

Баета® – первый препарат

16 октября 2007 года в конференц-зале отеля «Ренессанс-Москва» состоялась научно-практическая конференция компании Eli Lilly «Новый подход к лечению сахарного диабета 2 типа». Конференция была посвящена выводу инновационного препарата Баета® (Эксенатид) на рынок Москвы и Московской области. На конференции присутствовало более 350 врачей-эндокринологов и ведущие отечественные эндокринологи: главный эндокринолог Москвы, д.м.н., профессор М.Б. Анциферов, директор Института диабета ЭНЦ Росмедтехнологий д.м.н., профессор М.В. Шестакова, д.м.н., профессор МГМСУ А.М. Мкртумян.

Препарат Баета® (эксенатид), разработанный учеными компании Eli Lilly и Amylin Pharmaceuticals, является первым препаратом класса миметиков инкретина. Препарат Баета (эксенатид) зарегистрирован в России в ноябре 2006 года для пациентов с сахарным диабетом 2 типа в комбинации с метформином и/или препаратами сульфонилмочевины, уровень глюкозы которых не достигает целевых показателей после терапии метформином и/или сульфонилмочевин

ной. Эксенатид имитирует эффекты природного гормона инкретина человека ГПП-1 (глюкагоноподобного пептида-1) выделяемого во время приема пищи. Среди эффектов препарата Баета® – глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина, подавление выброса глюкагона после еды, замедление эвакуации пищи из желудка и снижение потребления пищи, что приводит к потере веса у больных сахарным диабетом типа 2.



НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



М.Б. Анциферов,
д.м.н., профессор, главный эндокринолог Москвы

Современные лекарственные средства, применяемые для лечения СД2, несмотря на свою высокую сахароснижающую активность, достаточно часто вызывают увеличение массы тела пациентов, что является нежелательным побочным эффектом при использовании данных ле-

карственных средств у больных СД2 с ожирением. В ряде исследований показано, что прогрессирование ожирения характерно для лечения СД2 многими препаратами сульфонилмочевины, тиазолидиндионами, инсулином. Из антидиабетических средств только бигуаниды (метформин) и в меньшей степени акарбоза обладают анорексигенным и антиапогенным эффектами. Таким образом, возникла необходимость в создании новых сахароснижающих препаратов, не только обладающих выраженным гипогликемическим действием, но и способствующих снижению массы тела больных. Клиническая эффективность эксенатида была доказана в ряде длительных плацебо-контролируемых исследований и в сравнительных исследованиях с активным компонентом – инсулином гларгин и бифазным инсулином аспарт.

В результате плацебо-контролируемых исследований было отмечено достоверное снижение уровня HbA1c и массы тела у группы пациентов, принимающих эксенатид. По результатам нескольких сравнительных исследований эффективности терапии препаратом Баета® (эксенатид) в сравнении с инсули-

ном гларгин, было продемонстрировано достоверное снижение уровня HbA1c в обеих группах пациентов. Однако, применение эксенатида вызвало достоверное снижение массы тела, в то время как в группе принимавших инсулин она увеличилась. Также было показано, что терапия эксенатидом в течение года, по сравнению с применением инсулина гларгин, заметно улучшает некоторые показатели функции β -клеток и снижает риск развития гипогликемии. Результаты клинических исследований показали, что терапия эксенатидом, приводящая к нормализации углеводного обмена путем снижения уровней гликированного гемоглобина и гликемии в сочетании с уменьшением массы тела и низким риском гипогликемий, является патогенетической и направлена на восстановление естественных физиологических механизмов регуляции уровня глюкозы. Это позволяет использовать эксенатид для лечения больных СД2 с неудовлетворительным контролем гликемии при использовании пероральных сахароснижающих средств на этапе, предшествующем назначению инсулина.

Класса миметиков инкретина

БАЕТА – УПРАВЛЕНИЕ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Сахарный диабет – жизнеугрожающее состояние. Об этом уже говорят не только эксперты ВОЗ, но и ООН объявила о том, что сахарный диабет – это угроза человечеству. 90% сахарного диабета – это диабет второго типа, и мировые прогнозы по этому заболеванию крайне неутешительны. Сегодня мы имеем серьезные проблемы в отношении управления сахарным диабетом. Это и неадекватный контроль глюкозы, и увеличение массы тела пациентов, пусть даже на фоне тех препаратов, которые мы сегодня применяем, и специфические противопоказания у некоторых сахароснижающих препаратов, и прогрессирующий апостоз β -клеток.

В будущем нам бы хотелось снизить макрососудистые осложнения, мы хотели бы улучшить секрецию инсулина, чувствительность периферических тканей. Помочь достижению этих целей сможет безопасный препарат, действие которого должно быть четко направлено на коррекцию гипергликемии как натощак, так и после еды.

Глюкагоноподобный пептид-1, эксентид-4, который аналогичен человеческому ГПП-1 по своему аминокислотному составу на 53%, был использован при разработке генно-инженерного препарата Баета.

Я бы хотел вам показать некоторые проклинические исследования. Для нас самое главное, когда мы начинаем лечить больных сахарным диабетом – это купировать гипергликемию. Как пиковые показатели, так и натощак, базальные.

В различных клинических исследованиях было показано, что эффекты препарата Баета независимы от продолжительности и тяжести сахарного диабета. Подкожное введение Баеты сопровождается

улучшением метаболического контроля, уменьшением аппетита, снижением массы тела, уровня глюкагона и СЖК.

В недавнем проведенном исследовании у пациентов с СД типа 2 в группе больных, получавших п/к 10 мкг Баеты, было получено снижение уровня HbA1c на 0,9% и на 0,6% – у получавших 5 мкг Баеты. Уровень HbA1c менее 7% был достигнут у 34,2% больных, получавших 10 мкг Баеты, и у 26,7% больных, получавших 5 мкг Баеты. Кроме того, в группе больных, получавших 10 мкг Баеты, на 30-й неделе терапии отмечено достоверное снижение веса на 1,9 кг.

В 26-недельном исследовании проводилась сравнительная оценка клинической эффективности Баеты и инсулина гларгина. В исследовании приняли участие 551 пациент СД типа 2 с неэффективным контролем гликемии. Через 26 недель у всех больных наблюдалось улучшение контроля гликемии, одинаковое снижение показателей HbA1c как в группе Баеты, так и инсулина гларгин.

Вместе с тем, дополнительным положительным эффектом лечения Баетой являлось снижение массы тела больных, в то время как на фоне лечения инсулином гларгин больные прибавили в весе.

Гипогликемия натощак достоверно реже возникала у больных, получавших терапию Баетой.

Неадекватно повышенный уровень глюкагона как натощак, так и постпрандиально, характерен для пациентов СД типа 2. В исследованиях Kolterman было продемонстрировано снижение уровня глюкагона на фоне терапии эксентидом, что является значительным преимуществом Баеты по сравнению с другими сахароснижающими препаратами.



А.М. Мкртумян,

д.м.н., профессор,

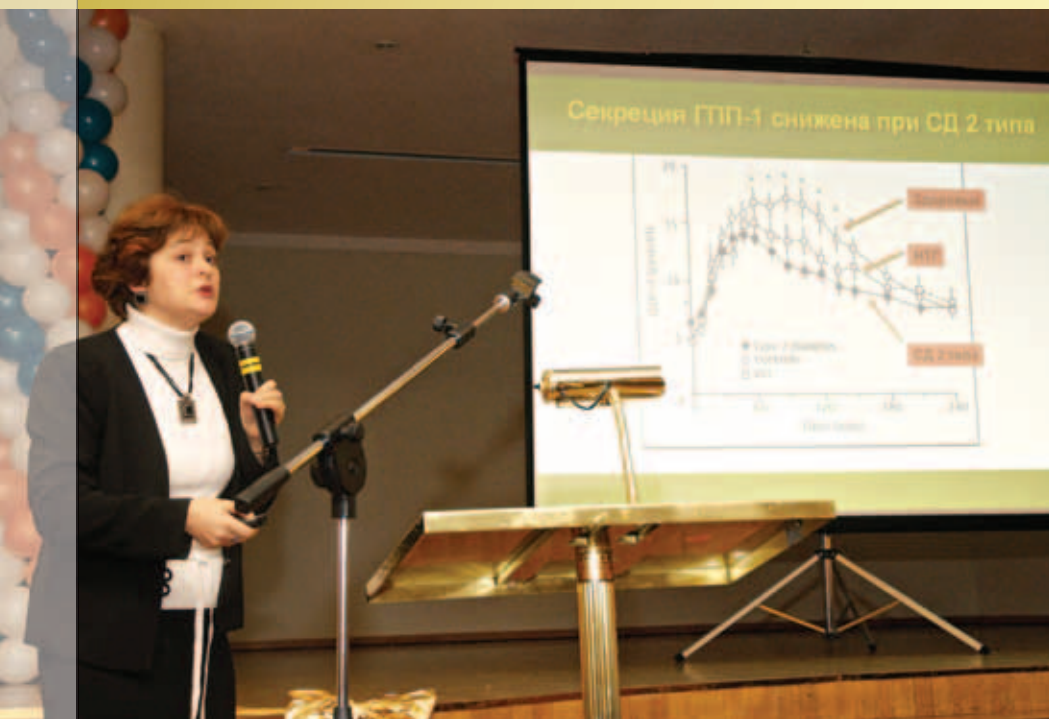
заведующий кафедрой эндокринологии МГМСУ

ми. Основным нежелательным явлением является тошнота легкой или умеренной степени, проходящая через одну-две недели и не вызывающая существенного дискомфорта.

Рекомендуется начинать назначение препарата с минимальной дозы: 5 мкг, два раза в день, в область живота, подкожно, можно в область бедра или в область плеча. Среди наших больных есть такие, которые великолепно ответят на первую программу и будут продолжать терапию Баетой по данной схеме. В большинстве случаев пациенты переводятся на дозу 10 мг 2 раза в сутки.

Препарат не требует титрации, его следует вводить в течение часа до еды. Если пациент пропустил одну дозу препарата, необходимо ввести следующую дозу Баета в обычное время. Введение лишней дозы для восполнения пропущенной не требуется.

РОЛЬ ГПП-1 В РЕГУЛЯЦИИ



М.В. Шестакова, д.м.н., профессор, директор Института диабета ЭНЦ Росмедтехнологий

Каждый эндокринолог, наверняка, задавал себе вопрос: «Все ли возможности мы используем в лечении сахарного диабета?». В последние годы большое внимание уделяется разработке новых подходов к лечению СД2 на основе действия эндогенных инсулинотропных пептидов. После приема глюкозы с пищей наблюдается более выраженное увеличение секреции инсулина по сравнению с тем, которое отмечается после внутривенной инфузии глюкозы, сопровождающейся идентичным повышением уровня глюкозы в крови. Этот эффект был назван инкретиновым.

Инкретин – это гормоны желудочно-кишечного тракта, вызывающие стимуляцию секреции инсулина после приема пищи. Это было известно еще в 1932 году. Однако ключ к пониманию и регуляции этого процесса мы получили недавно. Эффект инкретина можно оценить по соотношению секреции инсулина в ответ на пероральную нагрузку глюкозы по сравнению с ответом инсулиновой секреции на внутри-

венную инфузию глюкозы. Около 70% постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей обусловлено именно этим эффектом, который значительно снижен у больных СД2 и пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. Сегодня известно несколько гормонов с инкретиновым эффектом. Наиболее известны два. Глюкозозависимый инсулинотропный пептид, который синтезируется эндо-

кринными к-клетками слизистой кишечника, в основном двенадцатиперстной кишки. Открыт он был достаточно давно, в 1973 году. И глюкагоноподобный пептид первого типа (ГПП-1). У здоровых людей ГПП-1 вырабатывается λ -клетками в слизистой кишечника, восстанавливает первую фазу секреции инсулина и увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина.

Доказано, что именно ГПП-1 является наиболее мощным стимулятором секреции инсулинового ответа на пероральную нагрузку. ГПП-1 – виновник сегодняшнего торжества, ведь на основе этого гормона создан препарат Баета, который дает нам возможность регуляции недостатка инсулина у пациентов с сахарным диабетом. Какие эффекты у этого пептида были обнаружены? Они активно исследовались в последние годы. Первое, самое важное – глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина. Клинически важным следствием зависимости эффектов ГПП-1 от уровня глюкозы крови является то, что ГПП-1 не может вызывать развития выраженной гипогликемии. ГПП-1 регулирует концентрацию глюкозы плазмы, модулируя секрецию как инсулина, так и глюкагона. Он обеспечивает адекватную постпрандиальную секрецию инсулина. Глюкагоноподобный пептид-1 стимулирует секрецию инсулина только в условиях гипергликемии. И второе: при гипогликемии глю-



ЧУДО ПРИРОДЫ

УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

кагоноподобный пептид-1 не подавляет секрецию глюкагона. Итак, в организме человека образуются очень умные, физиологически умные гормоны. Природа создает только очень умные соединения, и мы видим, как физиологически правильно действует это соединение. Помимо глюкозозависимости, наиболее привлекательным в препарате Баета является то, что глюкагоноподобный пептид-1 способен стимулировать увеличение и новообразования бета-клеток. Это уникальное свойство глюкагоноподобного пептида-1. Ни один другой препарат, который сейчас используется в лечении сахарного диабета, таким свойством не обладает. Кроме того, он еще способен снижать естественную гибель β -клеток. Необходимо отметить и другие эффекты глюкагоноподобного пептида-1. ГПП-1 замедляет эвакуацию пищи из желудка, подавляет аппетит, т.к. рецепторы глюкагоноподобного пептида-1 существуют еще и в центральной нервной системе на уровне головного мозга. Возможно именно через ЦНС действует пептид, подавляя аппетит.

В 1990 годах исследователи обнаружили, что в процессе поглощения пищи ящерицей Хил модифицированная слюнная железа секретирует особое вещество – эксенатид-4, которое похоже по действию на ГПП-1. Аминокислотная последовательность эксенатида на 50 % совпадает с ГПП-1 че-



ловека. Но по сравнению с ГПП-1, эксенатид-4 обладает существенно большей продолжительностью действия. Исследования *in vitro* показали, что препарат связывается с рецепторами к ГПП-1 и устойчив к инактивации ДПП-4. Кроме того, при подкожном введении эксенатида пациентам с СД2 пик его концентрации в плазме отмечался через два-три часа, а период полужизни составлял два-шесть часов. Эти фармакологические свойства эксенатида позволяют использовать его для лечения в виде двух подкожных инъекций в сутки (перед завтраком и ужином), что достаточно эффек-

тивно снижает уровень гликемии на протяжении всех суток. Таким образом, эксенатид можно применять в составе комбинированной сахароснижающей терапии СД2 в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами (сульфонилмочевина, метформин). На базе этого вещества был создан фармакологический препарат Баета, который в апреле 2005 года был зарегистрирован в США. И всего лишь два года спустя препарат Баета зарегистрирован в России, и сейчас мы можем использовать его в нашей практике, назначая его нашим пациентам с сахарным диабетом.

Ящерица Хила, обитающая в Аризоне в бассейне реки Хила, – самая крупная из всех ящериц в Северной Америке. Особый научный интерес представляет тот факт, что организм ящерицы прекрасно адаптирован к редкому употреблению больших объемов пищи. Взрослые особи способны потратить за один раз количество, составляющее около одной трети их веса, и питаться три-четыре раза в год. В процессе поглощения пищи модифицированная слюнная железа ящерицы секретирует особое вещество – эксенатид-4, которое, поступая в пищеварительный тракт и далее в систему кровообращения, обеспечивает равномерное потребление тканями питательных веществ в течение длительного периода.

В начале 90-х годов прошлого века исследователи обнаружили, что действие эксенатид-4 ящерицы Хила очень похоже на действие

гормона, вырабатываемого эндокринными клетками пищеварительного тракта человеческого организма, – глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Но по сравнению с ГПП-1, эксенатид-4 обладает существенно большей продолжительностью действия. Это открытие послужило основой для создания компанией Eli Lilly и Amylin Pharmaceuticals синтетического аналога эксенатидина-4 для лечения СД типа 2, названного эксенатид. Эксенатид – это первый инкретино-миметик, относящийся к новому классу сахароснижающих препаратов для лечения диабета 2 типа. С помощью двух подкожных инъекций эксенатида в день с фиксированной дозой можно достичь долговременного улучшения гликемического контроля, сопровождающегося снижением веса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Именно этот препарат станет прорывом в лечении диабета в ближайшие десятилетия.