП-1.

Эксенатид достоверно повышает как 1-ю (0–10 мин), так и 2-ю (10–120 мин) фазу секреции инсулина [15]. Особенно важно, что инсулинотропное действие эксенатида является глюкозависимым, т.е. реализуется только при повышенном уровне гликемии. Это означает, что эксенатид вызывает дозозависимое повышение концентрации инсулина плазмы, пока сохраняется повышенный уровень гликемии (в эксперименте в течение 3-х часов после введения препарата). При достижении нормального уровня глюкозы концентрация инсулина возвращается к базальному уровню [15]. Такой механизм действия препарата способствует снижению риска развития гипогликемии.

Эффект подавления секреции глюкагона также глюкозависим. Так, при введении эксенатида на фоне гипогликемии секреция глюкагона и других контринсулярных гормонов не снижается [16]. Таким образом, препарат не нарушает механизм физиологической регуляции глюкозы в условиях гипогликемии.



N=217; средний показатель ± СО.

Рис. 2. Результаты длительной терапии эксенатидом в течение 156 недель [23]

Другие эффекты: введение эксенатида в дозе 10 мкг дважды в день вызывало замедление пассажа жидкой и твердой пищи на 1,3 и 1,8 часов соответственно [17]. У здоровых волонтеров эксенатид снижал потребление пищи на 19% [18].

Исследования, которые подтвердили эффективность эксенатида (Баеты)

За последние годы новый фармакологический класс сахароснижающих препаратов — миметиков инкретинов и препарат эксенатид (Баета) были широко изучены как в клинических исследованиях, так и на практике врачами и пациентами.

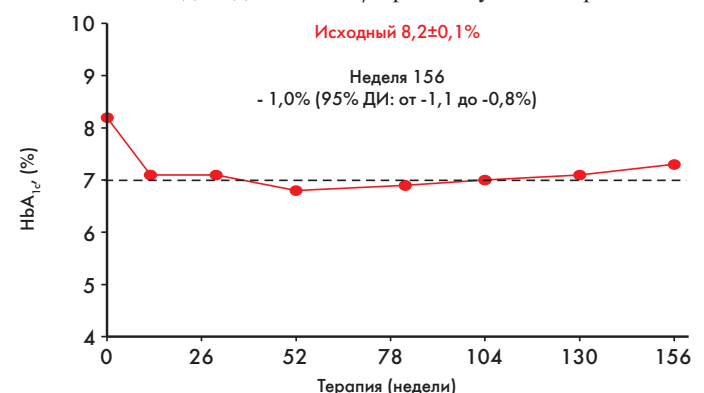
Эксенатид в комбинированной терапии

Три длительных 30-недельных плацебо-контролируемых исследования, известные под аббревиатурой AMIGO (AC2993: Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes) [19–21] представили детальную информацию об эффективности эксенатида у пациентов с СД2 с неудовлетворительной компенсацией диабета на предшествующей терапии: метформином [19], препаратами сульфонилмочевины (СМ) [20] или их комбинацией (М/СМ) [21]. Исследования включали в общей сложности 1 446 пациентов. Средний уровень HbA_{1c} при включении составил 8,4±1,1%. Через 30 недель терапии эксенатидом в дозе 5 или 10 мкг дважды в сутки в сочетании с исходной терапией ПСС пациенты достигли значительного улучшения показателей углеводного обмена во всех трех исследованиях AMIGO. Среднее снижение уровня HbA_{1c} составило -0,4–0,55% при дозе эксенатида 5 мкг и -0,77–0,86% при дозе 10 мкг по сравнению с увеличением показателя в группе плацебо +0,08–0,23% (рис. 1). Аналогичные изменения HbA_{1c} отмечались в менее крупном исследовании продолжительностью 16 недель, где эксенатид назначался на фоне базальной терапии тиазолидиндионами (ТЗД) [22].

В этих исследованиях был определен и конкретизирован профиль целевого пациента для терапии эксенатидом: средних лет, обоих полов, с избытком массы тела или ожирением, с неудовлетворительной компенсацией СД2 по уровню HbA_{1c}. Как правило длительность заболевания с момента постановки диагноза составляла в среднем около 5 лет.

При продлении открытой фазы исследований до 156 недель, когда все пациенты стали получать эксенатид 10 мкг два раза в день, было достигнуто стойкое снижение уровня HbA_{1c} на протяжении 3,5 лет терапии в среднем на 1,0% (95%ДИ: -1,1, -0,8%) [23] (рис. 2).

Сравнительные исследования эффективности эксенатида с инсулинами также проведены на фоне базовой терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) (метформином, СМ или их комбинацией). Результаты этих исследований продемонстрировали одинаковую эффективность эксенатида в дозе 10 мкг/2 раза в сутки по сравнению



Эксенатид и инсулины одинаково эффективно снижали уровень HbA_{1c}

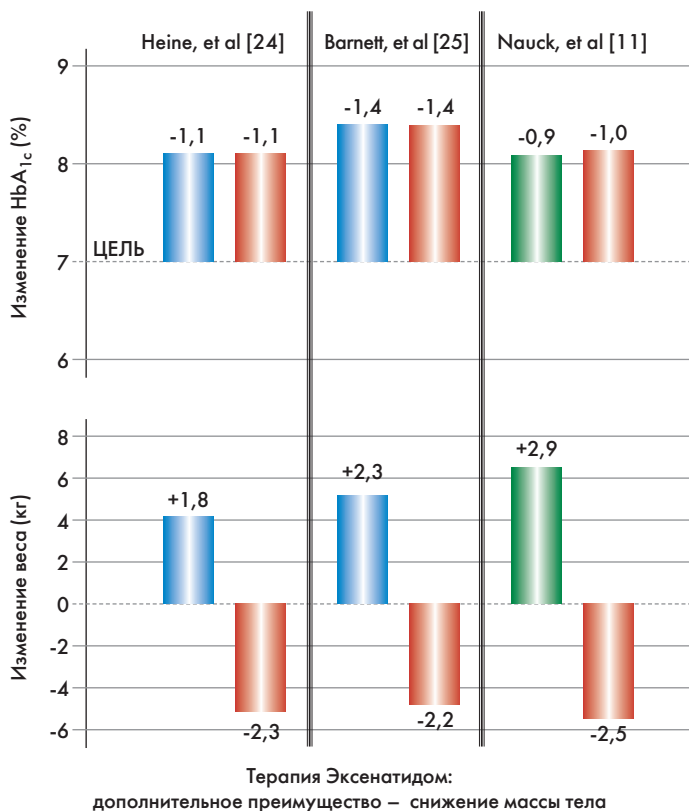


Рис. 3. Сравнительные исследования эксенатида с инсулином

с инсулинами гларгин [24, 25] и аспарт 30/70 [26] в отношении углеводного обмена. Во всех исследованиях снижение уровня HbA_{1c} было сходным -1,04 – -1,36% против -0,89 – -1,36% в группах эксенатида и инсулинов соответственно. При этом у пациентов, принимавших эксенатид, отмечалось снижение веса на -2,3 – -2,5 кг, в то время как у пациентов на терапии инсулином – увеличение веса на 1,8 – 2,9 кг (рис. 3). Таким образом, применение эксенатида позволяет контролировать не только углеводный обмен, но и массу тела, в отличие от препаратов инсулина, которые при одинаковой сахароснижающей эффективности способствуют дальнейшему увеличению веса.

Эксенатид в монотерапии

Утверждение эксенатида (Баеты) в качестве монотерапии было основано на результатах нескольких клинических исследований, показавших высокую эффективность препарата у пациентов с неудовлетворительным контролем СД2 на фоне диеты и физических упражнений.

Наиболее крупное плацебо-контролируемое исследование эксенатида в монотерапии [27], включившее 232 пациентов с СД2, ранее не получавших ПСС, проводилось в 23-х центрах США и Европы, в том числе в России. Средний возраст пациентов при включении составил 54 (10) года, вес – 86 (16) кг, индекс массы тела (ИМТ) – 31 (5) кг/м², уровень HbA_{1c} – 7,8 (0,9)%, длительность СД – 2 (3) года. Результаты исследования показали, что на монотерапии эксенатидом в дозе 5 и 10 мкг в течение 24-х недель по сравнению с плацебо наблюдалось достоверное снижение HbA_{1c} на -0,7% и -0,9% против -0,2% (p=0,003 и p=0,001 соответственно), постпрандиальной гликемии и гликемии натощак, а также снижение веса на -2,8 кг и -3,1 кг против -1,4 кг (p=0,004 и p=0,001 соответственно), уровня систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (САД: -3,7 (1,2) против -0,3 (1,2), p=0,037,

ДАД: -2,3 (0,7) против -0,3 (0,7), p=0,046) и повышение индекса НОМА-В на 32 и 28% против 6% в группе плацебо (p=0,002 и p=0,010 соответственно). Количество пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c}≤7% составило 46 и 48% на терапии эксенатидом в дозе 5 и 10 мкг против 29% в группе плацебо (p=0,024 и p=0,036 соответственно).

В более раннем исследовании оценивался дозозависимый эффект монотерапии эксенатидом в дозе 10 мкг 2 раза в сутки или 10 и 20 мкг 1 раз в сутки по сравнению с плацебо [28] у 99 пациентов с СД2. В группу включались как пациенты на предшествующей монотерапии диетой (23%), так и пациенты, прекратившие лечение другими ПССП за 4-5 недель до включения (77%). Режим однократного введения эксенатида, особенно в дозе 20 мкг, ассоциировался с высоким процентом исключения из исследования вследствие побочных эффектов и в дальнейшем не был рекомендован для клинического применения. Наиболее эффективной оказалась стандартная терапия эксенатидом в дозе 10 мкг 2 раза в сутки, что позволило снизить уровень HbA_{1c} в течение 28 дней на -0,4±0,1% по сравнению с +0,2±0,1% в группе плацебо (p=0,0001). При этом эффективность не зависела от наличия терапии ПСС в анамнезе: -0,3±0,2% против -0,6±0,1% у пациентов на монотерапии диетой.

В длительной открытой фазе терапии эксенатидом в течение 30-ти недель, которая являлась продолжением 4-недельного дозозависимого протокола [29], также не было выявлено различий по эффективности монотерапии эксенатидом и его комбинации с метформином [28]. В этом исследовании эксенатид в дозе 10 мкг 2 раза в сутки получали 127 пациентов с СД2, из них 30 – в монотерапии и 90 – в сочетании с терапией метформином. Исходный уровень HbA_{1c} составил 7,5±0,7%, ИМТ – 35±6 кг/м². По окончании периода наблюдения показатели HbA_{1c} и веса были сопоставимы: -1,0±0,2% и -4,3±1,3 кг на монотерапии по сравнению с -0,9±0,1% и -3,7±0,5 кг в сочетании с метформином. Целевого уровня HbA_{1c}=7% достигли 69% пациентов на монотерапии и 60% в группе с метформином. Эти данные представляют значительный клинический интерес, особенно учитывая низкую частоту развития легких гипогликемий (5–9%) при значительной динамике уровня HbA_{1c}. Результаты данного исследования продемонстрировали, что монотерапия эксенатидом может быть не менее эффективна, чем его комбинация с метформином.

Эксенатид и снижение веса

Эффект терапии эксенатидом, который изначально рассматривался как дополнительный, приобретает все большее значение, особенно в связи с катастрофическим ростом избыточного веса и ожирения среди пациентов с СД2. Это снижение массы тела, наблюдающееся у большинства пациентов практически с самого начала лечения эксенатидом.

В плацебо-контролируемых исследованиях в комбинации с другими ПССП [19–21] среднее снижение веса при дозе эксенатида 5–10 мкг по сравнению с плацебо составило -0,9–2,8 кг в течение 30-ти недель (рис. 1). Следует отметить, что динамика веса была более значимой в подгруппах, получавших в качестве базовой терапии метформин [19]. Однако даже у тех пациентов, которые получали СМ [20, 21] – препараты, традиционно ассоциированные с увеличением массы тела, отмечалось достоверное снижение веса (рис. 1). Сравнимые показатели снижения веса -2,8 и -3,1 кг на монотерапии эксенатидом 5 и 10 мкг в течение 24-х недель [27] подтверждают, что препарат обладает самостоятельным эффектом по снижению массы тела, который не зависит от сопутствующей терапии ПСС. При длительной непрерывной терапии эксенатидом (3,5 года) снижение массы тела составило -5,3±0,5 кг

(рис. 3), продолжалось в течение всего периода исследования и не имело плато [23]. Наиболее эффективна в отношении снижения веса терапия эксенатидом в сочетании с мерами по изменению образа жизни. Так, назначение эксенатида на фоне гипокалорийной диеты и повышения физической активности до 2,5 часов в неделю с предоставлением регулярных консультаций диетолога и тренажерного зала приводило к максимальному снижению массы тела в течение 24-х недель терапии на $-6,16 \pm 0,54$ кг по сравнению с достоверно меньшей динамикой веса $-3,97 \pm 0,52$ кг, $p=0,003$ в группе плацебо, где также использовалась стратегия по активному изменению образа жизни [30].

Следует подчеркнуть, что снижение массы тела на терапии эксенатидом не зависит от выраженности типичных побочных эффектов (тошноты, рвоты). Достоверное снижение веса отмечалось даже у тех пациентов, которые не испытывали этих побочных реакций [19, 21, 24, 25]. Механизм влияния эксенатида на массу тела, по всей видимости, многофакторный и может быть связан с центральным действием препарата, способствующего снижению аппетита и более быстрому насыщению.

Установлено, что снижение массы тела на терапии эксенатидом происходит именно за счет жировой ткани, преимущественно висцерального жира, при этом тощая масса тела не изменяется. Эти данные были получены в небольшом исследовании у 36 пациентов с СД2 при изучении композиционного состава тела при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и опубликованы в 2010 г. [31]. Возможность эксенатида уменьшать абдоминальное ожирение, несомненно, требует дальнейшего изучения. Однако данное свойство препарата может стать одним из мощных факторов влияния на патогенетические механизмы прогрессирования СД2 и сердечно-сосудистый риск.

Эксенатид и факторы сердечно-сосудистого риска

Кроме улучшения гликемического контроля и снижения массы тела, во многих исследованиях на фоне терапии эксенатидом отмечалось улучшение профиля факторов риска сердечно-сосудистого риска – снижение уровня АД и атерогенных фракций липидов, С-реактивного белка, а также повышение уровня адипонектина [23, 27, 30, 31]. Так, при длительной непрерывной терапии эксенатидом (3,5 года) было показано снижение общего холестерина на 5%, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 6%, триглицеридов – на 12% и увеличение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – на 24% (табл. 1) [23]. Положительное влияние эксенатида на липидный спектр нельзя полностью объяснить влиянием препарата на массу тела. Анализ изменений массы тела по квартилям показал, что улучшение показателей отмечалось даже у пациентов с незначительным снижением или даже увеличением массы тела [23]. В этом же исследовании наблюдалось достоверное снижение уровня САД в среднем на $-3,5 \pm 1,2$

мм рт.ст. (от исходного 129 ± 13 мм рт.ст., $p=0,0063$) и ДАД в среднем на $-3,3 \pm 0,8$ мм рт.ст. (исходное – 79 ± 8 мм рт.ст., $p<0,0001$). Аналогичные данные по снижению уровня АД получены на монотерапии эксенатидом в течение 24-х недель: САД= $-3,7$ против $-0,3$, $p=0,037$, ДАД= $-2,3$ против $-0,3$, $p=0,046$ по сравнению с плацебо [27]. В исследовании эксенатида в сочетании с изменением образа жизни САД снижалось на $-9,44 \pm 1,4$ против $-1,97 \pm 1,4$ мм рт.ст. в группе плацебо, $p<0,001$, ДАД – на $-2,22 \pm 1,0$ против $0,47 \pm 0,99$ мм рт.ст. в группе плацебо, $p=0,04$ [30].

Объединенный анализ результатов 6-ти исследований, включавших 2 171 пациентов, получавших эксенатид в течение не менее 6-ти месяцев, подтверждает достоверное влияние препарата на снижение САД. Межгрупповые различия по уровню САД составили $-2,8$ мм рт.ст., $p=0,0002$ по сравнению с плацебо и $-3,7$ мм рт.ст., $p=0,0001$ по сравнению с инсулином [32]. При этом снижение АД на терапии эксенатидом, также как и изменения липидного спектра, только отчасти обусловлено влиянием препарата на массу тела. Это подтверждает крайне слабая корреляционная связь между снижением веса и уровнем САД: $r=0,09$, $p=0,002$.

Клиническая значимость этих данных чрезвычайно велика. Артериальная гипертензия является одним из самых мощных факторов сердечно-сосудистой патологии и смертности. По результатам метаанализа 61-го проспективного популяционного исследования, включавшего данные 1 миллиона человек, снижение САД всего лишь на 2 мм рт.ст. ассоциируется с 7% снижением смертности вследствие ишемической болезни сердца и 10% снижением смертности от инсульта [33].

Эксенатид и функция β-клеток

В ряде клинических исследований терапия эксенатидом способствовала улучшению инсулинсекреторной функции. Так, после 30 недель лечения эксенатидом в комбинации с ПССП [19–20] отмечалось достоверное по сравнению с плацебо снижение соотношения «проинсулин/инсулин» и повышение индекса НОМА-В – показателей, характеризующих функцию β-клеток. Следует подчеркнуть, что измерение данных параметров проводилось после окончания терапии эксенатидом, что дает основания предполагать наличие не только краткосрочного инсулинотропного эффекта этого препарата, но также долговременное улучшение секреторной функции β-клеток при его длительном применении. Аналогичные данные по увеличению НОМА-В получены на монотерапии эксенатидом [27].

Влияние эксенатида на неогенез и повышение массы β-клеток доказано только в эксперименте на животных, однако имеются косвенные свидетельства в виде повышения толерантности к глюкозе *in vivo*, которое сохранялось значительное время после прекращения терапии. Существует предположение, что эти эффекты связаны не только со стимуляцией резерва секреции инсулина, но и с активацией пролиферации и дифференцировки β-клеток [34].

Таблица 1

Факторы сердечно-сосудистого риска при длительной непрерывной терапии эксенатидом (3,5 года) [23]					
Параметры	Исходный уровень (среднее± SD)	Изменения от исходного	Средние изменения (%)	95% ДИ	p
Триглицериды (ммоль/л)	2,5 ± 0,1	-0,5 ± 0,1	-12%	-0,8 до -0,2	0,0003
Общий холестерин (ммоль/л)	4,8 ± 0,1	-0,3 ± 0,1	-5%	-0,4 до -0,1	0,0007
ЛПВП (ммоль/л)	1,0 ± 0,0	0,2 ± 0,0	+24%	0,2 до 0,3	<0,0001
ЛПНП (ммоль/л)	2,9 ± 0,1	-0,3 ± 0,1	-6%	-0,5 до -0,2	<0,0001
САД (мм рт.ст.)	129,3 ± 1,0	-3,5 ± 1,2	-2%	-5,9 до -1,0	0,0063
ДАД (мм рт.ст.)	79,2 ± 0,6	-3,3 ± 0,8	-4%	-4,9 до -1,7	<0,0001

Побочные эффекты

Наиболее частыми побочными эффектами терапии эксенатидом были желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, диарея, боли в животе).

Желудочно-кишечные нарушения

Относительный риск развития желудочно-кишечных нарушений на терапии эксенатидом выше по сравнению с любой терапией сравнения (инсулин, ПССП, плацебо): тошноты – в 3,2 раза (95% CI=2,2-4,6), рвоты – в 3,5 раза (95% CI=2,6-4,7), диареи – в 2,3 раза (95% CI=1,8-2,9) [35]. В плацебо-контролируемых исследованиях с ПССП частота развития тошноты составила 45–51% по сравнению с 7–23% в группе плацебо [19–21, 30], в исследованиях с инсулином – 43–50% [24–26]. На монотерапии эксенатидом побочные эффекты развивались значительно реже, чем в предыдущих исследованиях: рвота в 4%, тошнота – в 3 и 13% случаев при дозе эксенатида 5 и 10 мкг соответственно [27]. Во всех исследованиях при дозе эксенатида 10 мкг побочные явления развивались чаще, однако поэтапное увеличение дозы с 5 до 10 мкг через 4 недели терапии уменьшает частоту и выраженность осложнений [36]. Поскольку эксенатид способствует более медленному продвижению пищи, пациенты часто отмечают чувство переполненного желудка при приеме больших порций пищи, что может привести к тошноте. Таким образом, уменьшение объема порций может быть очень действенным приемом снижения побочных явлений.

Гипогликемия

Поскольку сахароснижающий эффект эксенатида является глюкозозависимым и не влияет на механизм физиологической регуляции глюкозы в условиях гипогликемии, терапия эксенатидом ассоциируется с низким риском гипогликемий.

Частота развития этого осложнения в исследованиях в большей степени зависела от сопутствующей терапии ПССП. Так, в сочетании с метформином [19] частота гипогликемий в группах эксенатида 5 и 10 мкг достоверно не различалась по сравнению с плацебо (4,5 и 5,3% против 5,3%) и достоверно повышалась у пациентов, получавших эксенатид в комбинации с препаратами СМ: 14,4 – 35,7% против 3,3% в группе плацебо [20], при комбинированной терапии метформином и СМ: 19,2-27,8% против 12,6% соответственно [21].

По сравнению с инсулином частота развития гипогликемий была одинаковой: в группе эксенатида по сравнению с инсулином гларгин – 7,3 против 6,3 событий/пациента/год [24] по сравнению с инсулином аспарт – 4,7 против 5,6 событий/пациента/год [26]. Также прослеживалась связь между частотой гипогликемий и сопутствующей терапией ПССП. При снижении дозы препаратов СМ, допускавшемся протоколом сравнительного исследования с инсулином аспарт, частота гипогликемий достоверно снижалась: с 26,9 до 6,1 событий/пациента/год [40]. У пациентов, получавших эксенатид или гларгин в сочетании с СМ, частота гипогликемий была одинаковой: 30 и 35%, однако если в качестве базовой терапии использовался метформин, гипогликемии развивались достоверно реже в группе эксенатида: 3% против 17% в группе гларгина [25].

Частота тяжелых гипогликемий была одинаковой в 26-недельном исследовании эксенатида и гларгина [24]: у 4-х человек в каждой группе. В 2-х других исследованиях с инсулином случаев тяжелой гипогликемии на терапии эксенатидом не было по сравнению тремя эпизодами на терапии гларгином [25] и 8-ю эпизодами в группе аспарта [26].

На монотерапии эксенатидом легкие гипогликемии развивались в 5 и 4% случаев при дозе 5 и 10 мкг соответственно по

сравнению с 1% в группе плацебо, случаев тяжелой гипогликемии при монотерапии зафиксировано не было [27].

Панкреатит

После одобрения эксенатида к использованию в клинической практике FDA, США зафиксировано 36 случаев острого панкреатита, из них 6 случаев геморрагического и некротического панкреатита, из которых 2 случая закончились летальным исходом, 27 пациентов имели по крайней мере один самостоятельный фактор риска развития панкреатита: калькулезный холецистит, выраженную гипертриглицеридемию или прием алкоголя. В ряде случаев установлена возможная связь осложнения с терапией эксенатидом: в 6-ти случаях панкреатит развился вскоре после увеличения дозы эксенатида до 10 мкг, в 22-х случаях отмечено улучшение состояния пациентов после отмены эксенатида, у 3-х пациентов симптомы панкреатита возобновились после возобновления терапии эксенатидом [37].

Хотя до настоящего времени не получено достоверных подтверждений, что терапия эксенатидом повышает риск развития острого панкреатита, в аннотацию препарата внесено предупреждение об осторожном назначении эксенатида у пациентов с панкреатитом в анамнезе и необходимости отмены препарата при возникновении подозрений на его развитие.

Аутоантитела к эксенатиду

Антитела к эксенатиду определяются у 40–46% пациентов [19–21, 24, 26]. Влияния антител на эффективность сахароснижающего действия эксенатида, частоту и выраженность побочных эффектов, а также любые другие клинические проявления выявлено не было.

Дозы и режим титрования

Коммерческий препарат эксенатида – Баета («Eli Lilly & Co» и «Amylin Pharmaceuticals, Inc.», США) применяется в фиксированных дозах 5 и 10 мкг. Вводится подкожно два раза в сутки (перед завтраком и ужином) при помощи удобной шприц-ручки.

Как достичь максимального эффекта от лечения эксенатидом?

Очень важно следовать тому, когда и как принимать эксенатид, чтобы достичь максимальной положительной динамики гликемии. Оптимальный сахароснижающий эффект достигается при введении препарата в течение часа до приема пищи. Интервал между утренней и вечерней инъекциями должен быть не менее 6 часов, чтобы эффект препарата равномерно распределялся в течение суток. Максимальная эффективность терапии, как по уровню HbA_{1c}, так и снижению массы тела, отмечается при полной дозе эксенатида 10 мкг 2 раза в сутки. Как и терапия любым другим сахароснижающим препаратом, терапия эксенатидом наиболее эффективна в сочетании со здоровым образом жизни и диетой с изменением привычек и режима питания [30].

Заключение

В настоящее время эксенатид одобрен к применению не только в комбинированной терапии с различными ПССП, но также в монотерапии. Основываясь на результатах клинических исследований, четко определен клинический профиль препарата и целевая категория пациентов. Эксенатид позволяет эффективно контролировать углеводный обмен у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: достигать

снижения уровня HbA_{1c} в среднем на 1% и целевых показателей $HbA_{1c} < 7\%$ до 60–69% пациентов с неудовлетворительной компенсацией СД на предшествующей терапии ПССП или диетой. Препарат лучше контролирует уровень постпрандиальной гликемии по сравнению с большинством ПССП: метформином, ТЗД, СМ и инсулином пролонгированного действия. Обладает доказанным эффектом по снижению массы тела, низким риском гипогликемий и благоприятным влиянием на факторы сердечно-сосудистого риска. Не требует специ-

ального обучения пациентов, поскольку применяется в фиксированных дозах, а также необходимости частого самоконтроля гликемии по сравнению с инсулином.

Терапия эксенатидом показана большинству пациентов с СД2 с избыточной массой тела или ожирением вне зависимости от длительности заболевания, особенно если недостаточный контроль гликемии обусловлен в большей степени постпрандиальным повышением глюкозы, а также пациентам с СД2 с высоким риском гипогликемий.

Литература

1. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X., Blackburn G., Brancati F.L., Bray G.A., Bright R., Clark J.M., Curtis J.M., Espeland M.A., Foreyt J.P., Graves K., Haffner S.M., Harrison B., Hill J.O., Horton E.S., Jaccic J., Jeffery R.W., Johnson K.C., Kahn S., Kelley D.E., Kitabchi A.E., Knowler W.C., Lewis C.E., Maschak-Carey B.J., Montgomery B., Nathan D.M., Patricio J., Peters A., Redmon J.B., Reeves R.S., Ryan D.H., Safford M., Van Dorsten B., Wadden T.A., Wagenknecht L., Wesche-Thobaben J., Wing R.R., Yanovski S.Z. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial // *Diabetes Care*. – 2007. – 30. – P. 1374–1383.
2. Feldstein A.C., Nichols G.A., Smith D.H. et al. Weight change in diabetes and glycemic and blood pressure control // *Diabetes Care*. – 2008. – 31. – P. 1960–1965.
3. Nelson K.M., Reiber G., Boyko E.J. NHANES III, Diet and exercise among adults with type 2 diabetes: findings from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III) // *Diabetes Care*. – 2002. – 25. – P. 1722–1728.
4. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes, Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy, A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. – 2009. – 32(1). – P. 193–203.
5. Dupre J., Ross S.A., Watson D., Brown J.C. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1973. – 37. – P. 826–828.
6. Schmidt W.E., Siegel E.G., Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets // *Diabetologia*. – 1985. – 28. – P. 704–707.
7. Shah P., Vella A., Rizza R.A. Glucagon physiology, pathophysiology and prospects of glucagons antagonists for the treatment of diabetes // *Int. Diabetes. Monitor.* – 2005. – 17(6). – P. 3–10.
8. Wettergren A., Schjoldager B., Mortensen P.E. et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man // *Dig. Dis. Sci.* – 1993. – 38. – P. 665–673.
9. Gutzwiller J.P., Drewe J., Goke B. et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2 // *Am. J. Physiol.* – 1999. – 276. – P. 1541–1544.
10. Vilsbøl T., Krarup T., Madsbad S., Holst J.J. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients // *Diabetologia*. – 2002. – 45. – P. 1111–1119.
11. Nauck M.A., Heimesaat M.M., Ørskov C. et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide-1 (7-36 amide) but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* – 1993. – 91. – P. 301–307.
12. Deacon C.F., Johnsen A.H., Holst J.J. Degradation of glucagon-like peptide-1 by human plasma in vitro yields an N-terminally truncated peptide that is a major endogenous metabolite in vivo // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – 80. – P. 952–957.
13. Nielsen L.L., Young A.A., Parkers D.G. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes // *Regul. Rept.* – 2004. – 117. – P. 77–88.
14. Holst J.J. GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes // *Int. Diabetes. Monitor.* 2005; 17(6): P. 11–18
15. Fehse F.C., Trautmann M.E., Holst J.J., Halseth A.E. et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – 90. – P. 5991–5997.
16. Degn K.B., Brock B., Juhl C.B. et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counter regulation during hypoglycemia // *Diabetes*. – 2004. – 53(9). – P. 2397–2403.
17. Kolterman O., Kim D.D., Shen L., Ruggles J.A. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* – 2005. – 62. – P. 173–181.
18. Edwards C.M.B., Stanley S.A., Davis R. et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose decreases energy intake in healthy volunteers // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2001. – 281(1). – E155–161.
19. DeFronzo R., Ratner R., Han J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2005. – 28(5). – P. 1092–1100.
20. Buse J., Henry R., Han J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2004. – 27(11). – P. 2628–2635.
21. Kendall D.M., Riddle M.C., Rosenstock J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea // *Diabetes Care*. – 2005. – 28(5). – P. 1083–1091.
22. Zinman B., Hoogwerf B.J., Garcia S.D. et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – 146. – P. 477–485.
23. Klonoff D.C., Buse J.B., Nielsen L.L., Guan X., Bowlus C.L., Holcombe J.H., Wintle M.E., and Maggs D.G. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years // *Current Medical Research and Opinion*®. – 2008. – 24(1). – P. 275–286.
24. Heine R.J., Van Gaal L.F., Johns D., Mihm M., et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – 143(8). – P. 559–569.
25. Barnett A.H., Burger J., Johns D., Brodows R. et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period crossover noninferiority trial // *Clinical Therapeutics*. – 2007. – 29. – P. 2333–2348.
26. Nauck M.A., Duran S., Kim D., Johns D. et al. A comparison of a twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study // *Diabetologia*. – 2007. – 50. – P. 259–267.
27. Moretto T.J., Milton D.R., Ridge T.D., MacConell L.A., Okerson T., Wolka A.M., and Brodows R.G. Efficacy and Tolerability of Exenatide Monotherapy Over 24 Weeks in Antidiabetic Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study // *Clinical Therapeutics*. – 2008. – 30(8). – P. 1448–1460.
28. Nelson P., Poon T., Guan X. et al. The incretin mimetic exenatide as a monotherapy in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Technol. Tker.* – 2007. – 9. – P. 317–326.
29. Poon T., Nelson P., Shen L. et al. Exenatide improves glycemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes: a dose-ranging study // *Diabetes Technol. Tker.* – 2005. – 7. – P. 467–477.
30. Apovian C.M., Bergenstal R.M., Cuddihy R.M. et al. Effects of Exenatide Combined with Lifestyle Modification in Patients with Type 2 Diabetes // *The American Journal of Medicine*. – 2010. – 123(5). – 468. – e9-e17.
31. Bunck M.C., Diamant M., Eliasson B. et al. Exenatide affected circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition // *Diabetes Care* publish ahead of print, published online April 27, 2010. Available at <http://care.diabetesjournals.org>.
32. Okerson T., Yan P., Stonehouse A., Brodows R. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – 23(3). – P. 334–339.
33. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. for the Prospective Studies Collaboration, Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. – 2002. – 360. – P. 1903–1913.
34. Wajchenberg B.L. β -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment // *Endocrine Reviews*. – 2007. – 28(2). – P. 187–218.
35. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes, Systemic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2007. – 298. – P. 194–206.

36. Fineman M.S., Shen L.Z., Taylor K., Kim D.D., Baron A.D. Effectiveness of progressive dose-escalation of exenatide (exendin-4) in reducing dose-limiting effects in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2004. – 20. – P. 411–417.
37. Food and Drug Administration Information for Healthcare Professionals Exenatide (marketed as Byetta), Available at www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/exenatideHCP.htm Accessed Jan 17, 2008.

Викулова Ольга Константиновна	к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва E-mail: nephro@endocrincentr.ru
Шестакова Марина Владимировна	д.м.н., профессор, директор Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
