



Баета: вчера, сегодня, завтра

Е.В. Бирюкова, Т.Р. Якубова

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Бирюкова, lena@obsudim.ru

Сахарный диабет (СД) 2 типа является хроническим заболеванием, связанным с развитием микро- и макрососудистых осложнений, предотвращение которых важная задача современной медицины. Обсуждаются ключевые звенья патогенеза СД 2 типа, новые патофизиологически обоснованные подходы к лечению заболевания, включающие применение лекарственных средств, действие которых основано на эффектах инкретинов. Представлены результаты основных клинических исследований первого агониста рецепторов ГПП-1 – эксенатида.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронические осложнения, инкретин-направленная терапия, эксенатид, гипогликемия

Сахарный диабет (СД) 2 типа относится к числу наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации, преждевременной смерти и значительному снижению качества жизни пациентов. По экспертной оценке Международной федерации диабета, в 2014 г. число больных диабетом в мире достигло 387 млн [1], при этом на долю СД 2 типа приходилось 90% случаев. Подобная тенденция обусловлена прежде всего ожирением и гиподинамией [2]. Отметим, что масштабность проблемы более значительна, поскольку наряду с официально зарегистрированными случаями СД 2 типа примерно у трети населения диагноз не установлен [3].

СД 2 типа представляет собой фактор высокого риска ухудшения сердечно-сосудистого прогноза [4–6]. Так, в отличие от пациентов без диабета у больных СД вероятность развития инсульта повышена в два-три раза, риск инфаркта миокарда – в четыре – шесть раз. За прошедший год количество

смертей, обусловленных заболеванием, составило 4,9 млн [3].

Проблема лечения СД 2 типа по-прежнему привлекает особое внимание врачей различных специальностей, что диктует необходимость поиска современных подходов к дальнейшему улучшению результатов фармакотерапии заболевания. Медикаментозное снижение гипергликемии достигается за счет применения препаратов, влияющих на основные патогенетические механизмы этого нарушения. До недавнего времени патофизиологические механизмы развития гипергликемии рассматривались главным образом с позиций инсулинорезистентности и снижения секреции инсулина вследствие нарушения функции и/или уменьшения массы бета-клеток поджелудочной железы.

Успехи в диабетологии расширили представления о патогенезе СД 2 типа. Стало ясно, что помимо упомянутых ключевых дефектов имеют значение серьезные метаболические нарушения, такие как гипергликокемия, дефицит продукции

и/или резистентность к инкретинам, ускоренный липолиз в жировой ткани, повышение почечной реабсорбции глюкозы и резистентность к инсулину в головном мозге с нарушением пищевого поведения [7]. Как следствие, пересматриваются устоявшиеся взгляды на цели и подходы к лечению пациентов с СД 2 типа. Помимо достижения эффективного и безопасного контроля гликемии лечение должно быть направлено на предупреждение прогрессирования заболевания за счет уменьшения инсулинорезистентности и улучшения функции бета-клеток, а также на коррекцию других нарушений, имеющих место при СД 2 типа [8–10].

Лечение СД 2 типа остается актуальной проблемой, в ряде случаев связанной с риском гипогликемических состояний, которые по сути являются лимитирующими как при инициации, так и при интенсификации сахароснижающей фармакотерапии. Эффективному лечению заболевания препятствует избыточная масса тела у большинства пациентов с СД 2 типа, которая с годами обычно увеличивается, особенно при использовании препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) [11, 12]. К тому же ожирение, в большей степени его висцеральная форма, является значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и увеличивает вероятность развития осложнений СД 2 типа [2, 13]. Хронические осложнения заболевания у большинства пациентов вносят свой вклад в выбор лечебной стратегии [5, 8]. Пациенты, страдающие СД 2 типа, чаще умирают от ССЗ, среди которых



лидируют инфаркты и инсульты. В настоящее время СД 2 типа рассматривается как эквивалент наличия у пациента клинически выраженного ССЗ, что выдвигает особые требования к долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов [14, 15]. Поэтому современные требования к сахароснижающей терапии включают отсутствие негативного влияния на сердечно-сосудистые исходы [8, 12, 13]. Продолжается поиск новых лекарственных возможностей.

Инкретин-направленная терапия

К настоящему времени сформулирована концепция сниженного эффекта инкретинотропов при СД 2 типа. Это послужило основанием для внедрения в клиническую практику принципиально новых патофизиологически обоснованных подходов к лечению заболевания, включающих, в частности, применение лекарственных средств, действие которых основано на эффектах инкретинотропов [4, 16]. Считается, что именно инкретины ответственны за 50–70% постпрандиальной секреции инсулина [17, 18]. Речь идет о гормонах желудочно-кишечного тракта, стимулирующих секрецию инсулина и подавляющих секрецию глюкагона в ответ на прием пищи, – глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимым инсулинотропным полипептидом (ГИП) [19].

Инкретинотропный инсулинотропный эффект проявляется только при повышенной концентрации глюкозы в крови, что крайне важно в плане безопасности сахароснижающей терапии. У врачей впервые появилась возможность обеспечить гликемический контроль, близкий к физиологическому, без риска гипогликемии – выработку инсулина и подавление секреции глюкагона исключительно в ответ на гипергликемию [14, 16, 17, 19]. Стимулируя биосинтез инсулина, инкретины активируют накопление запасов инсулина в бета-клетках, что связано с активацией транскрипции гена проинсулина и инсулина с последующим повы-

шением биосинтеза и стабильности мРНК [9]. Эффективность эндогенных инкретинотропов у больных СД 2 типа снижается, что может быть обусловлено нарушением процессов секреции ГПП-1, ускоренным метаболизмом ГПП-1 и ГИП или нечувствительностью клеточных рецепторов к пептидам [11, 20, 21]. Особый интерес представляет потенциальная возможность ГПП-1 подавлять апоптоз, стимулировать неогенез и пролиферацию бета-клеток поджелудочной железы, что не исключает воздействия на снижение бета-клеточной массы, которое характеризует течение СД 2 типа. Однако делать окончательные выводы по данному серьезному вопросу преждевременно. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [11, 14, 17].

Инкретин-направленная терапия заняла прочную позицию в оказании помощи больным СД 2 типа. Ее создание и внедрение в клиническую практику облегчило лечение заболевания и по сути стало поворотным моментом и перспективным направлением в лечении заболевания [4, 19]. К лекарственным средствам, действие которых основано на эффектах инкретинотропов, относятся агонисты рецепторов ГПП-1. Без них сегодня невозможно представить лечение СД 2 типа [17, 18, 22]. Признанием преимуществ этой группы сахароснижающих препаратов стало их введение в алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Уникальный механизм действия позволяет применять данные средства как в виде монотерапии, так и в сочетании с традиционными средствами, включая инсулин [9, 23, 24].

Вследствие прогрессирующего характера СД 2 типа получить необходимый терапевтический эффект со временем становится труднее, и многие пациенты нуждаются в комбинированной сахароснижающей терапии. Более того, применение ряда сахароснижающих препаратов, особенно ПСМ и инсулина, чревато риском развития гипогликемии и увеличения массы тела [8, 13].

В недавнем метаанализе S.C. Liu и соавт. [25], посвященном применению различных лекарственных средств второй линии в случае неудовлетворительного контроля на фоне монотерапии метформином, были проанализированы 39 рандомизированных клинических исследований (КИ), включавших 17 860 пациентов. Оказалось, что терапия агонистами рецепторов ГПП-1 обеспечивает более существенное снижение HbA_{1c}, чем терапия ПСМ, глинидами, тиазолидиндионами, ингибиторами альфа-глюкозидазы и ингибиторами дипептидилпептидазы 4-го типа (ДПП-4) (-0,20% (95% доверительный интервал (ДИ) -0,34--0,04%), -0,31% (95% ДИ -0,61--0,02%), -0,20% (95% ДИ -0,38--0,00), -0,36% (95% ДИ -0,64--0,07%), -0,32% (95% ДИ -0,47--0,17%) соответственно). Иными словами, агонисты рецепторов ГПП-1 имеют явное преимущество по эффективности перед другими пероральными сахароснижающими препаратами (ПСМ) у пациентов с неудовлетворительным контролем на монотерапии метформином. Кроме того, снижение HbA_{1c} при использовании агонистов рецепторов ГПП-1 было сопоставимо с терапией базальным инсулином и готовыми смесями инсулина. Согласно результатам названного выше метаанализа, применение агонистов рецепторов ГПП-1 было более безопасно в отношении риска гипогликемий и не способствовало увеличению массы тела больных СД 2 типа по сравнению с терапией глинидами, ПСМ, тиазолидиндионами. Инсулинорезистентность играет ключевую роль в развитии СД 2 типа, безопасность в отношении массы тела на фоне терапии сопровождается улучшением чувствительности тканей к инсулину и благоприятно отражается на гликемическом контроле. Поэтому при необходимости интенсификации сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа пристальное внимание уделяется комбинации агонистов рецепторов ГПП-1 и метформина.

Эндокринология

Особый интерес представляет крупный метаанализ, посвященный изучению эффективности препаратов инкретин-направленной терапии (77 рандомизированных КИ) [24]. При отборе КИ в метаанализ учитывались следующие критерии:

- ✓ продолжительность исследований не менее 12 недель;
- ✓ количество пациентов в группе – не менее десяти;
- ✓ первичный параметр оценки – HbA1c;
- ✓ изменения в клиническом состоянии оценивались при добавлении одного сахароснижающего средства.

Большинство КИ были фазы III со средней продолжительностью 24–30 недель, в 85% из них участвовало не менее 90 пациентов

в каждой группе (среднее значение HbA1c 8,0–8,6%). Кроме того, в большинстве КИ пациенты получали комбинированную сахароснижающую терапию. Анализ эффективности лечения показал снижение HbA1c на фоне применения всех препаратов (рис. 1) [26]. В целом наиболее выраженное снижение HbA1c наблюдалось при использовании агонистов рецепторов ГПП-1 по сравнению с ингибиторами ДПП-4.

Клинические возможности первого агониста ГПП-1 эксенатида

Среди агонистов рецепторов ГПП-1 первым и наиболее изученным лекарственным средством считается эксенатид (Баета®), обладающий всеми достоинствами ГПП-1 и применяемый в клинической практике в США с апреля 2005 г. В России препарат был зарегистрирован в ноябре 2006 г. Следует отметить, что эксенатид характеризуется большой доказательной базой по эффективному снижению HbA1c у пациентов с СД 2 типа, включая результаты рандомизированных КИ, исследований в реальных условиях и метаанализов баз данных [4, 16, 27–29].

Согласно результатам основных КИ, у пациентов с СД 2 типа лечение эксенатидом обеспечивает снижение уровня HbA1c на 0,5–1,7%. Причем по эффективности препарат не уступает препаратам

инсулина [30, 31]. В различных КИ доказано, что эффективность эксенатида сопоставима с таковой инсулина гларгина и двухфазного инсулина аспарт в рамках снижения уровней HbA1c к 26–52-й неделе терапии. Как видно из рис. 2, по основному конечному показателю в группах комбинированной терапии с препаратом эксенатид и в группах терапии двухфазным инсулином аспарт и инсулином гларгином снижение уровней HbA1c было одинаковым [5, 28, 31, 32].

Эксенатид обеспечивает снижение уровня HbA1c, главным образом воздействуя на постпрандиальную гипергликемию. При сравнении с двухфазным инсулином аспарт в КИ с участием пациентов с СД 2 типа, имевших неудовлетворительный контроль на фоне лечения метформином и ПСМ, в группе эксенатида достигнуто более выраженное снижение показателей постпрандиальной гликемии [31]. Однако в отличие от терапии эксенатидом применение инсулинотерапии привело к увеличению массы тела [5, 28, 31]. В частности, при сравнении с двухфазным инсулином аспарт средние показатели массы тела статистически достоверно различались между двумя группами уже на второй неделе от начала терапии, а к концу исследования (52-я неделя) эти различия составили $-5,5 \pm 0,2$ кг (95% ДИ $-5,9--5,0$ кг; $p < 0,001$) [31]. Кроме того, возросла масса тела у больных, получавших инсулин гларгин (в среднем на 1,8 кг [32] и на 3,0 кг [30]).

Как известно, сахароснижающая терапия нередко приводит к прибавке массы тела, что само по себе может влиять на эффективность лечения. С появлением агонистов рецепторов ГПП-1 у врачей впервые появилась возможность не только улучшить гликемический контроль, но и снизить риск увеличения массы тела у пациентов с СД 2 типа.

Обратите внимание: одним из побочных эффектов применения эксенатида может быть снижение массы тела (на 0,8 кг уже через две недели лечения [20] и до 3,1–3,6 кг

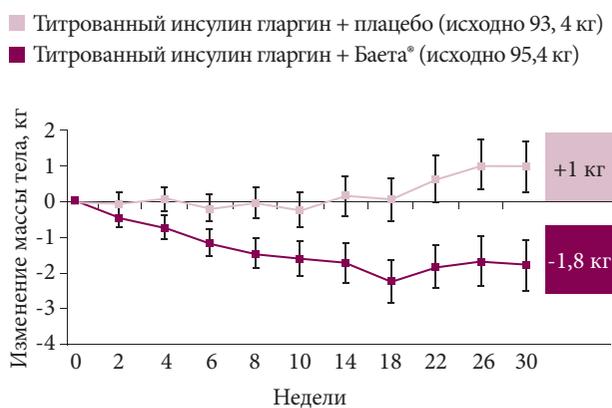


Рис. 1. Изменение массы тела пациентов с СД 2 типа при использовании комбинации эксенатида и базального инсулина

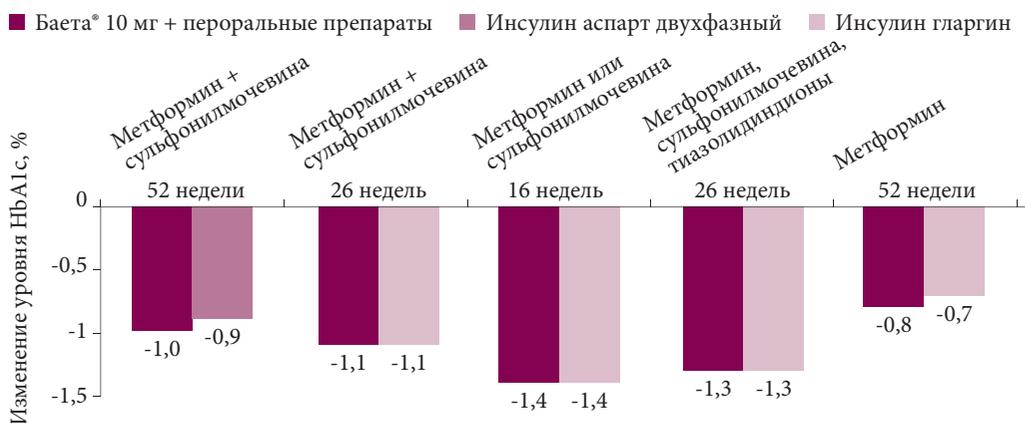


Рис. 2. Сравнительная эффективность препарата эксенатид (Баета®) в снижении уровня HbA1c



при более длительной терапии [17, 29]). Возможное снижение массы тела требует отдельного тщательного врачебного мониторинга с точки зрения безопасной скорости. В настоящее время эксенатид не относится к лекарственным средствам для лечения ожирения [33].

Результаты долгосрочных клинических исследований эксенатида

СД 2 типа является хроническим заболеванием. Его лечение представляет длительный, пожизненный процесс. Для клинической практики интерес представляют результаты долгосрочных КИ эксенатида, в которых терапия лекарственным средством и наблюдение за пациентами продолжались до трех с половиной лет [34]. В когорте пациентов, продолжавших терапию эксенатидом на протяжении трех лет, отмечалось стойкое сохранение достигнутых уровней контроля гликемии со снижением HbA1c на 1% от исходного уровня ($p < 0,0001$). При этом значения HbA1c $< 7\%$ удалось добиться у 46% пациентов с СД 2 типа, а уровня $< 6,5\%$ – у трети больных. Отмечавшееся снижение массы тела имело безопасный темп и достигло $-5,3 \pm 0,4$ кг через три года применения эксенатида (по сравнению с исходным значением, $p < 0,0001$). С учетом сложных патофизиологических связей между СД 2 типа и ССЗ особое значение для всех используемых на практике, а также появляющихся на фармацевтическом рынке новых сахароснижающих лекарственных средств приобретает не только их способность обеспечивать надежный контроль гликемии, но и безопасность в отношении сердечно-сосудистого риска [8, 13, 15, 35]. Неоспоримо преимущество эксенатида в отношении низкого риска гипогликемии, что относится и к пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых событий (пожилой возраст, инсульт, инфаркт в анамнезе, снижение скорости клубочковой фильтрации). Наличие многочисленных сопутствующих заболеваний существ-

венно ограничивает врачей в выборе сахароснижающей терапии, особенно у пациентов с нарушением функции печени [8, 9]. Поскольку эксенатид в основном выводится почками, считается, что нарушение печеночной функции не изменяет концентрации эксенатида в крови [33].

Влияние эксенатида на функцию бета-клеток

Ключевой задачей при лечении СД 2 типа является достижение целевого гликемического контроля и предотвращение развития хронических осложнений заболевания. Для улучшения результатов лечения пациентов с СД 2 типа с патогенетических позиций крайне важно сохранение секреторной активности бета-клеток.

К сожалению, большинство применяемых сахароснижающих препаратов как в виде монотерапии, так и в различных комбинациях не способны обеспечить длительное сохранение контроля гликемии в процессе лечения, поддержание функции бета-клеток, а также предупредить прогрессирование заболевания.

Секреция инсулина в течение первых десяти минут, известная как первая фаза инсулинового ответа, отсутствует у пациентов с СД 2 типа. Кроме того, утрата первой фазы инсулинового ответа считается ранним нарушением функции бета-клеток при СД 2 типа. Введение эксенатида восстанавливает или значительно усиливает как первую, так и вторую фазу инсулинового ответа у пациентов с СД 2 типа [33]. О восстановлении функции бета-клеток обычно судят по улучшению индекса НОМА-В (homeostasis model assessment – pancreatic B-cell function – гомеостатическая модель оценки функционирования бета-клеток) на фоне применения лекарственного средства. В подгруппе пациентов, завершивших трехлетний курс терапии эксенатидом, отмечалось достоверное улучшение показателя НОМА-В по сравнению с исходным значением (70,1 против 52,4%;

$p < 0,0001$) [34]. Аналогичные результаты получены в сравнительных исследованиях эксенатида и плацебо (на фоне терапии тиазолидиндионом) [36] и двухфазным инсулином аспарт [31]: в группах терапии эксенатидом наблюдалось улучшение индекса НОМА-В на 19% относительно исходных уровней [31, 36].

В другом рандомизированном КИ пациентам, получавшим терапию метформином, назначали эксенатид или инсулин гларгин [28]. Спустя год в обеих группах после 52 недель лечения наблюдалось одинаковое снижение уровня HbA1c (до 6,8%). Оценка функции бета-клеток показала, что аргинин-стимулированная секреция С-пептида во время гипергликемии увеличилась в 3,2 раза на фоне применения эксенатида и лишь в 1,31 раза – после терапии инсулином гларгином (различие между группами 2,46 раза; $p < 0,0001$). Однако через четыре недели после отмены эксенатида и инсулина гларгина показатели функции бета-клеток вернулись к исходным и достоверно не отличались между исследуемыми группами. Показатели HbA1c и массы тела также вернулись к исходным через три месяца после прекращения терапии. Полученные результаты позволяют предположить, что для сохранения благоприятных эффектов на функцию бета-клеток необходимо продолжение терапии эксенатидом. Данные о влиянии эксенатида на функцию бета-клеток у пациентов с СД 2 типа требуют дальнейшего изучения в долгосрочных КИ.

Другие аргументы в пользу эксенатида, применяемого у больных СД 2 типа

Эксенатид особенно привлекателен для пациентов с СД 2 типа с факторами риска сердечно-сосудистой патологии и ССЗ, поскольку характеризуется низким риском развития гипогликемии [33].

В настоящее время некоторые практические врачи рассматривают эксенатид в качестве альтернативы инсулинотерапии при

эндокринология

невозможности достижения целевого контроля гликемии ПСП у больных СД 2 типа. Поэтому следует остановиться на сравнении результатов указанных выше вариантов лечения.

В рандомизированном исследовании M.J. Davies и соавт. пациентам с СД 2 типа и повышенным риском сердечно-сосудистых событий, у которых не удавалось добиться компенсации двумя или тремя ПСП, назначали эксенатид или инсулин гларгин [30]. Спустя 26 недель лечения динамика уровней HbA1c в сравнении с исходными показателями была одинаковой в обеих группах (-1,25 [0,09]% и -1,26 [0,09]% соответственно; $p = 0,924$). Вместе с тем эффекты на массу тела пациентов были прямо противоположными (-2,73 кг в группе терапии эксенатидом и +2,98 кг в группе инсулина гларгина, $p < 0,001$). Причем в группе эксенатида более чем у половины пациентов удалось добиться снижения HbA1c до целевого уровня без повышения массы тела (53,4%), а в группе инсулина глар-

гина их доля составила лишь 19,8% ($p < 0,001$).

Анализ фармакоэкономических показателей продемонстрировал, что терапия эксенатидом ($n = 4090$), несмотря на более высокую стоимость препарата, сопровождается достоверно ($p < 0,0001$) меньшими общими медицинскими затратами и расходами на обслуживание пациентов в амбулаторной практике и в стационаре, на оказание неотложной медицинской помощи, а также обеспечивает сокращение затрат, связанных с лечением СД, по сравнению с инсулином гларгином ($n = 1660$) [37].

Перспективным направлением интенсификации сахароснижающей терапии признано сочетание агонистов рецепторов ГПП-1 и базального инсулина, целесообразность которого продемонстрирована в исследованиях.

В рандомизированном плацебоконтролируемом КИ J.V. Buse и соавт. изучали клиническую эффективность эксенатида у пациентов, получавших инсулин гларгин (≥ 20 Ед) в виде монотерапии или в комбинации со стабильной дозой метформина, пиоглитазона или их сочетания [26]. В течение 24 недель больные СД 2 типа ($n = 592$) в дополнение к сопоставимой в двух группах пероральной сахароснижающей терапии получали эксенатид (исходно HbA1c $8,32 \pm 0,85\%$, доза инсулина $0,51 \pm 0,28$ Ед/кг) или плацебо (исходно HbA1c $8,50 \pm 0,96\%$, доза инсулина $0,50 \pm 0,24$ Ед/кг) [38]. Дозы инсулина гларгина титровались с использованием алгоритма «лечение до цели» до достижения целевой гликемии натощак $< 5,5$ ммоль/л. В конце исследования уровень HbA1c значительно снизился в группе эксенатида на 1,74% по сравнению с 1,04% в группе плацебо ($p < 0,001$). Важным показателем в КИ является количество пациентов, достигших целевого контроля: уровень HbA1c $< 7,0\%$ отмечался у 60% пациентов в группе эксенатида и у 35% в группе плацебо, уровень HbA1c $< 6,5\%$ в группе эксенатида – у 40%, в группе плацебо – всего у 12% ($p < 0,001$ между группами сравнения) (рис. 3).

Применение эксенатида сопровождалось достоверно большим уменьшением постпрандиальной гликемии по сравнению с группой плацебо в дополнение к контролю гликемии натощак, который обеспечивало титрование дозы базального инсулина гларгина. Кроме того, терапия эксенатидом не привела к увеличению массы тела в сравнении с увеличением массы тела, отмеченным у пациентов группы плацебо (рис. 1).

Еще один принципиальный момент. Доказано, что комбинация эксенатида и базального инсулина не только высокоэффективна, но и безопасна в лечении СД 2 типа.

Веским доводом для широкого использования комбинации эксенатида и базального инсулина в клинической практике является то, что она помогает эффективнее достигать целей с меньшими дозами базального инсулина (рис. 4).

Кому показана терапия эксенатидом

В первую очередь такая терапия показана пациентам с СД 2 типа с сопутствующим ожирением, не достигающим индивидуальных целевых показателей на монотерапии метформинем, при непереносимости метформина или при наличии противопоказаний к его применению; пациентам, получающим рациональную комбинированную терапию традиционными ПСП, но не достигающим компенсации углеводного обмена. Возможна другая клиническая ситуация: пациенты СД 2 типа с высоким риском гипогликемии и пациенты, у которых неудовлетворительный контроль связан в большей степени с постпрандиальной гипергликемией. Наконец, пациенты с недостаточным контролем гликемии на ПСП (уровень HbA1c $< 9,0\%$). Рассматривается как этап лечения, предшествующего назначению инсулина, когда наряду с контролем гликемии удержание массы тела – основная цель лечения.

Рекомендуемые дозы препарата

Напомним режим дозирования препарата: эксенатид вводится

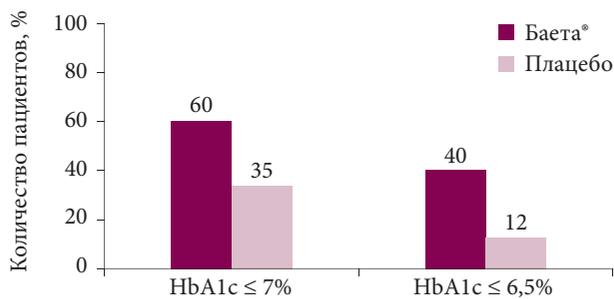


Рис. 3. Пациенты с СД 2, достигшие HbA1c ≤ 7% и ≤ 6,5% к 30-й неделе на фоне терапии эксенатидом и базальным инсулином

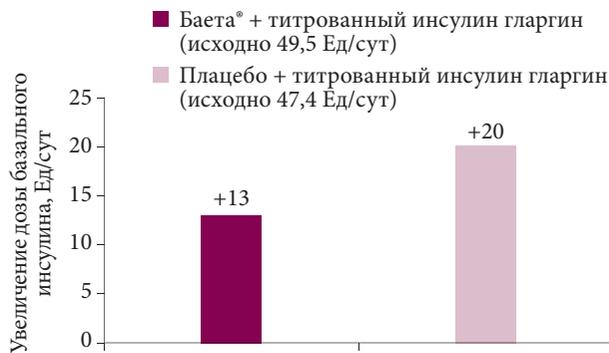


Рис. 4. Увеличение дозы базального инсулина к 30-й неделе при применении комбинации эксенатида и базального инсулина

эффективный контроль HbA_{1c} *

низкий риск гипогликемий*

уменьшение аппетита*



ОДОБРЕНО*
комбинированное применение
с базальным инсулином

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения БАЕТА®

Регистрационный номер: ЛС-002221
Торговое название препарата: БАЕТА®
Международное непатентованное название (МНН):
Эксенатид
Лекарственная форма: Раствор для подкожного введения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Монотерапия
Сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии в дополнение к диете и физической нагрузке для достижения адекватного гликемического контроля.
Комбинированная терапия
Сахарный диабет 2 типа в качестве дополнительной терапии к метформину, производному сульфонилмочевины, тиазолидину, комбинации метформина и производного сульфонилмочевины или метформина и тиазолидинона в случае отсутствия адекватного гликемического контроля.
Сахарный диабет 2 типа в качестве дополнительной терапии к комбинации препаратов базального инсулина и метформина для улучшения гликемического контроля.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к эксенатиду или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата
- Сахарный диабет 1 типа или наличие диабетического кетоацидоза
- Тяжелая степень почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин)
- Наличие тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта с сопутствующим парезом желудка
- Беременность и грудное вскармливание
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата БАЕТА® у детей не установлена)
- Острый панкреатит

С осторожностью: панкреатит в анамнезе.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат БАЕТА® вводится подкожно в область бедра, живота или плеча.
Начальная доза составляет 5 мкг, которую вводят два раза в сутки в любой момент в течение 60-минутного периода времени перед утренним и вечерним приемом пищи. Не следует вводить препарат после приема пищи. В случае пропуска инъекции препарата лечение продолжается без изменения дозы.

Через 1 месяц после начала лечения дозу препарата БАЕТА® можно увеличить до 10 мкг два раза в сутки.
При совместном назначении препарата БАЕТА® с метформин, тиазолидином или с комбинацией этих препаратов, исходная доза метформина и/или тиазолидинона может не меняться. В случае комбинации препарата БАЕТА® с производным сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины с целью снижения риска гипогликемии.
В случае комбинации препарата БАЕТА® с препаратом инсулина может потребоваться снижение дозы препарата инсулина с целью снижения риска гипогликемии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции, встречающиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: **очень часто** (≥10%); **часто** (≥1%, <10%); **нечасто** (>0,1%, <1%); **редко** (>0,01%, <0,1%); **очень редко** (<0,01%).
Очень часто – кожная реакция в месте инъекции (зуд); часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, снижение аппетита, головокружение; редко – кожные реакции в месте инъекции (сыпь, покраснение).
При применении препарата БАЕТА® в качестве монотерапии, частота возникновения случаев гипогликемии составляла 5% по сравнению с 1% плацебо.
Большинство эпизодов гипогликемии по интенсивности были слабыми или умеренными.
Комбинированная терапия
Побочные реакции, встречающиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: **очень часто** (≥10%); **часто** (≥1%, <10%); **нечасто** (>0,1%, <1%);

редко (>0,01%, <0,1%); **очень редко** (<0,01%). Очень часто – тошнота, рвота, диарея, гипогликемия (в комбинации с производным сульфонилмочевины), кожная реакция в месте инъекции (зуд); часто – диспепсия, дрожь, головокружение, головная боль, снижение аппетита, слабость, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – боли в животе, вздутие живота, отрыжка, запоры, нарушение вкусовых ощущений, метеоризм; редко – сонливость, нарушение зрения, кожные реакции в месте инъекции (сыпь, покраснение), дегидратация (в большинстве случаев связанная с тошнотой, рвотой и/или диареей), ангионевротический отек, острый панкреатит, нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность, усугубление течения хронической почечной недостаточности, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови); очень редко – анафилактическая реакция. Сообщалось о нескольких случаях повышения времени свертывания крови при одновременном применении варфарина и эксенатид, нечасто сопровождающегося кровотечениями. Так как частота гипогликемии увеличивается при совместном назначении препарата БАЕТА® с производным сульфонилмочевины, необходимо предусмотреть снижение дозы производного сульфонилмочевины при увеличении риска гипогликемии. Большинство эпизодов гипогликемии по интенсивности были слабыми или умеренными и купировались пероральным приемом углеводов.

В целом, побочные эффекты по интенсивности были слабыми или умеренными и не приводили к отмене лечения. Чаще всего регистрируемая тошнота слабой или умеренной интенсивности была дозозависимой и уменьшалась с течением времени, не влияя повседневной активности.
Спонтанные постмаркетинговые сообщения
Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактическая реакция (очень редко).
Нарушения питания и обмена веществ: дегидратация, обычно ассоциированная с тошнотой, рвотой и/или диареей, снижение массы тела.
Нарушения со стороны нервной системы: диспепсия, сонливость.
Нарушения со стороны пищеварительной системы: отрыжка, запор, метеоризм, острый панкреатит (редко; в том

числе, в очень редких случаях – некротизирующий или геморрагический).

Нарушения со стороны мочевыделительной системы: изменение функции почек, в том числе острая почечная недостаточность, усугубление хронической почечной недостаточности, нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: макулезные кожные высыпания, папулезные кожные высыпания, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, алоpecia.

Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях: повышение международного нормализованного отношения (при комбинировании с варфарином), в некоторых случаях ассоциировавшееся с развитием кровотечений.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 250 мкг/мл в шприц-ручке по 1,2 мл или 2,4 мл. По одной шприц-ручке вместе с инструкцией по применению препарата и руководством по использованию шприц-ручки в пачке картонной.

Условия хранения

При температуре 2-8 °С. Находящийся в употреблении препарат в шприц-ручке хранить при температуре не выше 25 °С не более 30 дней. Не замораживать. Предохранять от воздействия света. Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности. Препарат имеет противопоказания, перед применением ознакомиться с полной инструкцией по применению.

Информация для медицинских работников. Для получения необходимой информации обращайтесь в российское представительство компании ООО «АстраЗенка Формасистемс»: Россия, 125284, Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Баета® (раствор для подкожного введения 250 мкг/мл в шприц-ручке по 1,2 мл или 2,4 мл). Регистрационное удостоверение ЛС – 002221 (изменение № 6) от 03/10/2014. BYE 581_620_011-12/11/2014

подкожно в дозе 5 мкг два раза в сутки. Через месяц после начала лечения доза препарата может быть повышена до 10 мкг два раза в сутки с целью дальнейшего улучшения контроля гликемии. Инъекции препарата проводятся в течение 60 минут до приема пищи. При комбинации эксенатида с метформином или тиазолидиндионами их дозу можно не менять. Тем не менее при сочетании с секретагогами может потребоваться снижение дозы для уменьшения риска гипогликемии. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30–80 мл/мин) проводить коррекцию дозы не требуется. При СКФ менее 30 мл/мин эксенатид следует отменить.

При присоединении эксенатида к инсулинотерапии необходимо рассматривать возможность снижения дозы инсулина. В исследовании КИ J.V. Buse и соавт. добавление эксенатида к сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа, получавших базальный инсулин, зависело от исходного уровня HbA1c [26, 39]. Пациентам с уровнем HbA1c выше целевого значения, но не более 8% дозу базального инсулина (гларгин) рекомендовалось снижать на 20% для минимизации риска развития гипогликемии. В то же время пациентам с уровнем HbA1c выше 8% продолжали терапию инсулином в прежних дозах. При назначении эксенатида необходимо следовать рекомендуемым дозам (старт с 5 мкг два раза

в сутки в течение четырех недель с последующим повышением дозы препарата до поддерживающей дозы 10 мкг два раза в сутки).

Заключение

Эффективность терапии СД 2 типа остается актуальным вопросом эндокринологии, поскольку число больных в России, как и в других странах мира, растет эпидемическими темпами. Весомый вклад в решение этой острой медико-социальной проблемы внесло появление эксенатида – первого представителя нового класса лекарственных средств, действие которых основано на эффектах инкретинов. Таким образом, открылись новые перспективы проведения патофизиологически обоснованной терапии СД 2 типа. ✱

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas update poster, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014.
2. Alexopoulos N., Katritsis D., Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 233. № 1. P. 104–112.
3. NIDDK. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/stroke/> accessed May 2013.
4. Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2007. Vol. 298. № 2. P. 194–206.
5. Barnett A.H., Burger J., Johns D. et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial // *Clin. Ther.* 2007. Vol. 29. № 11. P. 2333–2348.
6. Tahrani A.A., Bailey C.J., Del Prato S., Barnett A.H. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment // *Lancet*. 2011. Vol. 378. № 9786. P. 182–197.
7. DeFronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes*. 2009. Vol. 58. № 4. P. 773–795.
8. Ban K., Hui S., Drucker D.J., Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2009. Vol. 3. № 4. P. 245–259.
9. Bennett W.L., Odelola O.A., Wilson L.M. et al. Evaluation of guideline recommendations on oral medications for type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *Ann. Intern. Med.* 2012. Vol. 156. № 1. Pt. 1. P. 27–36.
10. Thong K.Y., Jose B., Sukumar N. et al. Safety, efficacy and tolerability of exenatide in combination with insulin in the Association of British Clinical Diabetologists nationwide exenatide audit // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 8. P. 703–710.
11. DeFronzo R.A. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going // *Am. J. Med.* 2010. Vol. 123. Suppl. 3. P. S38–48.
12. Kurukulasuriya L.R., Sowers J.R. Therapies for type 2 diabetes: lowering HbA1c and associated cardiovascular risk factors // *Cardiovasc. Diabetol.* 2010. Vol. 9. № 45.
13. Ajjan R.A., Grant P.J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: the role of oral anti-diabetic agents // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2006. Vol. 3. № 3. P. 147–158.
14. Boucher J.L., Hurrell D.G. Cardiovascular disease and diabetes // *Diabetes Spectrum*. 2008. Vol. 21. № 3. P. 154–155.
15. Paneni F., Beckman J.A., Creager M.A., Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I // *Eur. Heart. J.* 2013. Vol. 34. № 31. P. 2436–2443.
16. Meier J.J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012. Vol. 8. № 12. P. 728–742.
17. Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9548. P. 1696–1705.
18. Malone J., Trautmann M., Wilhelm K. et al. Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2009. Vol. 18. № 3. P. 359–367.
19. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Использование инкретинов в лечении сахарного диабета 2 типа – вчерашняя мечта, близкая к реальности сегодня // *Сахарный диабет*. 2005. Т. 31. № 2. С. 34–41.
20. DeFronzo R.A., Okerson T., Viswanathan P. et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric



- intake: a randomized, cross-over study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 10. P. 2943–2952.
21. Herzberg-Schäfer S., Heni M., Stefan N. et al. Impairment of GLP-induced insulin secretion: role of genetic background, exenatide type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. Suppl. 3. P. 85–90.
 22. Davidson J.A. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors // *Cleve. Clin. J. Med.* 2009. Vol. 76. Suppl. 5. P. S28–38.
 23. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. 6-й вып. М., 2013.
 24. Aroda V.R., Henry R.R., Han J. et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review // *Clinical. Therapeutics.* 2012. Vol. 34. № 6. P. 1247–1258.
 25. Liu S.C., Tu Y.K., Chien M.N., Chien K.L. Effect of anti-diabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 9. P. 810–820.
 26. Buse J.B., Bergenstal R.M., Glass L.C. et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 154. № 2. P. 103–112.
 27. 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. Т. 10. № 9. С. 2–7.
 28. Bunck M.C., Diamant M., Cornér A. et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 5. P. 762–768.
 29. Moretto T.J., Milton D.R., Ridge T.D. et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in anti-diabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study // *Clin. Ther.* 2008. Vol. 30. № 8. P. 1448–1460.
 30. Davies M.J., Donnelly R., Barnett A.H. et al. 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. Vol. 11. № 12. P. 1153–1162.
 31. Nauck M.A., Duran S., Kim D. et al. A comparison of 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. Vol. 50. № 2. P. 259–267.
 32. 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. Vol. 143. № 8. P. 559–569.
 33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Баета с учетом изменений 1–6. Регистрационное удостоверение № ЛС 002221 от 09.06.2011.
 34. 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 // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 1. P. 275–286.
 35. Zoungas S., Patel A. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the impact of preventative therapies // *Ann. NY. Acad. Sci.* 2010. Vol. 1212. № 1. P. 29–40.
 36. Zinman B., Hoogwerf B.J., Durán García S. et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. № 7. P. 477–485.
 37. Misurski D., Lage M.J., Fabunmi R., Boye K.S. A comparison of costs among patients with type 2 diabetes mellitus who initiated therapy with exenatide or insulin glargine // *Appl. Health. Econ. Health. Policy.* 2009. Vol. 7. № 4. P. 245–254.
 38. 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. Vol. 28. № 5. P. 1083–1091.
 39. Tobin G.S., Cavaghan M.K., Hoogwerf B.J., McGill J.B. Addition of exenatide twice daily to basal insulin for the treatment of type 2 diabetes: clinical studies and practical approaches to therapy // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66. № 12. P. 1147–1157.

Byetta: Yesterday, Today, Tomorrow

Ye.V. Biryukova, T.R. Yakubova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Yelena Valeryevna Biryukova, lena@obsudim.ru

Type 2 diabetes mellitus is a chronic disease associated with the development of micro- and macrovascular complications, and their prevention represents an important task for the modern medicine. The key arms of T2D pathogenesis, novel pathophysiologically-justified approaches to its treatment including application of incretin-inducing medicinal products are discussed. The results of the main clinical studies on using exenatide as the first glucagon-like peptide-1 agonist are presented.

Key words: diabetes mellitus, chronic complications, incretin-targeted therapy, exenatide, hypoglycemia