

Эффективность аналогов глюкагоноподобного пептида 1 экзенатида для достижения метаболического контроля и коррекции массы тела у пациентов с сахарным диабетом типа 2

Саприна Т.В., Гудкова Т.К., Столярова В.А., Мартынова С.Ю., Дударькова Н.Г., Ярошевская Т.Г., Кабилова Ю.А., Павленко О.А., Ворожцова И.Н.

Efficacy of GLP-1 analog to achieve metabolic control and correction of body weight in patients with type 2 diabetes mellitus

Saprina T.V., Gudkova T.K., Stolyarova V.A., Martynova S.Yu., Dudarkova N.G., Yaroshevskaya T.G., Kabirova Yu.A., Pavlenko O.A., Vorozhtsova I.N.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Саприна Т.В., Гудкова Т.К., Столярова В.А. и др.

Ожирение — один из ключевых факторов развития и прогрессирования сахарного диабета типа 2 (СД-2), ассоциируемый с повышением сердечно-сосудистого риска. Единственным классом сахароснижающих препаратов, который помимо эффективной коррекции гипергликемии обладает доказанным эффектом по снижению массы тела, являются миметики инкретиннов. Эксенатид (баета, Eli Lilly, США) — первый препарат этого класса, одобренный к применению в монотерапии. В статье представлены данные рандомизированных клинических исследований и данные собственного наблюдения эффективности препарата «Баета» в достижении метаболического контроля и коррекции массы тела у пациентов с СД-2.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, ожирение, миметики инкретиннов, эксенатид, баета.

Obesity associated with the enhanced risk of cardiovascular disorders plays a key role in the evolution 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, Eli Lilly, USA) is the first drug of this class approved for the use as monotherapy. This paper presents data of clinical studies and owns data on the effectiveness of the drug Byetta in achieving metabolic control and weight correction in patients with type 2 diabetes.

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

УДК 616.379-008.64-056.257-08:577.171.7

Введение

С 70-х г. XX в. в мире отмечается значительный рост распространенности сахарного диабета (СД) типа 2, темпы которого в настоящее время не только не имеют тенденции к снижению, но, напротив, продолжают экспоненциально увеличиваться. По оценкам специалистов, число случаев СД (из которых 90—95% приходится на СД типа 2 (СД-2)) в мире за 30-летний пе-

риод (2000—2030 гг.) возрастет более чем вдвое и составит 366 млн [17].

Несмотря на большое разнообразие антидиабетических средств, существующих в настоящее время на фармацевтическом рынке, адекватная коррекция гипергликемии и достижение удовлетворительной компенсации СД-2 остаются до сих пор трудной задачей. К сожалению, назначение пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) как в виде монотерапии, так и в комбинации с инсулином часто не позволяет

достичь оптимального контроля диабета. Так, согласно данным исследования UKPDS, эффективность терапии по мере увеличения длительности СД-2 снижается: целевых показателей HbA_{1c} менее 7% достигают только 50% пациентов при стаже заболевания 3 года и лишь 25% пациентов — при длительности СД 9 лет [18]. Кроме того, интенсивная терапия СД-2 с назначением большого количества лекарственных препаратов сопряжена с увеличением риска побочных эффектов (гипогликемия, повышение массы тела).

В связи с этим несомненный клинический интерес представляет появление нового класса препаратов — миметиков инкретина, открывающих уникальные возможности патофизиологически обоснованной терапии для пациентов с СД-2.

Инкретиномиметики имитируют антидиабетическое, или сахароснижающее, действие природного гормона инкретина человека глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). После приема глюкозы с пищей наблюдается более выраженное увеличение секреции инсулина по сравнению с тем, которое отмечается после внутривенной инфузии, сопровождающейся идентичным повышением уровня глюкозы в крови. Этот эффект был назван инкретиновым.

Поскольку нативный препарат ГПП-1 не может использоваться в терапии СД-2 вследствие очень короткого периода жизни и быстрой деградации специфическим ферментом — дипептидилпептидазой IV (ДПП IV) [8], были разработаны миметики инкретина. Первым представителем этого класса препаратов, который успешно применяется в лечении СД-2, является эксенатид [3].

По своей структуре эксенатид представляет собой синтетический пептид, на 53% идентичный человеческому ГПП-1 [16]. 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 [11].

Как известно, до 90% пациентов с СД-2 страдают избыточной массой тела и ожирением [2], которое, как при наличии СД, так и само по себе, является важным фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др. [1]. В связи с этим применение сахароснижающих препара-

тов, способных оказывать не прямые положительные эффекты на различные показатели метаболизма (МТ, показатели липидного спектра крови, артериального давления и печеночных ферментов), у пациентов с СД-2 представляет несомненные клинические перспективы и является мощным фактором при выборе препарата в пользу инкретиномиметиков.

За последние годы был проведен широкий круг исследований, подтверждающих высокую эффективность эксенатида (баеты) [2, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 15, 19].

Эксенатид в комбинированной терапии. Три 30-недельных плацебоконтролируемых исследования, известные под аббревиатурой AMIGO (AC2993: Diabetes Management for Improving Glucose Outcomes) [7, 9, 12] представили убедительные доказательства об эффективности эксенатида у пациентов с СД-2 с неудовлетворительной компенсацией диабета на предшествующей терапии метформином [9], препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) [7] или их комбинацией [12]. В исследовании приняли участие в общей сложности 1 446 пациентов. Средний уровень HbA_{1c} при включении в исследование составил $(8,4 \pm 1,1)\%$. Через 30 нед терапии эксенатидом в дозе 5 или 10 мкг дважды в сутки в сочетании с исходной терапией ПССП пациенты достигали значительного улучшения показателей углеводного обмена во всех трех исследованиях AMIGO. Доверительный интервал для динамики уровня HbA_{1c} составил $-0,4...-0,55\%$ при дозе эксенатида 5 мкг и $-0,77...-0,86\%$ при дозе 10 мкг по сравнению с увеличением показателя в группе плацебо $0,08...0,23\%$.

Аналогичные изменения HbA_{1c} отмечались в менее крупном исследовании продолжительностью 16 нед, где эксенатид назначался на фоне базисной терапии тиазолидиндионами (ТЗД) [19]. В этом исследовании был определен и конкретизирован профиль целевого пациента для терапии эксенатидом: возраст от 25 до 45 лет, обоего пола, с избыточной массой тела или ожирением, с неудовлетворительной компенсацией СД-2 по уровню HbA_{1c} . Как правило, длительность заболевания с момента постановки диагноза составляла в среднем 5 лет [2].

Сравнительные исследования эффективности эксенатида с инсулинами также проведены на фоне базовой терапии ПССП (метформином, ПСМ или их комбинацией). Результаты этих исследований продемонстрировали одинаковую эффективность эксенати-

да в дозе 10 мкг 2 раза в сутки по сравнению с инсулинами гларгином [5, 10] и аспартом 30/70 [15] в отношении коррекции углеводного обмена. Во всех исследованиях снижение уровня HbA_{1c} было сходным: на 1,04—1,36% против 0,89—1,36% в группах пациентов, получавших эксенатид и инсулин соответственно. При этом у больных, принимавших эксенатид, отмечалось снижение МТ на 2,3—2,5 кг, в то время как у пациентов на терапии инсулином — ее увеличение на 1,8—2,9 кг. Таким образом, применение эксенатида позволяет контролировать не только углеводный обмен, но и МТ в отличие от препаратов инсулина, которые при одинаковой сахароснижающей эффективности способствуют дальнейшему ее увеличению [2].

Эксенатид и снижение массы тела. Эффект снижения МТ, который изначально рассматривался как дополнительный, приобретает все большее значение, особенно в связи с катастрофическим ростом избыточной массы тела и ожирения среди пациентов с СД-2 [2].

В плацебоконтролируемых исследованиях в комбинации с другими ПССП [7, 9, 12] среднее снижение МТ при дозе эксенатида 5—10 мкг по сравнению с плацебо составило от 0,9 до 2,8 кг в течение 30 нед. Следует отметить, что динамика изменений МТ была более значимой у лиц, получавших в качестве базовой терапии метформин [9]. Однако даже у тех пациентов, которые получали ПСМ — препараты, традиционно ассоциированные с увеличением МТ, отмечалось достоверное ее снижение [7, 12]. Сравнимые показатели снижения МТ 2,8 и 3,1 кг на монотерапии эксенатидом 5 и 10 мкг в течение 24 нед подтверждают, что препарат обладает самостоятельным эффектом по снижению МТ, который не зависит от сопутствующей терапии ПССП [14]. При длительной (3,5 года) непрерывной терапии эксенатидом снижение МТ составило $(5,3 \pm 0,5)$ кг, продолжалось в течение всего периода исследования и не достигло плато [13]. Наиболее эффективна в отношении снижения МТ терапия эксенатидом в сочетании с мерами по изменению образа жизни. Так, назначение эксенатида на фоне гипокалорийной диеты и повышения физической активности до 2,5 ч в неделю с предоставлением регулярных консультаций диетолога и тренажерного зала приводило к максимальному снижению МТ в течение 24 нед терапии на $(6,16 \pm 0,54)$ кг по сравнению с достоверно меньшим снижением МТ $(3,97 \pm 0,52)$ кг, $p = 0,003$ в

группе плацебо, где также использовалась стратегия по активному изменению образа жизни [4].

Установлено, что снижение МТ при терапии эксенатидом происходит именно за счет жировой ткани, преимущественно висцерального жира, при этом тощая МТ не изменяется [6]. Эти данные были получены в небольшом исследовании у 36 пациентов с СД-2 в процессе изучения композиционного состава тела при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и опубликованы в 2010 г. [6]. Возможность эксенатида уменьшать абдоминальное ожирение, несомненно, требует дальнейшего изучения. Однако данное свойство препарата может стать одним из мощных факторов влияния на патогенетические механизмы прогрессирования СД-2 и сердечно-сосудистый риск [2].

Цель исследования — оценить эффективность терапии аналогом ГПП-1 (баета) на параметры метаболического контроля и уровень компенсации углеводного обмена, динамику изменений массы тела у пациентов с сахарным диабетом типа 2, ассоциированным с ожирением.

Материал и методы

На базе эндокринологической клиники и кафедры эндокринологии и диабетологии Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) (г. Томск) проведено открытое проспективное исследование, в которое вошли 34 пациента с СД-2, получавшие терапию эксенатидом (баета, Eli Lilly). Средний возраст обследованных составил $(48,6 \pm 3,4)$ года, стаж заболевания в среднем $(5,4 \pm 2,3)$ года. Всем больным проведено комплексное клинико-лабораторное обследование: клиническая антропометрия, измерение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), электрокардиограмма (ЭКГ), общий и биохимический анализ крови, исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликемического профиля, тактильной, болевой, температурной и вибрационной чувствительности нижних конечностей, осмотр офтальмолога и невролога. Для уточнения стадии диабетической нефропатии всем пациентам проводилось исследование уровня протеинурии в суточной моче, при ее отсутствии — анализ мочи на микроальбуминурию, подсчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта—Голта.

Все пациенты, находящиеся на лечении в эндокринологической клинике, подписали типовое, утвержденное клиническим советом СибГМУ, добровольное информированное согласие с планом диагностических мероприятий и лечения.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Excel (Windows XP) и SPSS 11.5. Данные представлены в виде медианы Me и межквартильного интервала Q_1 — Q_3 . Достоверность различий между независимыми группами оценивали с помощью критерия Манна—Уитни. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

У большинства обследованных диагностированы поздние осложнения СД: диабетическая полинейропатия — у 3 больных, диабетическая ретинопатия — у 11 (непролиферативная — у 10 человек, пролиферативная у 1), диабетическая нефропатия у 5 больных (в стадии микроальбуминурии у 4, протеинурия у 1 пациента). Исходно участники исследования имели различную степень абдоминально-висцерального ожирения, медиана антропометрических показателей составляла: МТ до исследования 125,6 (104,4—143,2) кг, индекс МТ (ИМТ) 44,2 (36,5—49,2) кг/м²; окружность талии (ОТ) 136 (101—145) см, окружность бедер (ОБ) 136,5 (124,8—154,9) см. Пациенты, которым был назначен эксенатид, имели неудовлетворительный контроль гликемии (HbA_{1c} $9,6 \pm 0,5\%$): на фоне монотерапии препаратами сульфонилмочевины (11 пациентов), метформином (6 больных), комбинированной терапии (ПСМ и метформин) — 3 человека, на инсулинотерапии — 3 пациента. Остальным 10 пациентам, включенным в исследование, эксенатид (баета) был назначен в виде монотерапии в связи с впервые выявленным СД-2. Применялась стандартная схема терапии: 1-й мес приема в дозе 5 мкг 2 раза в день подкожно, затем в дозе 10 мкг 2 раза в день в комбинации с ранее применяемыми препаратами. Период наблюдения составил 10 нед в среднем (от 1 мес до 1 года). Продолжительность приема препарата зависела от возможности пациентов приобретать средство, так как аналоги ГПП-1 не входят в список дополнительного лекарственного обеспечения.

Результаты

Через 24 нед у всех пациентов отмечалось улучшение углеводного обмена по показателям HbA_{1c}

(снижение в среднем на 1,4%, $p < 0,05$), снижение МТ в среднем на 6,1 кг (от 1,9 до 8,6 кг, $p < 0,01$), уменьшение ОТ на 6,4 см (от 2,3 до 8,9 см, $p < 0,05$), ОБ на 4,3 см (от 2,9 до 7,7 см, $p < 0,05$), снижение САД на 12,4 мм рт. ст., ДАД — на 3,2 мм рт. ст.

Терапия баетой в плане снижения МТ была эффективна во всех случаях и продемонстрировала типичную тенденцию к более выраженному снижению массы тела у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ > 40 кг/м², рис. 1). Анализ результатов исследования показал, что уменьшение МТ продолжалось в течение всего срока терапии эксенатидом (1 год) и за время наблюдения не достигало плато (рис. 2).

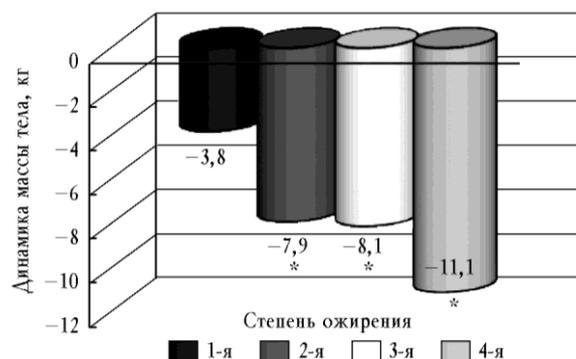


Рис. 1. Динамика изменений массы тела у пациентов с СД-2, получивших терапию баетой в зависимости от степени ожирения, период наблюдения 6 мес (здесь и на рис. 2—4 при расчетах в группах пациентов, прервавших лечение, использовали данные последнего наблюдения): * — $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов с ожирением 1-й степени

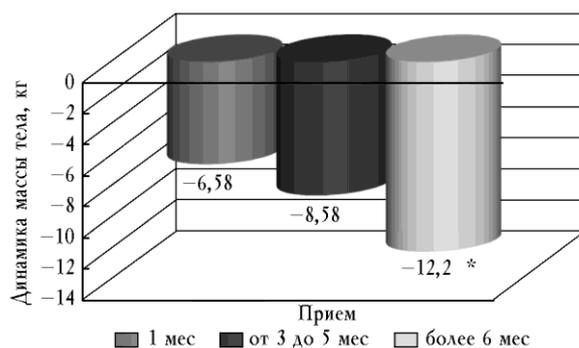


Рис. 2. Динамика изменений массы тела у пациентов с СД-2, получавших терапию баетой в зависимости от продолжительности приема: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов, получавших терапию баетой в течение 1 мес

По данным больших рандомизированных исследований известно о нивелировании эффектов аналогов ГПП-1 на динамику изменения массы тела при совместном приеме с ПСМ и инсулином [7, 12]. В данной

выборке пациентов получены аналогичные результаты, при использовании баеты совместно с ПСМ в течение 6 мес динамика массы тела в среднем была меньше на 1,7 кг, чем при монотерапии баетой (рис. 3). При детальном анализе данных также установлено, что влияние терапии баетой на уменьшение МТ пациентов не зависело от стажа СД ($r = 0,1$; $p = 0,703$).

Следует отметить в целом хорошую переносимость эксенатида в обследуемой группе пациентов. Нежелательные явления на фоне проводимой терапии были выражены незначительно и потребовали прекращения лечения только у 1 пациента в связи отказом (выраженная тошнота). У 4 больных отмечалась легкая и у 2 умеренно выраженная тошнота в первые 2—3 нед лечения. Тяжелые гипогликемические состояния не регистрировались, легкие гипогликемии наблюдались только в группе пациентов, получавших баету в комбинации ПСМ, что потребовало уменьшения дозы ПСМ на 50—70% у 5 больных, ПСМ после 2 нед терапии баетой удалось отменить без ухудшения параметров метаболического контроля СД.

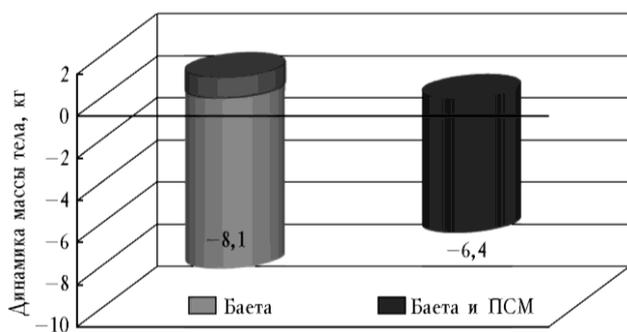


Рис. 3. Динамика изменений массы тела пациентов с СД-2, получавших терапию баетой в виде монотерапии и в комбинации с ПСМ

Динамика изменений МТ пациентов, у которых наблюдались побочные эффекты в виде тошноты, соответствовала таковой и у пациентов с отсутствием диспепсических жалоб, что свидетельствует о независимости влияния ГПП-1 (баета) на феномен снижения МТ у данной категории больных (рис. 4).

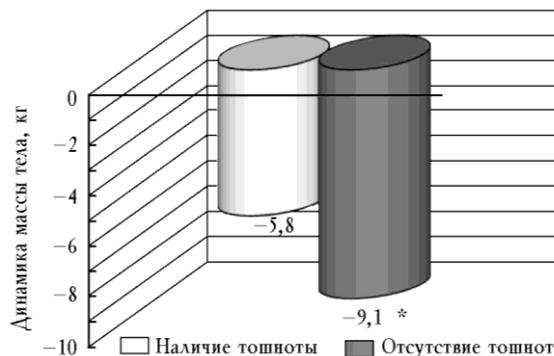


Рис. 4. Динамика изменений массы тела у пациентов с СД-2, получавших терапию баетой в зависимости от наличия побочных эффектов (тошнота): * — $p < 0,05$ по сравнению с группой пациентов, не имевших диспепсических расстройств на фоне приема баеты

Выводы

1. Использование баеты в комплексной терапии пациентов с СД типа 2, ассоциированным с ожирением, позволяет добиваться метаболического контроля и компенсации углеводного обмена.
2. Назначение аналогов ГПП-1 (баеты) позволяет снизить уровень риска гипогликемии, способствует снижению МТ, что приводит к повышению приверженности пациентов к данному варианту терапии.
3. Корректирующий массу тела эффект аналогов ГПП-1 (баеты) не зависел от наличия (отсутствия) диспепсических симптомов, связанных с приемом препарата, стажа сахарного диабета типа 2, однако зависел от продолжительности терапии.

Литература

1. Аметов А.С. Достижение двух целей терапии: контроль гликемии и снижение массы тела // Рос. мед. журн. 2006. Т. 17, № 24 (363). С. 2.
2. Викулова О.К., Шестакова М.В. Новые показания к терапии эксенатидом у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 98—101.
3. Шестакова М.В., Викулова О.К. Современные возможности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа при помощи аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) // Сахарный диабет. 2007. № 1. С. 9—15.
4. 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). P. 9—17.
5. 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 no inferiority trial // Clinical Therapeutics. 2007. № 29. С. 2333—2348.
6. Bunck M.C., Diamant M., Eliasson B. et al. Exenatide af-

- fecting 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>.
7. *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.
 8. *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.
 9. *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.
 10. *Heine R.J., Van Gaal L.F., Johns D. 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.
 11. *Holst J.J.* GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes // *Int. Diabetes. Monitor.* 2005. № 17 (6). P. 11—18.
 12. *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.
 13. *Klonoff D.C., Buse J.B., Nielsen L.L. et al.* 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.
 14. *Moretto T.J., Milton D.R., Ridge T.D. et al.* 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.
 15. *Nauck M.A., Duran S., Kim 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.
 16. *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.
 17. *Prevalence of Diabetes Worldwide: Country and Regional Data.* World Health Organization. Available from: http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/
 18. *Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R.R.* UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: prospective requirement for multiple therapies (UKPDS 49) // *JAMA*. 1999. № 281. P. 2005—2012.
 19. *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.

Поступила в редакцию 15.04.2011 г.

Утверждена к печати 20.09.2011 г.

Сведения об авторах

Т.В. Саприна — канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

Т.К. Гудкова — зав. эндокринологической клиникой СибГМУ (г. Томск).

В.А. Столярова — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

С.Ю. Мартынова — врач-ординатор эндокринологической клиники СибГМУ (г. Томск).

Н.Г. Дударькова — врач-ординатор эндокринологической клиники СибГМУ (г. Томск).

Т.Г. Ярошевская — врач-ординатор эндокринологической клиники СибГМУ (г. Томск).

Ю.А. Кабирова — врач-интерн кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии СибГМУ (г. Томск).

О.А. Павленко — д-р мед. наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

И.Н. Ворожцова — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Саприна Татьяна Владимировна, тел. 8-913-818-5826; e-mail: tvsaprina@sibmail.com