

Фармакологические эффекты и результаты клинических исследований первого представителя класса инкретиномиметиков эксенатида

Аметов А.С., Камынина Л.Л.

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва
(ректор — академик РАМН Л.К. Мошкетова)

В обзоре отражены фармакологические эффекты, результаты клинических исследований, безопасность и перспективы изучения первого представителя класса инкретиномиметиков эксенатида.

Ключевые слова: сахарный диабет, инкретин, глюкагоноподобный пептид, эксенатид

Pharmacological effects and results of clinical trials of the first incretinomimetic exenatide

Ametov A.S., Kamynina L.L.

Russian Medical Academy of Postgraduate Training, Moscow

The review is devoted to the pharmacological effects, the results of clinical trials, safety and the research perspectives of the first incretinomimetic exenatide

Key words: diabetes mellitus, incretin, glucagon-like peptide, exenatide

Эксенатид (препарат Баета®, Eli Lilly and Company) — первый представитель класса инкретиномиметиков, используемый в клинической практике с 2005 г. В соответствии с объединенным консенсусом ADA/EASD и Российскими алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (СД), эксенатид рассматривается в качестве препарата второй линии терапии СД.

Эксенатид, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) человека, представляет собой синтетический аналог природного соединения эксентина-4 и имеет 53% сходство строения с ГПП-1. В отличие от нативного ГПП-1 эксенатид устойчив к инактивирующему действию фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), что обеспечивает увеличение времени его полувыведения до 2,5 ч и позволяет вводить препарат дважды в сутки в течение 1 часа перед двумя главными приемами пищи (как правило, перед завтраком и ужином). Путь введения эксенатида — подкожный, выведение происходит преимущественно почками. Важным обстоятельством является то, что эксенатид вводится в строго фиксированной дозе (5 или 10 мкг), и это исключает необходимость подбора и тщательной титрации дозы, которая неизбежно возникает при назначении инсулинотерапии.

Механизмы улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, связанные с терапией эксенатидом

Эксенатид является функциональным аналогом ГПП-1. Различают панкреатические и внепанкреатические эффекты эксенатида. Установлено, что его инсулинотропная активность способствует улучшению гликемического контроля при СД 2 типа (СД2) посредством нескольких механизмов регуляции метаболизма глюкозы (табл. 1).

Секреция инсулина. Связываясь с рецептором ГПП-1 β-клетки поджелудочной железы, эксенатид увеличивает глюкозозависимый синтез инсулина посредством активации внутриклеточной цАМФ. У пациентов с СД2 подкожное введение эксенатида характеризуется дозозависимым и значимым (в сравнении с плацебо) увеличением уровня инсулина плазмы в течение 3 часов [1, 2]. Эксенатид также восстанавливает

как первую, так и вторую фазу секреции инсулина у пациентов с СД2, что свидетельствует об улучшении функции β-клеток.

Секреция глюкагона. Эксенатид оказывает влияние на патогенетически обусловленную заболеванием неадекватно высокую секрецию глюкагона у пациентов, страдающих СД2, снижая глюкагономию как натощак, так и после еды. Между тем, в состоянии гипогликемии супрессивный эффект глюкагона не проявляется.

Увеличение массы β-клеток. Сообщается, что *in vitro* и в экспериментальных исследованиях с участием животных введение эксенатида вызывает стимулирование неогенеза и пролиферацию β-клеток, подавляет их апоптоз. В экспериментах на животных эксенатид демонстрирует улучшение чувствительности к инсулину.

Улучшение функции β-клеток. При назначении эксенатида пациентам с неудовлетворительным контролем гликемии, находящимся на комбинированной терапии пероральными сахароснижающими препаратами, установлено изменение индекса НОМА-В с 48,8±2,0 до 67,6±3,2% спустя 52 нед от начала лечения. Динамика индекса НОМА-S не было обнаружено [3]. Использование эугликемического инсулинового клэмп и гипергликемического клэмп сопровождалось улучшением функции β-клеток и чувствительности к инсулину у пациентов, получающих комбинированную терапию «эксенатид + метформин + росиглитазон» [4].

Скорость опорожнения желудка. Введение эксенатида дозозависимо замедляет скорость опорожнения желудка при приеме

Таблица 1

Первичные глюкорегуляторные эффекты эксенатида у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа	
Немедленные	Отсроченные
<ul style="list-style-type: none"> • Улучшение глюкозозависимой секреции инсулина • Восстановление двухфазной секреции инсулина • Подавление неадекватно высокой секреции глюкагона • Замедление скорости опорожнения желудка 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение потребления пищи • Снижение массы тела • Улучшение чувствительности к инсулину • Потенцирование опосредованного глюкозой синтеза проинсулина

Адаптировано согласно Cvetković R.S. & Plosker G.I. [1].

как твердой, так и жидкой пищи, что способствует устранению постприандиальных пиков гликемии. Установлено замедление энтерального всасывания и снижение скорости поступления углеводов пищи в кровоток.

Снижение аппетита и объема потребляемой пищи при введении эксенатида связано с центральным механизмом формирования чувства насыщения.

Наличие рецепторов к ГПП-1 в клетках других тканей — головном мозге, энтероцитах, адипоцитах, кардиомиоцитах, эндотелии сосудов и т.д. [2] — предполагает возможные внепанкреатические эффекты ГПП-1.

Клинические исследования с участием эксенатида

Зарегистрированы многочисленные клинические исследования, в которых оценена переносимость, безопасность, а также эффективность эксенатида в виде моно- и комбинированной терапии. Назначение эксенатида сопровождается более выраженным снижением уровня HbA_{1c} при его более высоком исходном уровне [5–7].

Рассмотрим результаты наиболее важных клинических исследований, позволяющих получить достаточно полное и точное представление о роли и месте инкретиномиметика эксенатида в управлении СД2.

Эксенатид и стартовая терапия СД2

Использование эксенатида в виде монотерапии было одобрено Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 2009 г., через несколько лет после официального разрешения использования препарата в составе комбинированной терапии при неудовлетворительном контроле СД2 пероральными сахароснижающими препаратами.

В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании подтверждена клиническая эффективность назначения монотерапии эксенатида 232 пациентам с СД2 со средней продолжительностью заболевания 2 года, придерживающимся диетотерапии в сочетании с физической активностью. Продemonстрирована большая эффективность дозы эксенатида 10 мкг 2 раза в сутки в сравнении с дозой 5 мкг 2 раза в сутки. Через 24 недели введения 10; 5 мкг эксенатида и плацебо отмечено снижение уровня HbA_{1c} на 0,9; 0,7 и 0,2% соответственно, обусловленное улучшением как постприандиальной, так и гликемии натощак. При этом целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0\%$ достигли соответственно 46, 48 и 29% пациентов ($p=0,036$ и $0,024$). Снижение массы тела составило 3,1; 2,8 и 1,4 кг ($p<0,001$ и $p<0,004$ в сравнении с плацебо). Индекс НОМА-В к концу исследования возрос на 32 и 28% ($p=0,002$ и $p=0,010$) при введении дозы эксенатида 5 и 10 мкг 2 раза в сутки в сравнении с 6% в группе получавших плацебо [8].

В другом 24-недельном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 194 пациента, показана эффективность монотерапии эксенатидом в дополнение к программе модификации образа жизни (снижение калоража на 600 ккал/сут и физическая активность не менее 2,5 ч в неделю). Снижение массы тела у таких пациентов составило в среднем 6,16 кг в сравнении с 3,97 кг в группе получавших плацебо ($p=0,003$). Уровень HbA_{1c} уменьшился на 1,21 и 0,73% соответственно. Отмечена положительная динамика показателей артериального давления. В обеих группах не было выявлено достоверных различий в количестве пациентов, отказавшихся от продолжения исследования вследствие развития побочных явлений, в том числе — гипогликемий [9].

Таким образом, применение эксенатида в виде монотерапии может рассматриваться как эффективная стартовая и поддерживающая терапия СД2.

Эксенатид и комбинированная пероральная сахароснижающая терапия

Впервые эксенатид был применен в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами, наиболее часто используемыми в управлении СД. Эффективность и безопасность данной схемы лечения в настоящее время является наиболее изученной. Важно подчеркнуть, что эффекты, связанные с применением секретогогов, характеризуются увеличением массы тела и повышенным риском развития гипогликемии, что может быть нивелировано дополнительным назначением эксенатида.

В тройном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании AMIGO (AC2993: Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes III), продолжавшемся 30 недель, пациентам, находящимся на комбинированной терапии «метформин + препараты сульфонилмочевины», дополнительно предписывалось введение эксенатида в дозе 10, 5 или 0 мкг 2 р/сут [10]. Динамика уровня HbA_{1c} к 30 неделе составила в среднем $-0,78$ $-0,40$ и $+0,08\%$ при использовании эксенатида 10, 5 мкг/сут или плацебо. Число пациентов, достигших уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$, составило 46% (10 мкг), 32% (5 мкг) и 13% в группе плацебо ($p<0,01$). Назначение эксенатида способствовало достоверному снижению массы тела в указанных подгруппах на $-2,8$ (10 мкг) и $-1,6$ кг (5 мкг) ($p<0,01$ в сравнении с плацебо). Важно отметить, что на фоне введения эксенатида не было зафиксировано развития тяжелых гипогликемических состояний [10].

Проведено несколько исследований с аналогичным дизайном, в которых зафиксировано статистически значимое улучшение показателей гликемического контроля, липидного спектра, антропометрических показателей на фоне введения эксенатида. В качестве примера приводим динамику массы тела при введении эксенатида на фоне приема метформина и/или препаратов сульфонилмочевины (рис. 1).

Сообщается об улучшении функции β -клеток и чувствительности к инсулину (по данным гипергликемического и гиперинсулинемического эугликемического клэмп) при назначении эксенатида и/или тиазолидиндионов пациентам,

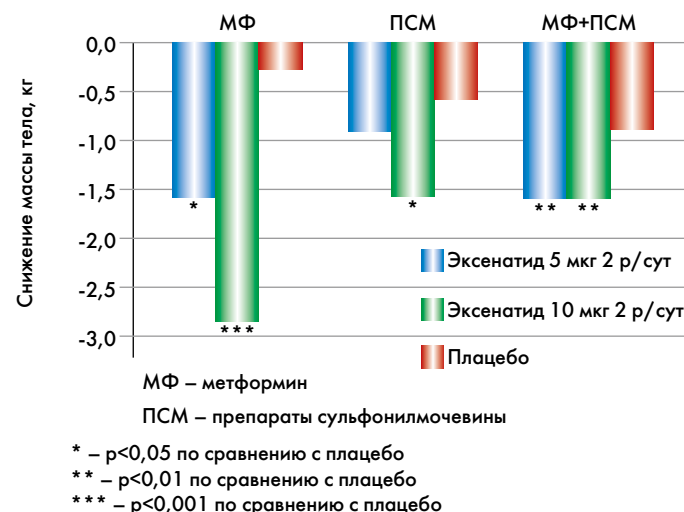


Рис. 1. Снижение массы тела при назначении эксенатида в дополнение к пероральной сахароснижающей терапии (метформин и/или препараты сульфонилмочевины) у пациентов с неудовлетворительным контролем сахарного диабета 2 типа [10–12]

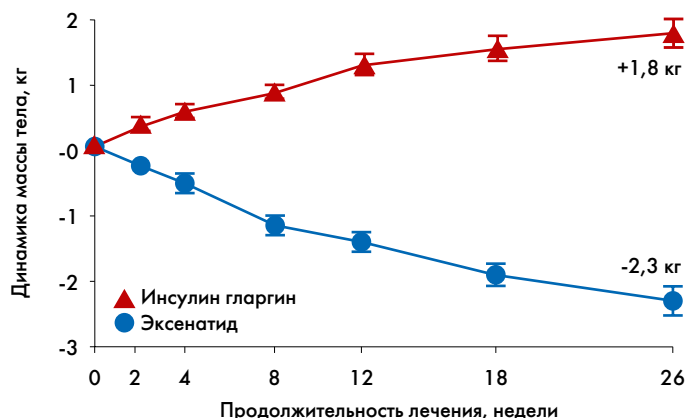


Рис. 2. Влияние терапии эксенатидом на динамику массы тела в сравнении с инсулином гларгин [16]

принимающим метформин. Показано, что введение эксенатида в продолжение 20 недель демонстрирует лучшую динамику углеводного обмена при одновременном назначении эксенатида и росиглитазона. Отмечено снижение массы тела в группе эксенатида и комбинированной терапии, в то время как прием росиглитазона сопровождался набором веса (в среднем $-2,8$, $-1,2$ и $+1,5$ кг соответственно, $p < 0,05$). Первая и вторая фаза секреции инсулина была значительно выше на фоне приема эксенатида, в то время как чувствительность к инсулину оказалась более высокой у пациентов, получающих комбинированную терапию с участием росиглитазона [4]. Результаты метаанализа, выполненного Pinelli N.R. и соавт. [13], подтвердили, что комбинация тиазолидиндионов и эксенатида является рациональной, так как тиазолидиндионы оказывают более эффективное влияние на динамику углеводного обмена, а эксенатид устраняет свойственное этому классу пероральных препаратов существенное увеличение массы тела.

Следующий шаг при неадекватном контроле гликемии в случае пероральной сахароснижающей терапии: эксенатид или инсулинотерапия

Исторически сложилось так, что вначале эксенатид был предложен как альтернативный препарат стартовому назначению базального инсулина (гларгин, детемир) пациентам с неадекватным контролем гликемии на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов.

В большинстве клинических исследований, посвященных данной проблеме, использовался инсулин гларгин, вво-

димый 1 р/сут. Назначение эксенатида приводило к сопоставимому с инсулином гларгин улучшению гликемического контроля и снижению уровня HbA_{1c} на 1,1% в обоих случаях. Однако эксенатид обеспечивал достоверное снижение массы тела, в то время как инсулинотерапия способствовала ее повышению (рис. 2). Аналогичные результаты получены в других рандомизированных клинических исследованиях, сопоставивших эффективность назначения эксенатида в сравнении с инсулином гларгин (HEELA – Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin [14]), инсулином детемир [15], двухфазным инсулином аспарт (Новомикс 30) [3].

При рассмотрении эффективности использования готовых смесей двухфазного инсулина аспарт и эксенатида продемонстрировано более выраженное воздействие инкретина на снижение уровня постпрандиальной гипергликемии, а премикса инсулина – на гликемию натощак (рис. 3). В группе эксенатида было выявлено меньшее число гипогликемий [15]. Проведенный экономический анализ соотношения «цена – стоимость» подтвердил предпочтение назначения эксенатида в сравнении с инсулинотерапией. Внедрение в амбулаторную клиническую практику управления СД2 препарата эксенатид значительно снижает расходы системы здравоохранения на госпитализацию, титрацию и материалы, необходимые для ежедневного мониторингирования гликемии (тест-полоски, ланцеты, глюкометры, лабораторная диагностика и др.), а также на лечение фатальных и нефатальных осложнений СД, так как способствует длительному и стойкому поддержанию целевых параметров углеводного обмена и стабильному долгосрочному снижению массы тела [18].

Дополнительные положительные эффекты эксенатида

Снижение массы тела. Терапия эксенатидом не только улучшает гликемический контроль, но и вызывает значительное снижение массы тела (в отличие от препаратов сульфонилмочевины и инсулинотерапии), что отвечает стандартам управления СД2 у тучных пациентов. Комбинация эксенатида с другими сахароснижающими препаратами, приводящими к набору массы тела, приводит к нивелированию этого отрицательного действия. В обзоре Norris S.R. и соавт., систематизировавшем результаты 17 исследований, подчеркивается, что терапия эксенатидом в продолжение 16–30 недель сопровождается снижением массы тела на 1,0–2,5 кг [5].

Положительное влияние эксенатида на снижение массы тела не ограничивается лишь временными рамками клини-

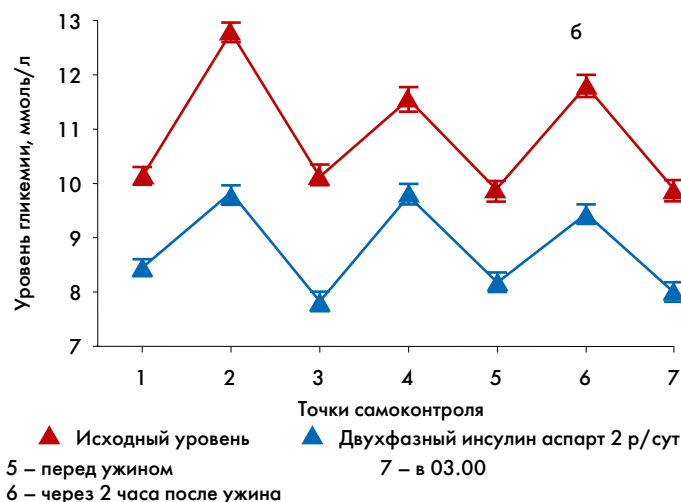
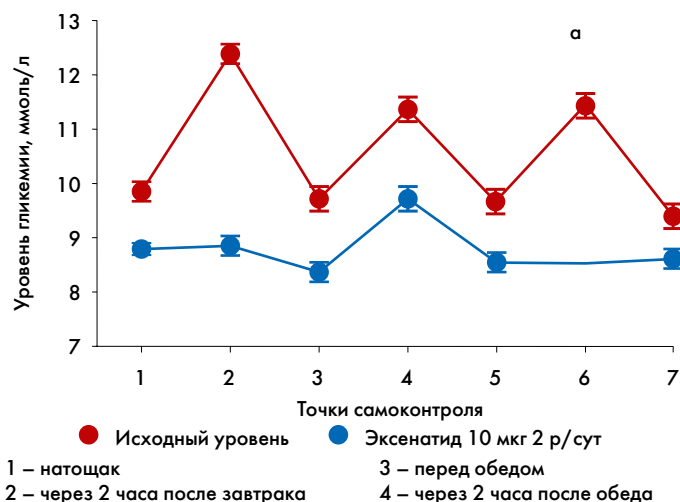


Рис. 3. Гликемический профиль по данным 7-точечного самоконтроля гликемии на фоне введения эксенатида (а) и инсулина аспарт (б) [3]

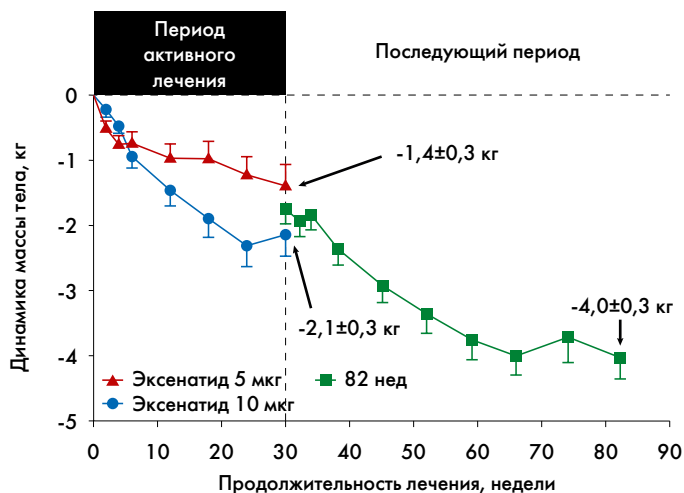


Рис. 4. Динамика массы тела у пациентов, получающих эксенатид в дополнение к базовой терапии «препараты сульфонилмочевины + метформин» [17]

ческих исследований, а является долгосрочным. Например, в исследовании Riddle M.C. и соавт. [17] продемонстрировано прогрессирующее снижение массы тела у пациентов, получающих комбинированную терапию «препараты сульфонилмочевины + метформин + эксенатид» в продолжение следующего после завершения исследования года (рис. 4).

Важно, что сопоставимое снижение массы тела наблюдалось как у пациентов, предъявлявших гастроинтестинальные жалобы, так и у не имевших их [17]. Необходимо отметить, что включение эксенатида в схему комбинированной терапии приводит к снижению процентного содержания висцерального жира и увеличению объема мышечной массы [20].

Изменение пищевого поведения, наблюдаемое при введении эксенатида, обусловлено как воздействием на центральные механизмы регуляции аппетита и уменьшением объема употребляемой пищи, так и замедлением скорости опорожнения желудка.

Снижение артериального давления. Монотерапия эксенатидом в продолжение первых 24 недель способствовала снижению систолического артериального давления (САД) на $-9,44 \pm 1,40$ мм рт. ст. в сравнении с группой плацебо ($-1,97 \pm 1,40$, $p < 0,001$), диастолического артериального давления (ДАД) — на $-2,22 \pm 1,00$ мм рт. ст. (повышение в группе плацебо $+0,47 \pm 0,99$, $p = 0,04$) [8]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном пилотном исследовании продемонстрировано снижение ДАД и САД (как среднесуточного, так и ночного) по данным суточного мониторингирования АД у пациентов с СД2 и артериальной гипертензией 1 степени (рис. 5). Эксенатид был назначен в дополнение к уже применявшейся терапии метформином, тиазолидиндионом или их комбинации. Тенденция к снижению САД и ДАД определялась уже на второй неделе введения эксенатида.

Ретроспективный анализ 1709 амбулаторных карт служащих компании General Electric, получавших в течение полугода эксенатид, выявил снижение САД ($-8,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$) и ДАД ($-5,3$ мм рт. ст., $p < 0,001$) у пациентов, уровень артериального давления которых превышал целевые значения (≥ 130 и ≥ 80 мм рт. ст. соответственно) [22].

Положительное влияние на липидемию. Показано, что введение эксенатида снижает постприанциальный уровень триглицеридов, аполипопротеина-B48, холестерина в составе липопротеинов очень низкой плотности в большей степени в сравнении с альтернативным назначением инсулина гларгин через год от начала терапии [22]. Улучшение показателей липидного спектра происходит не только при выраженном

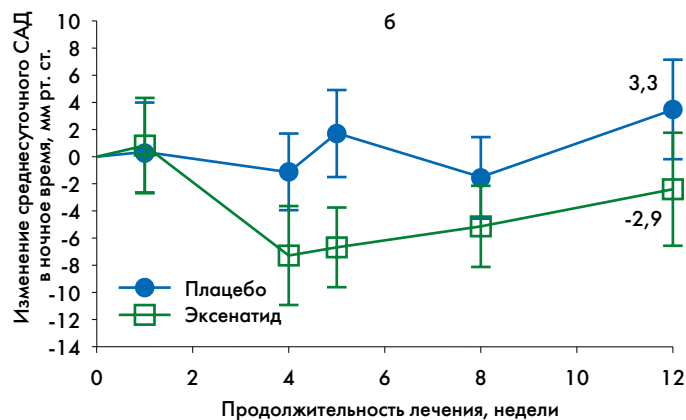
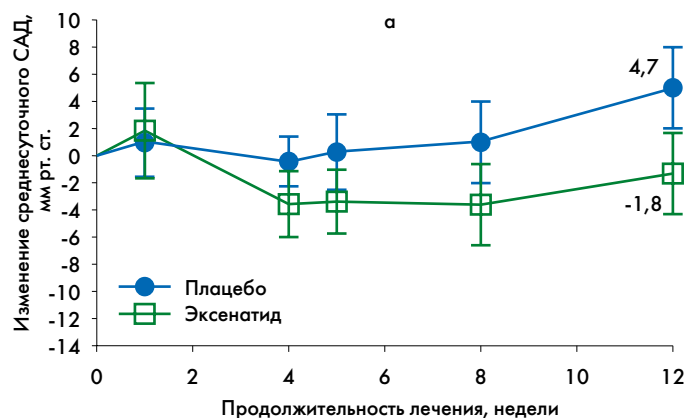


Рис. 5. Влияние эксенатида на суточный (а) и ночной (б) профиль САД у пациентов с предшествующей терапией метформином и/или тиазолидиндионом [21]

снижении массы тела, но и у пациентов без значительной ее потери. Коррекции дозы статинов при назначении эксенатида не требуется [23].

Снижение маркеров кардиоваскулярного риска. Назначение эксенатида пациентам, ранее получавшим монотерапию метформином, через год комбинированной терапии приводит к снижению уровня адипонектина на 12%, высокочувствительного С-реактивного белка — на 61%. Подтверждено снижение процессов перекисного окисления липидов. Установлено, что эксенатид способствует постприанциальному снижению уровня холестерина в составе липопротеинов низкой плотности, не воздействуя на apo-A1 [24]. Введение эксенатида мышам с СД2 предотвращает развитие гомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

Кардиопротективный эффект эксенатида обусловлен также увеличением уровня антиоксиданта гемсинтетазы-1, ингибитора апоптоза Bcl-2, фосфорилированной серин-треониновой киназы Akt (активация которой способствует восстановлению толщины сердечной стенки после перенесенной ишемии и улучшает функцию выживших кардиомиоцитов) и, наоборот — снижением уровня каспазы 3, вызывающей апоптоз кардиомиоцитов [25].

Вопросы безопасности эксенатида

Гастроинтестинальные жалобы (чувство переполнения желудка и тошнота слабой или умеренной степени выраженности), встречающиеся в 20–40% случаев, являются наиболее характерными и у большинства пациентов носят транзиторный характер. Необходимо отметить, что субъективный фактор вносит существенный вклад в оценку частоты встречаемости диспептических явлений. Сообщается о двукратном увеличении

случаев тошноты среди пациентов, получавших эксенатид в плацебо-контролируемой части исследования AMIGO, уже после того, как им стало известно, что они достоверно получают инъекции эксенатида [10].

Гипогликемические реакции, как известно, являются основным барьером на пути интенсификации сахароснижающей терапии. Важно отметить, что развитие тяжелых гипогликемических состояний отмечено лишь при комбинации эксенатида с препаратами сульфонилмочевины. При уменьшении доз данных сахароснижающих препаратов гипогликемические состояния не наблюдаются. Кроме того, на фоне назначения эксенатида значительно уменьшается число ночных гипогликемий.

Пролонгирование QTc-интервала увеличивает риск развития аритмии. Данное осложнение сахароснижающей терапии (клинически значимое), не отмечено при введении эксенатида здоровым добровольцам и пациентам с СД2 (QT-исследования) [26].

Иммуногенность. Введение эксенатида сопровождается образованием антител к препарату, обнаруживаемых у 40–49% пациентов. В частности, это может объясняться неполной гомологичностью (идентичностью последовательности аминокислот) эксенатида нативному ГПП-1. Между тем, антитела не обладают перекрестным реагированием с ГПП-1 человека и не влияют на эффективность препарата. Корреляции между титром антител и развитием побочных явлений не прослеживается [19].

Панкреатит. Согласно данным FDA, известно о 36 случаях развития панкреатита на фоне введения эксенатида, при этом у 90% пациентов имелся по крайней мере один фактор риска развития острого панкреатита перед назначением препарата.

Почечная недостаточность. Эksenатид не обладает прямым нефротоксическим действием. В ноябре 2009 г., по данным FDA, сообщено о 78 наблюдениях нарушения функции почек на фоне введения эксенатида (62 из них было ассоциировано с развитием острой и 16 – хронической почечной недостаточности). Анализ данных случаев выявил имевшиеся перед началом введения эксенатида факторы риска развития болезни почек или своевременно не диагностированную хроническую болезнь почек [19].

Остеопороз, осложненный костными переломами, является серьезной проблемой для пациентов с большой длительностью СД, быстро снизивших массу тела. Показано, что введение эксенатида в продолжение 44 недель не ухудшает показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и маркеров как костного метаболизма, так и кальциевого обмена в данной группе пациентов, несмотря на снижение веса (в среднем на 4,4 кг). Механизм действия ГПП-1 на костную ткань у человека не уточнен. Однако у мышей, лишенных рецептора ГПП-1, повышаются процессы резорбции костной ткани и снижается МПКТ. Введение эксенатида крысам с СД2 и инсулинорезистентностью способствует костеобразованию [27].

Эксенатид и беременность. В настоящее время эксенатид рассматривается как лекарственный препарат категории С, использование которого возможно в случае, если ожидаемый терапевтический эффект препарата превосходит потенциальный риск для плода. Пациенткам, принимающим эксенатид, рекомендуется его отмена при наступлении беременности и в период лактации. Продолжается набор пациенток в пилотное исследование по оценке фармакокинетики и фармакодинамики эксенатида при гестационном диабете. В США создается Регистр беременных, получавших эксенатид (2007–2012 гг.), изучается его влияние на исход беременности для матери и плода. Учитывая возможное наступление беременности на фоне введения эксенатида, было предпринято исследование, оценивающее его трансплацентарный транспорт *ex vivo*. Перфузия изолированного котиледона подтвердила незначительный потенциал прохождения эксенатида через плацентарный барьер (соотношение концентраций эксенатида в пупочной вене плода и материнской части плаценты $\leq 0,017$) [28].

Выводы

- Эksenатид – первый инкретиномиметик, появившийся в клинической практике в 2005 г. Время полувыведения – 2,5 ч. Препарат вводится подкожно 2 раза в сутки в течение часа перед основными приемами пищи.
- Эksenатид выпускается в виде шприц-ручек, позволяющих вводить препарат в дозе 5 или 10 мкг. Залогом эффективности использования препарата является четкое соблюдение схемы терапии, предполагающей использование эксенатида в дозировке 5 мкг 2 раза в сутки в течение первого месяца лечения с переходом на дозировку 10 мкг 2 раза в сутки, начиная со второго месяца терапии препаратом.
- Эksenатид эффективно используется в виде монотерапии и комбинированной терапии с пероральными сахароснижающими препаратами.
- Добавление эксенатида к уже имеющейся сахароснижающей терапии позволяет достичь уровня $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ у 30–60% пациентов.
- Эksenатид способствует улучшению метаболических параметров и показателей липидного профиля, улучшает функцию β -клеток.
- Эksenатид оказывает долгосрочный эффект на снижение массы тела.
- Необходимо тщательный подбор пациентов для исключения развития редких тяжелых соматических осложнений – панкреатита, почечной недостаточности.
- Углубленное изучение патофизиологических процессов, обусловленных нарушением действия ГПП-1 при СД 2 типа и корректируемых введением эксенатида, подтвердило эффективность первого представителя класса инкретиномиметиков и открыло новые возможности для терапии пациентов с СД2.

Литература

1. Cvetković R.S., Plosker G.L. Exenatide: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea) // *Drugs*. – 2007. – № 67(6). – P. 935–954.
2. Mafong D.D., Henry R.R. Exenatide as a treatment for diabetes and obesity: implications for cardiovascular risk reduction // *Curr Atheroscler Rep*. – 2008. – № 10 (1). – P. 55–60.
3. Nauck M.A., Duran S., Kim D., Johns D., Northrup J., Festa A., Brodows R., Trautmann M. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were sub-optimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study // *Diabetologia*. – 2007. – № 50 (2). – P. 259–267.
4. DeFronzo R.A., Triplitt C., Qu Y., Lewis M.S., Maggs D., Glass L.C. Effects of exenatide plus rosiglitazone on beta-cell function and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes on metformin // *Diabetes Care*. – 2010. – № 33 (5). – P. 951–957.
5. Norris S.L., Lee N., Thakurta S., Chan B.K. Exenatide efficacy and safety: a systematic review // *Diabet Med*. – 2009. – № 26 (9). – P. 837–846.
6. Аметов А.С., Пьяных О.П., Ильичева А.В. Последние достижения в лечении сахарного диабета типа 2: эксенатид – первый экзогенный инкретиномиметик инкретина глюкагоно-подобного пептида-1 // *Фарматека*. – 2008. – № 2. – С. 10–15.
7. Викулова О.К., Шестакова М.В. Клиническая эффективность миметика инкретина эксенатида: результаты исследований и показания к применению у больных сахарным диабетом типа 2 // *Consilium Medicum*. – 2008. – № 10 (9). – С. 35–41.

8. Moretto T.J., Milton D.R., Ridge T.D., Macconell L.A., Okerson T., Wolka A.M., Brodows R.G. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study // *Clin Ther.* – 2008. – № 30 (8). – P. 1448–1460.
9. Apovian C.M., Bergenstal R.M., Cuddihy R.M., Qu Y., Lenox S., Lewis M.S., Glass L.C. Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes // *Am. J. Med.* – 2010. – № 123 (5). – P. 468. e9–17.
10. DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D. 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.
11. Kendall D.M., Riddle M.C., Rosenstock J., Zhuang D., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D. 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.
12. Buse J.B., Henry R.R., Han J., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D.; Exenatide-113 Clinical Study Group. 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.
13. Pinelli N.R., Cha R., Brown M.B., Jaber L.A. Addition of thiazolidinedione or exenatide to oral agents in type 2 diabetes: a meta-analysis // *Ann Pharmacother.* – 2008. – № 42 (11). – P. 1541–1551.
14. Davies M.J., Donnelly R., Barnett A.H., Jones S., Nicolay C., Kilcoyne A. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study // *Diabetes Obes Metab.* – 2009. – № 11 (12). – P. 1153–1162.
15. Garg S.K. The role of basal insulin and glucagon-like peptide-1 agonists in the therapeutic management of type 2 diabetes – a comprehensive review // *Diabetes Technol Ther.* – 2010. – № 12 (1). – P. 11–24.
16. Heine R.J., Van Gaal L.F., Johns D., Mihm M.J., Widell M.H., Brodows R.G.; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial // *Ann Intern. Med.* – 2005. – № 143 (8). – P. 559–569.
17. Riddle M.C., Henry R.R., Poon T.H., Zhang B., Mac S.M., Holcombe J.H., Kim D.D., Maggs D.G. Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2006. – № 22 (6). – P. 483–491.
18. Mittendorf T., Smith-Palmer J., Timlin L. et al. Evaluation of exenatide vs. insulin glargine in type 2 diabetes: cost-effectiveness analysis in the German setting // *Diabetes Obes. Metab.* – 2009. – № 11 (11). – P. 1068–1079.
19. Gallwitz B. Benefit-risk assessment of exenatide in the therapy of type 2 diabetes mellitus // *Drug Saf.* – 2010. – № 33 (2). – P. 87–100.
20. Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Ситников В.В., Митяева О.А., Пашинцева Л.П., Буданцева Т.А., Иванова Е.А. Опыт применения инкретиномиметика эксенатид (Баета) в лечении больных сахарным диабетом типа 2 с ожирением // *Фарматека.* – 2009. – № 3. – С. 32–37.
21. Gill A., Hoogwerf B.J., Burger J., Bruce S., Macconell L., Yan P., Braun D., Giaconia J., Malone J. Effect of exenatide on heart rate and blood pressure in subjects with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study // *Cardiovasc Diabetol.* – 2010. – № 9. – P. 6.
22. Brixner D.I., McAdam-Marx C., Ye X., Boye K.S., Nielsen L.L., Wintle M., Misurski D., Fabunmi R. Six-month outcomes on A1C and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in an ambulatory care setting // *Diabetes Obes. Metab.* – 2009. – № 11 (12). – P. 1122–1130.
23. Аметов А.С. Влияние терапии эксенатидом на различные показатели метаболизма и факторы риска диабетических осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа // *РМЖ.* – 2008. – № 16 (28). – С. 1862–1869.
24. Bunck M.C., Diamant M., Eliasson B., Cornér A., Shaginan R.M., Heine R.J., Taskinen M.R., Yki-Järvinen H., Smith U. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition // *Diabetes Care.* – 2010. – № 33 (8). – P. 1734–1737.
25. Anagnostis P., Athyros V.G., Adamidou F., Panagiotou A., Kita M., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control // *Diabetes Obes. Metab.* – 2011. – № 13 (4). – P. 302–312.
26. Ratner R., Han J., Nicewarner D., Yushmanova I., Hoogwerf B.J., Shen L. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol.* – 2011. – № 10. – P. 22.
27. Bunck M.C., Eliasson B., Cornér A., Heine R.J., Shaginan R.M., Taskinen M.R., Yki-Järvinen H., Smith U., Diamant M. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* – 2011. – № 13 (4). – P. 374–377.
28. Hiles R.A., Bawdon R.E., Petrella E.M. Ex vivo human placental transfer of the peptides pramlintide and exenatide (synthetic exendin-4) // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2003. – № 22 (12). – P. 623–628.

Аметов Александр Сергеевич

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Камынина Людмила Леонидовна

к.т.н., ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

E-mail: petrology@yandex.ru