

# Современные возможности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа при помощи аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)

М.В. Шестакова, О.К. Викулова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий  
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

**С**ахарный диабет (СД) 2 типа представляет собой тяжелое, прогрессирующее заболевание. В генезе данной патологии определяющее значение имеют нарушение чувствительности к инсулину на уровне периферических тканей (инсулинорезистентность), с одной стороны, и прогрессирующее снижение секреции инсулина, с другой. Вследствие многофакторности развития и гетерогенности СД 2 типа терапевтические воздействия при данном заболевании также направлены на различные механизмы повышения уровня глюкозы крови и представляют собой поэтапную многоуровневую программу, включающую модификацию образа жизни и применение различных классов сахароснижающих препаратов.

Несмотря на многообразие антидиабетических средств и возможность их комбинированного применения, достижение компенсации метаболических нарушений у достаточно большой части больных СД 2 типа требует назначения инсулина. Наряду с несомненным приоритетом благоприятных эффектов выбор инсулинотерапии сопряжен с рядом осложняющих моментов. Необходимость специального обучения пациентов, изменения привычного образа жизни и более частого самоконтроля гликемии, достаточно сложные режимы введения, а также высокий риск развития гипогликемических состояний могут негативно влиять на эффективность лечения, особенно у пожилых пациентов.

В связи с этим перспективы терапии при СД 2 типа могут быть связаны с внедрением в клиническую практику препаратов, повышающих секрецию инсулина  $\beta$ -клетками, действие которых основано на «инкретиновом эффекте».

Инкретины — это гормоны, которые стимулируют секрецию инсулина после приема пищи. Впервые термин «инкретин» применил La Valle в 1932 г. [1]. Этим термином был назван экстракт слизистой кишечника, введение которого, помимо стимуляции экзокринной функции поджелудочной железы, вызывало снижение уровня глюкозы крови. Им же было сделано наиболее важное предположение о том, что данный эффект основан на активации секреции инсулина [2]. Доказательство существования инкретинового эффекта у гастроинтестинальных гормонов было получено двумя независимыми группами ученых — Elrick и соавт. [3] и McIntyre и соавт. [4]

в 1964 г. Было показано, что инсулиновый ответ на пероральный прием глюкозы значительно превышает таковой после ее внутривенного введения. Однако сами гормоны с инкретиновым эффектом оставались неизвестными до 1973 г., когда было продемонстрировано инсулинстимулирующее действие желудочного ингибиторного полипептида (ЖИП), гормона, ранее выделенного из слизистой кишечника и названного так вследствие способности ингибировать желудочную секрецию — GIP (gastric inhibitory polypeptide) [5]. После этого открытия прочтение аббревиатуры GIP было предложено изменить на «глюкозозависимый инсулинотропный полипептид». Позднее, в 1985 г., путем клонирования препроглюкагона был получен наиболее мощный инкретин — глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) [6].

Инкретины (ЖИП и ГПП-1) относятся к семейству дериватов глюкагона, что в значительной мере определяет гомологичность их структуры и ряд общих свойств. Оба гормона синтезируются в эндокринных клетках желудочно-кишечного тракта в ответ на прием пищи, преимущественно углеводов, и оказывают глюкозозависимый инсулинотропный эффект, т.е. стимулируют секрецию инсулина в условиях гипергликемии.

**Желудочный ингибиторный полипептид (ЖИП)** представляет собой полипептид, состоящий из 42 аминокислотных остатков, который секретруется энтероэндокринными К-клетками, расположенными преимущественно в двенадцатиперстной кишке, а также в других отделах тонкого кишечника [7]. Секреция ЖИП стимулируется приемом пищи, содержащей углеводы и липиды, вследствие чего концентрация пептида в плазме крови возрастает в 10–20 раз. Биологическое действие ЖИП осуществляется посредством взаимодействия со специфическим мембранным рецептором, сопряженным с регуляторным G-белком, лигандами которого являются пептиды, относящиеся к секретин-глюкагоновому семейству. Этот рецептор экспрессируется не только в панкреатических островках, но также в кишечнике, жировой ткани, сердце, коре надпочечников и некоторых отделах мозга. Взаимодействие ЖИП с рецептором  $\beta$ -клеток через цепь последовательных реакций вызывает повышение образования цАМФ и содержание внутриклеточного кальция, что, в свою очередь, приводит к экзоцитозу инсулинсодержащих гранул [8].

**Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1)** является продуктом транскрипции гена глюкагона, который экспрессируется как в панкреатических  $\alpha$ -клетках, так и в энтероэндокринных L-клетках, расположенных преимущественно в дистальных отделах тонкой кишки и в ободочной кишке [9]. Установлено, что в этих тканях осуществляется трансляция идентичной м-РНК с образованием проглюкагона, однако посттрансляционный процессинг проглюкагона различен [10]. Вследствие различного набора ферментов – тканеспецифических конвертаз, в  $\alpha$ -клетках поджелудочной железы образуется глюкагон, а в L-клетках – несколько энтерогормонов: ГПП-1, ГПП-1-амид и ГПП-2, а также глицентин – биологически неактивный пептид, ранее известный как кишечный глюкагон, и окциндомодулин, обладающий очень слабой инсулинотропной активностью. Секреция ГПП-1 происходит в ответ на прием пищи – углеводов, жиров, белков, пищевых волокон, а точнее, на наличие нутриентов в просвете кишечника и регулируется рядом нейрональных и эндокринных стимулов, а также прямой стимуляцией L-клеток [11].

**Панкреатические эффекты ГПП-1.** Основное действие ГПП-1 заключается в стимуляции секреции инсулина. Инсулинотропное действие ГПП-1 осуществляется при взаимодействии со специфическим рецептором на мембране  $\beta$ -клеток, относящимся к тому же семейству, что и рецептор ЖИП [12]. Посредством стимуляции сопряженного с рецептором регуляторного G-белка иницируется цепь последовательных реакций, ведущих к активации аденилатциклазы и повышению образования цАМФ с последующей активацией протеинкиназы A и цАМФ-зависимого фактора GEFII, также известного как Ras2 [13]. Результатом этих реакций становится повышение содержания ионов кальция в цитоплазме  $\beta$ -клеток и экзоцитоз инсулинсодержащих гранул [14]. Именно за счет данного рецептор-опосредованного механизма реализуется до 70% суммарного инсулинотропного действия ГПП-1 и ЖИП.

Однако ГПП-1 воздействует и на другие звенья биосинтеза инсулина. Так, ГПП-1 регулирует транскрипцию гена проинсулина [15], и генов внутриклеточных транспортеров глюкозы – глюкокиназы и GLUT2 [16], обеспечивая постоянный резерв секреции инсулина, а также активирует PDX-1 – ключевой фактор роста панкреатических островков и транскрипции гена инсулина, определяющий функциональную активность  $\beta$ -клеток [16]. Наконец, в исследованиях на животных и клеточных культурах *in vitro* было показано, что введение ГПП-1 стимулирует пролиферацию  $\beta$ -клеток [17], повышает их способность к дифференцировке и неогенез из эпителиальных клеток-предшественников [18], а также ингибирует процессы апоптоза  $\beta$ -клеток [19]. Результатом этих эффектов в эксперименте было увеличение массы  $\beta$ -клеток и повышение толерантности к глюкозе [17, 18]. Поскольку дефект секреции инсулина при СД 2 типа в значительной мере обусловлен про-

грессирующим снижением массы функционально активных  $\beta$ -клеток, трофические эффекты ГПП-1 приобретают важнейшее патогенетическое значение.

Помимо действия на  $\beta$ -клетки, ГПП-1 развивает ряд дополнительных эффектов в поджелудочной железе, потенциально клинически значимых. ГПП-1 подавляет секрецию глюкагона, что особенно важно не только в условиях гипергликемии натощак, обусловленной процессами глюконеогенеза, но также для коррекции постпрандиальной гипергликемии вследствие парадоксального повышения продукции глюкагона в ответ на прием пищи, отмечаемой при СД 2 типа [20]. Постпрандиальная гиперглюкагонемия является причиной низкого соотношения инсулин/глюкагон в порտальной системе, вследствие чего поддерживается постоянная эндогенная продукция глюкозы печенью [21].

**Внепанкреатическое действие ГПП-1.** Присутствие рецепторов ГПП в ряде тканей определяет и его внепанкреатическое действие. Установлено, что этот пептид замедляет эвакуацию пищи из желудка [22] и, следовательно, способствует снижению постпрандиальных пиков концентрации глюкозы, а также подавляет аппетит и снижает потребление пищи как у здоровых людей, так и у больных СД 2 типа [23]. В ряде исследований ГПП-1 вызывал снижение веса [24]. Все эти эффекты оказывают благоприятное действие у пациентов с СД 2 типа и избыточной массой тела и/или ожирением.

**Роль инкретиннов при СД 2 типа.** Установлено, что у здоровых людей инкретиновый инсулинотропный эффект составляет до 70% постпрандиальной секреции инсулина [25], при этом у здоровых людей оба инкретина равнозначны по своему действию и дополняют друг друга. Так, введение ЖИП и ГПП-1 в физиологических концентрациях по отдельности вызывало одинаковую секрецию инсулина, а ответ на совместное введение пептидов равнялся сумме их эффектов и соответствовал физиологическому постпрандиальному уровню инсулина [26]. Исследования роли инкретиннов при СД 2 типа выявили значительное снижение инкретинового эффекта, обусловленное сочетанным дефектом. Продукция ЖИП при диабете сохранена, однако инсулинотропное действие пептида практически полностью отсутствует [27]. Секреция ГПП-1, напротив, значительно снижена, в то время как инсулинотропная активность нарушена умеренно и полностью восстанавливается при введении пептида в концентрациях, в 4–5 раз превышающих физиологические [28]. Сравнительное исследование эффективности ЖИП и ГПП-1 у больных СД 2 типа в условиях гипергликемического клэмп показало, что ГПП-1 полностью восстанавливает нормальный инсулиновый ответ на глюкозу и глюкозозависимую супрессию глюкагона. Вне зависимости от дозы ЖИП не оказывал влияния на повышение секреции инсулина [29].

Таким образом, инкретиновый дефект при СД 2 типа реализуется посредством механизма эндокринной недостаточности, где дефицит ГПП-1, в отличие от

ЖИП, играет роль модифицируемого компонента, и заместительная терапия этим пептидом может иметь большие перспективы. Однако несмотря на значительное количество исследований, подтверждающих высокую эффективность ГПП-1 при СД 2 типа, нативный гормон не может использоваться в широкой клинической практике. Известно, что только 10–20% ГПП-1 достигает кровотока в интактной (биологически активной) форме. Это связано с очень коротким периодом жизни ГПП-1 (менее 5 мин) вследствие быстрой деградации специфическим ферментом – дипептидилпептидазой IV (ДПП-IV) путем отщепления двух N-терминальных аминокислот [30]. Кроме того, и ГПП-1, и его метаболиты активно элиминируются почками. Разработка молекул, подобных по структуре и действию ГПП-1, которые могут находиться в крови в течение нескольких часов, привела к получению нового класса лекарственных веществ. Длительно действующие аналоги ГПП-1, или миметики инкретиннов, представляют собой группу препаратов, которые, с одной стороны, воспроизводят положительные эффекты ГПП-1 на функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, с другой, не имеют фармакокинетических проблем нативного гормона, т.е. резистентны к действию ДПП-IV.

Первым представителем этого класса антидиабетических средств является экзенатид (экзендин-4) – синтетический аналог протеина, выделенного из слюны гигантской ящерицы *Gila Monster*, обитающей в юго-западных районах США. В природных условиях это вещество помогает пресмыкающемуся, которое питается очень редко, но обильно, избегать резких перепадов концентрации глюкозы и поддерживать ее стабильный уровень в крови.

Экзенатид состоит из 39 аминокислотных остатков и по своей структуре на 53% идентичен нативному ГПП-1 [31]. Соединяясь с рецептором ГПП-1 в поджелудочной железе и других органах и тканях, экзенатид оказывает разнообразные антигипергликемические и глюкозорегулирующие эффекты, сходные с действием ГПП-1.

## Механизм действия экзенатида

**Секреция инсулина.** Нарушение секреции инсулина, особенно быстрой 1-й фазы, является ключевым фактором постпрандиальной гипергликемии при СД 2 типа. Экзенатид обладает прямым инсулинотропным действием, стимулируя секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы как у здоровых людей [32, 33], так и у больных сахарным диабетом [32, 34]. Доказано, что экзенатид достоверно повышает как 1-ю (0–10 мин), так и 2-ю (10–120 мин) фазу секреции инсулина [34]. При введении в возрастающей дозе экзенатид вызывает достоверное дозозависимое повышение концентрации инсулина плазмы, пока сохраняется повышенный уровень гликемии (в эксперименте в течение 3 ч после введения препарата), при этом при достижении нормального уровня глюкозы концентрация инсулина возвращается

к базальному уровню, и дальнейшего снижения уровня глюкозы не происходит [34]. Аналогичные результаты получены при введении экзенатида на фоне гипергликемического клэмп-теста: уровень инсулина и гликемии после прекращения введения глюкозы снижались только до базального уровня [32]. Таким образом, инсулинотропное действие экзенатида является строго глюкозо-зависимым, т.е. реализуется при повышенном уровне гликемии. Исследования в условиях гиперинсулинемического гипогликемического клэмп подтверждают, что при достижении гипогликемической фазы уровень инсулина плазмы на фоне введения экзенатида достоверно не различается по сравнению с плацебо [34].

**Секреция глюкагона.** Глюкагон является фактором поддержания эугликемии в состоянии натошак, регулируя продукцию глюкозы печенью. При СД 2 типа парадоксальная гиперглюкагонемия отмечается даже в условиях гипергликемии, создавая условия для поддержания повышенного уровня глюкозы. Экзенатид ингибирует секрецию глюкагона. В эксперименте на здоровых волонтерах продукция глюкагона после введения экзенатида была на 50% ниже, чем в группе плацебо, при гипогликемии, напротив, уровень глюкагона был достоверно выше у пациентов, получавших экзенатид [33]. У больных СД 2 типа экзенатид приводил к снижению гиперглюкагонемии как в состоянии натошак, так и после еды [35]. В то же время препарат не влияет на механизм физиологической регуляции глюкозы в условиях гипогликемии. Так, уровни глюкагона и других контринсулярных гормонов, а также время повышения гликемии до нормы при введении экзенатида на фоне гипогликемии не изменяются [33].

**Эвакуация пищи из желудка.** Скорость эвакуации пищи из желудка и пассажа нутриентов в кишечник является лимитирующим звеном абсорбции глюкозы. Экзенатид замедляет эвакуацию пищи из желудка, способствуя снижению постпрандиальных пиков гликемии. Введение экзенатида в дозе 10 мкг дважды в день вызвало замедление пассажа жидкой и твердой пищи на 1,3 и 1,8 ч соответственно [36].

**Другие эффекты.** У здоровых волонтеров экзенатид снижал потребление пищи на 19% [37]. В экспериментах на животных и исследованиях *in vitro* экзенатид стимулировал пролиферацию и неогенез  $\beta$ -клеток, а также ингибировал процессы апоптоза  $\beta$ -клеток [18, 19], однако у человека этот эффект не доказан. В ряде клинических исследований терапия экзенатидом приводила к улучшению секреторной функции  $\beta$ -клеток [40–41] и снижению веса [39, 40–45, 47].

**Клиническая эффективность экзенатида.** Рандомизированные исследования, проведенные с целью изучения эффективности и безопасности применения экзенатида (Э) у больных СД 2 типа, включают краткосрочные и долгосрочные плацебоконтролируемые исследования и сравнительные исследования с активным компонентом – инсулином гларгин и бифазным инсулином аспарт.

Таблица 1

Результаты долгосрочных (30 недель) плацебоконтролируемых исследований			
Параметр	Плацебо	Экзенатид	
		5 мкг	10 мкг
Исследование 2993-112 в комбинации с метформинном			
Число пациентов	113	110	113
HbA1c баз., %	8.2	8.3	8.2
HbA1c 30 нед., %	+0.1	-0.4*	-0.8**
HbA1c ≤ 7%	13	31.6*	46.4**
Вес баз., кг	99.9	100.0	100.9
Вес 30 нед., кг	-0.3	-1.6*	-2.8**
Исследование 2993-113 в комбинации с препаратами сульфонилмочевины			
Число пациентов	123	125	129
HbA1c баз., %	8.7	8.5	8.6
HbA1c 30 нед., %	+0.1	-0.5*	-0.9*
HbA1c ≤ 7%	8.8	32.6*	41.3**
Вес баз., кг	99.1	94.9	95.2
Вес 30 нед., кг	-0.6	-0.9	-1.6*
Исследование 2993-115 в комбинации с метформинном и сульфонилмочевинной			
Число пациентов	247	245	241
HbA1c баз., %	8.5	8.5	8.5
HbA1c 30 нед., %	+0.2	-0.6**	-0.8**
HbA1c ≤ 7%	9.2	27.4**	33.5**
Вес баз., кг	99.1	96.9	98.4
Вес 30 нед., кг	-0.9	-1.6*	-1.6*

\* $p < 0.05$  vs. плацебо, \*\* $p < 0.0001$  vs. плацебо

**Краткосрочные плацебоконтролируемые исследования.** Исследование 2993-107 включало 109 больных СД 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем на терапии метформинном (М) и/или препаратами сульфонилмочевины (СМ). Пациенты были рандомизированы для получения Э в трех режимах: дважды в день (перед завтраком и ужином или перед завтраком и на ночь) или трижды в день (перед завтраком, ужином и на ночь) либо плацебо [38]. В исследовании 2993-116 включались пациенты с неудовлетворительной компенсацией диабета при исходной монотерапии диетой и физическими нагрузками (39 человек) или М (109 человек), которые стали получать плацебо или Э в дозах 2.5-5-10 мкг дважды в день [39]. Оценка эффективности проводилась по уровню фруктозамина, отражающего уровень компенсации в течение 2 нед [38], и уровню HbA1c [38, 39]. Оба исследования продолжались 28 дней. По окончании периода лечения в группах Э отмечалось достоверное снижение как фруктозамина, так и уровня HbA1c (-1.1%, -0.7% и -1.0% против -0.3%,  $p < 0.006$ ), а также постпрандиального уровня глюкозы (-4.4,-3.2 и -3.4 против -0.6 ммоль/л,  $p < 0.004$ ). Введение Э трижды в день не повышало эффективность терапии [38]. В исследовании 2993-116 наряду с достоверным дозозависимым снижением HbA1c

у всех пациентов, получавших Э, независимо от сопутствующей терапии, в подгруппе М отмечалось дозозависимое снижение веса (-0.6 и -1.7 против 0 кг,  $p < 0.05$ ).

**Долгосрочные плацебоконтролируемые исследования.** Длительные многоцентровые исследования 3-й фазы с похожим дизайном [40-42] изучали эффективность терапии экзенатидом в сочетании с метформинном [40], препаратами сульфонилмочевины [41] или их комбинацией [42]. Исследования продолжались 30 нед (7 мес) и включали 1446 пациентов с неудовлетворительной компенсацией диабета на предшествующей терапии ПССП в суб- или максимальных дозах. Средний уровень базального HbA1c составил  $8.4 \pm 1.1\%$  (табл. 1). По окончании 4-недельного включительного периода пациенты тройным слепым методом рандомизировались для получения плацебо или экзенатида в дозах 5 или 10 мкг дважды в день в течение 15 мин перед завтраком и ужином подкожно. Исходная сахароснижающая терапия не менялась в течение всего периода исследований. Статистически достоверное улучшение показателей углеводного обмена отмечалось во всех исследованиях у пациентов, получавших Э. Максимальная эффективность как по уровню HbA1c, так и по другим показателям, в том числе снижению массы тела, отмечалась при дозе Э 10 мкг (см. табл.1). Достоверные изменения HbA1c были получены уже через 4 недели после начала лечения. Среднее снижение уровня HbA1c в трех исследованиях составило - 0.4-0.55% при дозе Э 5 мкг, -0.77-0.86% - при дозе 10 мкг по сравнению с увеличением показателя в группе плацебо (+0.08-0.23%). Достоверного влияния на эффективность Э в зависимости от сопутствующей терапии выявлено не было, за исключением показателей веса и глюкозы натощак, которые снижались более значимо в подгруппах, получавших М и его комбинацию с СМ. Снижение веса отмечалось и у тех пациентов, которые получали препараты СМ, традиционно ассоциированные с увеличением массы тела, однако статистически достоверное по сравнению с плацебо снижение веса в этой группе было только при дозе Э 10 мкг. Показательно, что снижение веса отмечалось независимо от наличия и выраженности побочных явлений (тошноты и рвоты) и было достоверным даже у тех пациентов, которые не испытывали побочных реакций. Кроме того, на фоне применения Э отмечались и другие благоприятные эффекты: достоверное снижение соотношения проинсулин/инсулин и повышение индекса НОМА-В - показателей, характеризующих функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [40, 41]. Следует подчеркнуть, что измерение данных параметров проводилось натощак, не менее чем через 12 ч после последней инъекции Э, когда его уровень в крови практически не определяется, что дает основания предполагать наличие не только краткосрочного инсулинотропного эффекта этого препарата, но также долговременное улучшение секреторной функции  $\beta$ -клеток при его длительном применении.

Таблица 2

Результаты сравнительных исследований эффективности экзенатида с активным компонентом			
Параметр	Исследование Н80-МС-GWAA		
	Экзенатид 10 мкг/2 раза в сутки	Инсулин гларгин	Различия между группами Э/ИГ
НbA1c	-1.13±0.07*	-1.10±0.07*	нд
НbA1c≤7%	46%*	48%*	нд
Гликемия натощак	-1.22±0.19*	-2.86±0.19*	p<0.0001
Гликемия натощак <5,6 ммоль/л	8.6%	21.6%*	p<0.001
Масса тела	-1.92±0.22*	+1.85±0.23*	p<0.0001
Исследование Н80-МС-GWAD			
НbA1c	-1.01±0.08*	-0.86±0.08*	нд
Гликемия натощак	-1.75±0.19*	-1.64±0.19*	нд
Масса тела	-2.54±0.17*	+2.92±0.17*	p<0.0001

\*p<0.0001 – различия внутри группы по сравнению с исходным уровнем.

По окончании 30 нед лечения пациенты могли продолжить участие в открытой фазе исследований [43-45], где все пациенты в течение 4 нед получали Э 5 мкг, а далее Э 10 мкг два раза в день в сочетании с исходной терапией ПССП. Результаты оценивались на 52-й и 82-й неделе. К 82-й неделе значимое снижение уровня НbA1c было достигнуто у всех пациентов, в том числе – у получавших плацебо в первые 30 нед. В группах, продолжавших получать Э, уровень НbA1c оставался стабильным и отмечалось дальнейшее снижение уровня гликемии натощак и веса. Так, уровень НbA1c и вес у пациентов, получавших Э 10 мкг в течение всего периода, по сравнению с группой, получавшей плацебо, в первые 30 нед составили 1.2 и 1.3%; -4.8 и -3.3 кг - в подгруппе М [43], 1.5 и 1.3%; -4.1 и -3.9 кг - в подгруппе СМ [44], 1.0 и 1.2%; -4.4 и -3.1 кг - при комбинации М и СМ [45]. Среди пациентов, получавших Э 10 мкг, уровня НbA1c≤7% достигли 62, 65 и 39% пациентов, соответственно [34-36]. В исследовании Э в сочетании с М к 82-й неделе лечения отмечалось достоверное снижение показателей общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и аполипопротеина В и повышение уровня ЛПВП [46].

### Сравнительные исследования с активным компонентом

**Исследование Н80-МС-GWAA** [47] – рандомизированное открытое исследование эффективности Э по сравнению с инсулином гларгин (ИГ) на протяжении 26 нед у больных СД 2 типа, не достигших адекватного контроля с помощью комбинации М и СМ в максимальных дозах. Группа Э получала инъекции препарата по 5 мкг дважды в сутки (перед завтраком и перед ужином) в течение 4 недель, затем по 10 мкг дважды в сутки. В груп-

пе ИГ препарат назначался в начальной дозе 10 Ед (на ночь) и затем титровался по 2 Ед каждые 3 дня до достижения гликемии натощак <5,6 ммоль/л. Дозы М и СМ оставались прежними, за исключением случаев развития гипогликемических состояний, когда рекомендовалось снизить дозу СМ на 50%. Основные результаты представлены в табл. 2. Достоверное снижение уровня НbA1c отмечалось в обеих группах пациентов на 1,1% (межгрупповая разница в 0,03% недостоверна). Одинаковым было и число участников, достигших уровня НbA1c≤7. Суточные профили гликемии были сходны в обеих группах: средний уровень гликемии составил 8,1 ммоль/л в группе Э и 8,0 ммоль/л в группе ИГ. Однако у пациентов, получавших ИГ, была ниже гликемия натощак (p<0,001), перед приемами пищи (перед обедом p=0,023; перед ужином p=0,006) и ночью (p<0,001), а также большее число пациентов достигло гликемии натощак <5,6 ммоль/л. Напротив, больные, получавшие Э, имели более низкие уровни постпрандиальной гликемии (после завтрака и ужина; p<0,001). Применение Э вызвало достоверное снижение массы тела на 1,9 кг, в то время как в группе ИГ она увеличилась на 1,8 кг (межгрупповая разница 3,77 кг; от 3,25 до 4,29 кг). И хотя потеря массы тела была больше среди пациентов группы Э, отмечавших продолжительную тошноту, но и среди тех, кто не указал ни одного эпизода тошноты (n=120), редукция массы тела была значительной (-1,9 кг).

**Исследование Н80-МС-GWAD** – рандомизированное открытое исследование эффективности Э по сравнению с инсулином аспарт (ИА) на протяжении 52 нед у больных СД 2 типа, не достигших адекватного контроля с помощью комбинации М и СМ в суб- и максимальных дозах с аналогичным дизайном. Группа Э получала инъекции препарата по 5 мкг дважды в сутки (перед завтраком и перед ужином) в течение 4 нед, затем по 10 мкг дважды в сутки, ИА титровался до достижения целевых значений гликемии натощак <7,0 ммоль/л и постпрандиальной <10,0 ммоль/л. Дозы М и СМ оставались прежними. Достоверное снижение уровня НbA1c отмечалось в обеих группах пациентов: в группе Э на 1,01% при базальном уровне 8.6%, в группе ИА на 0.86% при базальном уровне 8.67%, различия между группами (0,014%) недостоверны. Наиболее значительное снижение гликемии натощак отмечалось у пациентов, получавших ИА, однако межгрупповые различия по этому показателю не были статистически значимы. В группе Э отмечалось достоверное снижение веса на всех визитах, в то время как группа ИА характеризовалась стабильным увеличением массы тела (см. табл. 2). По окончании 52 нед лечения на фоне Э отмечалось достоверное по сравнению с базальным уровнем повышение индекса НОМО-В на 18.8%.

**Оценка безопасности применения экзенатида.** В настоящее время для изучения экзенатида проведено более 20 исследований. Из 2535 пациентов, получавших Э, большинство - 2082 (82%), участвовали в исследованиях по изучению эффективности и безопасности препарата,

из них 1498 – в длительных контролируемых исследованиях продолжительностью  $\geq 32$  недель (882 человека) и  $\geq 54$  недель (569 человек). Число участников, полностью завершивших исследования, не различалась между Э и плацебо: в краткосрочных протоколах – 88% в группе Э и 93% – в группе плацебо; в длительных исследованиях – 80% на терапии Э и 73% – плацебо. В исследованиях с активным компонентом этот показатель был выше в группе инсулина – 90% по сравнению с 80% в группе Э. По числу пациентов, завершивших участие в исследованиях в связи с побочными явлениями, Э лидировал (8% по сравнению с 3% на плацебо и  $< 1\%$  на инсулине).

**Побочные эффекты.** Наиболее частым побочным явлением на терапии Э были: тошнота (52%), рвота (19%), вторым по частоте осложнением являлась гипогликемия (27%).

**Желудочно-кишечные нарушения.** Частота развития тошноты и рвоты в плацебоконтролируемых исследованиях составила 44 и 13% соответственно [40-42]; в сравнительных исследованиях с активным компонентом – 46 и 16% [47]. В большинстве случаев нарушения были легкой и средней тяжести, отмечались преимущественно в первые недели терапии и уменьшались либо исчезали по мере продолжения лечения. При дозе Э 10 мкг побочные явления развивались чаще. Поэтапное увеличение дозы с 5 до 10 мкг через 4 недели терапии уменьшало частоту и выраженность осложнений [48]. По результатам регрессионного анализа развитие желудочно-кишечных расстройств не оказывало достоверного влияния на снижение веса [49]. Большинство пациентов (93%; 1205 из 1303 человек) удовлетворительно переносили тошноту и продолжили участие в исследованиях, несмотря на наличие побочных явлений.

**Гипогликемия.** Частота гипогликемий на терапии Э составила 27% во всех исследованиях. В плацебоконтролируемых исследованиях частота развития гипогликемий зависела от дозы Э и сопутствующей терапии ПССП. У пациентов, получавших Э в дозе 5 и 10 мкг в сочетании с СМ [41] или М и СМ [42], гипогликемии развивались значительно чаще по сравнению с плацебо: 14.4 и 35.7% против 3.3%; 19.2 и 27.8% против 12.6% соответственно. При терапии Э в сочетании с М [40] частота гипогликемий в группах Э 5-10 мкг и плацебо достоверно не различалась (4.5 и 5.3% против 5.3%).

Большинство эпизодов были легкой и средней тяжести. Один случай тяжелой гипогликемии был зафиксирован на терапии Э в сочетании с комбинацией М и СМ [42]. Средняя частота гипогликемических состояний на терапии Э и ИГ была одинаковой (54% в группе Э и 56% в группе ИГ). При использовании Э отмечен меньший уровень ночных гипогликемий (0,9 событий на пациента/год против 2,4 в группе ИГ), но больший – в дневные часы (6,6 против 3,9 соответственно). Только по 4 человека в каждой группе указали на эпизод тяжелой гипогликемии [47]. Гипогликемия была наиболее редкой причиной прекращения участия в исследовании (0.2%; 5 из 2535 человек).

**Аутоантитела к экзенатиду.** Антитела присутствуют у 41–46% пациентов при длительной терапии экзенатидом. Определяются, как правило, в низком титре и не оказывают влияния на эффективность терапии, частоту и выраженность побочных явлений [40-42], а также не дают перекрестной реакции с нативным ГПП-1 [38].

## Заключение

Таким образом, миметик инкретинов – экзенатид путем влияния на взаимодействие двух ключевых гормонов, регулирующих гомеостаз глюкозы, – стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина и подавления секреции глюкагона, восстанавливает естественные физиологические механизмы регуляции уровня гликемии. Экзенатид доказал свою высокую эффективность в многочисленных клинических исследованиях и может быть рекомендован для лечения больных СД 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии на пероральной сахароснижающей терапии, в том числе комбинированной. Наряду с выраженным сахароснижающим действием при низком риске гипогликемий экзенатид способствует редукции веса. Препарат не требует сложного режима титрования, так как применяется в фиксированных дозах. В 2005 г. коммерческий препарат экзенатида («Баetta»), совместный продукт компаний «Эли Лилли» и «Амилин Фармасьютикалс» (Amylin Pharmaceuticals, Inc.), был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) и в настоящее время широко применяется в США.

## Литература

1. La Barre J. Sur les possibilités d'un traitement du diabete par l'incetine. Bull Acad R Med Belg 1932; 12:620-34.
2. La Barre J. Studies on the physiology of secretin. Am J Physiol 1930; 91:649-53.
3. Elick H, Stimmler L, Hlad CJ, Turner DA. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. J Clin Endocrinol Metab 1964; 24:1076-82.
4. McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DA. New interpretation of oral glucose tolerance. Lancet 1964; II: 20-1.
5. Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. J Clin Endocrinol Metab 1973; 37:826-8.
6. Schmidt WE, Siegel EG, Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. Diabetologia 1985; 28:704-7.
7. Mortensen K, Christensen LL, Holst JJ, Orskov C. GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. Regul Pept 2003; 114:189-96/
8. Holst JJ. GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes. Int Diabetes Monitor 2005; 17(6):11-8.
9. Eissele R, Goke R, Willemer S et al. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. Eur J Clin Invest 1992; 22:283-91.

10. Dhanvantari S, Seidah NG, Brubaker PL. Role of prohormone convertases in the tissue-specific processing of proglucagon. *Mol Endocrinol* 1996; 10(4):342-55.
11. Dube PE, Brubaker PL. Nutrient, neural and endocrine control of glucagons-like peptide secretion. *Horm Metab Res* 2004; 36(11-12):755-60.
12. Mayo KE, Miller LJ, Bataille D et al. International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagons receptor family. *Pharmacol rev* 2003; 55:167-94.
13. Holz GG, Epac: a new cAMP-binding protein in support of glucagons-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell. *Diabetes* 2004; 53: 5-13.
14. Gromada J, Dissing S, Bokvist K, Renstrom E, Frokjaer-Jensen J, Wulff BS, and Rorsman P. Glucagon-like peptide 1 increases cytoplasmic calcium in insulin-secreting beta TC3-cells by enhancement of intracellular calcium mobilization. *Diabetes* 1995; 44: 767-774.
15. Fehmann HC and Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology* 1992; 130: 159-166.
16. Buteau J, Roduit R, Susini S, Prentki M. Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)-cells. *Diabetologia* 1999; 42:856-64.
17. Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, and Egan JM. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. *Endocrinology* 2000; 141: 4600-4605.
18. Zhou J, Wang X, Pineyro MA, and Egan JM. Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagons- and insulin-producing cells. *Diabetes* 1990, 48: 2358-2366.
19. Li Y, Hansotia T, Yusta B, Ris F, Halban PA, and Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 471-478.
20. Shah P, Vella A, Rizza RA. Glucagon physiology, pathophysiology and prospects of glucagons antagonists for the treatment of diabetes. *Int Diabetes Monitor* 2005; 17(6): 3-10.
21. Moore MC, Cherrington AD. Regulation of net hepatic glucose uptake: interaction of neural and pancreatic mechanisms. *Reprod Nutr Dev* 1996; 36: 399-406.
22. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 665-73.
23. Gutzwiller JP, 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: R1541-4.
24. Zander M, Madsbad S, Madsen JL, and Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824-830.
25. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 492-8.
26. Nauck MA, Bartels E, rskov C et al. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near- physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 912-7.
27. Nauck MA, Heimesaat MM, rskov 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: 301-7.
28. Kjems LL, Holst JJ, Volund A, Madsbad S. The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects. *Diabetes* 2003; 52: 380-6.
29. Vilsbol T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese Type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45: 1111-9.
30. Deacon CF, Johnsen AH, Holst JJ. 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: 952-7.
31. Nielsen LL, Young AA, Parkers DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Rept* 2004; 117: 77-88.
32. Egan JM, Clocquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 1282-90.
33. Degn KB, Brock B, Juhl CB 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): 2397-403.
34. Fehse FC, Trautmann ME, Holst JJ, Halseth AE 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: 5991-5997.
35. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3082-3089.
36. Kolterman O, Kim DD, Shen L, Ruggles JA et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 173-181.
37. Edwards CMB, Stanley SA, 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): E155-61.2.
38. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2370-7.
39. 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 Ther* 2005; 7(3): 467-77.
40. 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): 1092-100.
41. 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): 2628-35.
42. Kendall DM, Riddle MC, 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):1083-91.
43. Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL, Stonehouse AH et al. Long term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2006; In Press.
44. Kim D, Trautmann ME, Limmer J et al. Exenatide reduzierte HbA1c und gewicht uber 82 wochen bei patienten mit typ-2 diabetes [abstract no. V-20]. *Diabetes Stoffwechsel* 2005; 14(1): 10.
45. Kim D, Trautmann ME, Schonamsqruber E et al. Exenatide reduzierte HbA1c und gewicht uber 82 wochen bei mit metformin und sulfonylharnstoff behandelten patienten mit typ-2 diabetes [abstract no.P-349]. *Diabetes Stoffwechsel* 2005; 14(1): 161.
46. Kendall DM, Kim D, Poon T et al. Improvements in cardiovascular risk factors accompanied sustained effects on glycemia and weight reduction in patients with type 2 diabetes treated with exenatide for 82 wk [abstract no.16-OR]. *Diabetes* 2005; 54(1):A4-5.
47. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm M, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2005; 143(8):559-569.
48. Fineman MS, Shen LZ, Taylor K, Kim DD, Baron AD. 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; 20:411-417.
49. Maggs D, Kim D, Holcombe J, et al. Exenatide induced reduction in A1C and body weight in long-term trials are not explained by gastrointestinal side effects [abstract no.485-P]. *Diabetes* 2005; 54(1): A120.