

А.Ю. Бабенко, Н.П. Лихоносов\*, А.П. Лихоносова\*

## ВПЛИВ АНАЛОГІВ/МІМЕТИКІВ ГЛЮКАГОНОПОДІБНОГО ПЕПТИДУ 1 НА ВАРІАТИВНІСТЬ ГЛІКЕМІЇ ТА ЙОГО ЗНАЧЕННЯ У ЗНИЖЕННІ РИЗИКУ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

*Федеральний державний заклад "Федеральний центр серця, крові та ендокринології ім. В.А. Алмазова"  
\*Перший Санкт-Петербурзький державний медичний університет ім. акад. І.П. Павлова,  
Санкт-Петербург (РФ)*

Останнім часом відзначається постійне збільшення кількості хворих на цукровий діабет (ЦД). Це хронічне захворювання, за якого розвиваються мікро- та макросудинні ускладнення, що призводять до швидкої інвалідазації та скорочення тривалості життя [1-3]. Прогнозується, що до 2030 року на ЦД буде хворіти понад 438, 4 млн. осіб [4]. За оцінками ВООЗ, кількість смертей від ЦД може зрости на дві третини у період між 1008 і 2030 роками [5], а в 50-80% випадків причиною смерті хворих на ЦД є серцево-судинні ускладнення [6]. Причому смертність хворих на ЦД від серцево-судинних подій є вірогідно вищою, ніж осіб без діабету. У низці досліджень встановлено, що ризик смерті за умов розвитку серцево-судинних захворювань залишається вищим в осіб із діагностованим ЦД навіть у тих випадках, коли за даними самоконтролю та показниками глікованого гемоглобіну (HbA1c) досягнуто нормоглікемії. Більше того, мета-аналіз 102 проспективних досліджень, у яких взяли участь 698 782 людини, які раніше не мали серцево-судинних захворювань, продемонстрував, що підвищений рівень глюкози натще корелює з високим ризиком ішемічної хвороби серця навіть в осіб без діабету [7].

Отже, епідеміологічні дані доводять значне збільшення відносного ризику розвитку інфаркту міокарда та інсульту як у пацієнтів із предіабетом, так і у хворих на ЦД порівняно з особами з нормоглікемією [8]. Існує кілька пояснень цього феномену: 1) за підвищення глікемії понад норму у серцевому м'язі розвиваються необоротні зміни, так звана діабетична кардіопатія, що збільшує ризик фатальних порушень; 2) на смертність впливають відхилення глікемії, не виявлені її рутинним контролем. Це можуть бути незафіксовані субклінічні гіпоглікемії, роль яких у розвитку таких серцево-судинних подій, як епізоди безбольової ішемії, інфаркт міокарда, збільшення інтервалу QT і, як наслідок, «піруетна» шлуночкова тахікардія, що

нерідко призводить до раптової смерті, можна вважати доведеною [9, 10]. Або висока варіативність глікемії, що, як показали дослідження останніх років, також підвищує ризик серцево-судинної смерті. Зокрема, отримано дані, що на розвиток кардіоваскулярних ускладнень впливають не лише середня глікемія та рівень HbA1c як її інтегральний показник, але й амплітуда коливань глікемії, що є потужним індуктором окислювального стресу [11]. Вплив варіативності глікемії на систолічний артеріальний тиск було переконливо підтверджено в дослідженні LEAD 1-6 [12-15]. Так, систолічний артеріальний тиск у хворих, яких лікували ліраглутидом, значуще знизився порівняно з пацієнтами, які приймали комбінацію гліметіриду + метформіну. У першій групі амплітуда коливань глікемії була вірогідно меншою, ніж у другій [16, 17].

Ці дослідження доводять, що недостатньо орієнтуватися лише на показники HbA1c, базальної та постпрандіальної глікемії. Приходить розуміння того, що необхідно глибше вивчати та аналізувати всі зміни рівнів глюкози не лише протягом доби, але й, що також важливо, у різні дні тижня.

Для профілактики грізних пізніх ускладнень ЦД розроблено програми навчання хворих на ЦД самоконтролю рівня глюкози в крові за допомогою індивідуальних глюкометрів (self-monitoring of blood glucose – SMBG) [18]. Як показав досвід, без регулярного самоконтролю неможливо досягти компенсації вуглеводного обміну. Метою SMBG є досягнення певного рівня глікемічного контролю та запобігання гіпоглікеміям. Застосовується багаторазове визначення рівня глюкози в крові протягом дня у певний час. Отриману інформацію використовують для корекції дієти, фізичної активності та доз гіпоглікемічних препаратів [18, 19]. Але, на жаль, і такий контроль має недоліки. За останніми результатами міжнародних досліджень, точкові вимірювання протягом дня не дозволяють адекватно оцінити добову амплітуду коливань глікемії.

Найскладнішою задачею як для лікаря, так і для пацієнта є визначення рівня глюкози в крові у нічні години [20]. Отже, самоконтроль не дає можливості виявити максимальні та мінімальні добові значення глікемії [21].

Між тим, у певних ситуаціях, оцінка варіативності рівня глюкози в крові має велике клінічне значення. Так, у масштабному ретроспективному клінічному дослідженні Krinsley було показано вплив підвищеної варіативності глікемії на збільшення смертності тяжко хворих пацієнтів. Дані цього дослідження, поряд із гіпотезою, що і у пацієнтів у некритичному стані варіативність глікемії може справляти серйозніший негативний ефект, ніж стійка гіперглікемія, спонукають прискіпливіше підходити до призначення препаратів, на тлі приймання яких глікемія варіює в дуже широких межах і може падати нижче від припустимих значень (препарати сульфанілсечовини, інсулін) [22].

Доведено, що стійка гіперглікемія призводить до глікування білків і виникнення окислювального стресу. Роль варіативності глікемії у виникненні та прогресуванні окислювального стресу вивчено менше, проте деякі дані свідчать, що коливання глікемії, як за верхню, так і за нижню межі фізіологічних значень, роблять суттєвий внесок в активацію окислювального стресу [23-25]. Отже, для адекватної оцінки компенсації цукрового діабету необхідно в обов'язковому порядку враховувати варіативність глікемії [26, 27].

Для кількісної оцінки варіативності глікемії використовують низку статистичних показників, у числі яких: середнє квадратичне відхилення (Standard Deviation – SD), коефіцієнт варіації (Coefficient of Variation – CV), інтерквартильний розмах (IQR), середня амплітуда коливань глікемії (Mean Amplitude of Glycemic Excursions – MAGE), добова лабільність глікемії, розрахована з використанням n-годинного інтервалу часу (Continuous Overall Net Glycemic Action – CONGA-n), середня добова різниця значень глікемії (Mean of Daily Difference – MODD) [18, 24]. Найпоширенішим є найпростіший метод розрахунку середнього квадратичного відхилення та коефіцієнта варіації, який обчислюється як відношення середнього квадратичного відхилення до середнього значення глікемії, виражене у відсотках. У повсякденній практиці для розрахунку цих показників використовують дані семи-дев'яти вимірювань глікемії за добу. Проте даний метод не є точним, оскільки не враховує коливань глікемії, що відбуваються у періоди між точковими вимірюваннями рівня глю-

кози в крові. З іншого боку, хоча значення SD і CV, отримані від безперервного моніторингу глюкози (CGM), є інформативнішими, у повсякденній практиці проводити CGM кожному пацієнтові неможливо. Дослідження, у ході яких порівнювали SD і CV, обчислені за даними 7-9 точкових значень глікемії та за даними CGM, не виявили значущих для клінічної практики відмінностей. Тому в рутинній практиці можна використовувати оцінку за 7-9 точками, проте необхідно продовжувати пошук ефективних показників оцінки варіативності глікемії [21].

1964 року було запропоновано нову міру варіативності глікемії – встановлений M-рівень (adjusted M-value) [28]. M-рівень відображає величину відхилення від «ідеального» рівня глюкози в крові, за який було обрано 6,6 ммоль/л, із використанням шести точок самоконтролю (SMBG) за 24 години. У подальшому цю методику вдосконалювали, і в остаточному її варіанті вибір ідеального значення глікемії залишається за дослідником, внаслідок чого порівняння даних різних досліджень, в яких було обрано різні показники ідеальної глікемії, стало неможливим. Також виявилось, що на величину M-рівня показники гіпоглікемії справляють більший вплив, ніж показники гіперглікемії.

Влучнішим є показник середньої амплітуди коливань глікемії (MAGE), запропонований 1970 року [29]. Метод його визначення ґрунтується на погодинному вимірюванні глікемії протягом 48 годин і розрахунку середнього арифметичного абсолютних величин різниць між послідовними значеннями глікемії. Причому відмінності, за модулем менші від 1 SD, не враховуються, що є недоліком методу, оскільки може призводити до невірної оцінки математично малих, але клінічно важливих змін глікемії. Крім того, MAGE не затверджено для 7-9 точкових вимірювань глікемії.

Метод розрахунку добової лабільності глікемії (CONGA-n) розроблено 1999 року спеціально для даних CGM. Цей показник, що відображає середню різницю між поточним значенням глікемії та її значенням n годин тому, має низку переваг, оскільки об'єктивніше відображає варіативність глікемії порівняно зі встановленим M-рівнем і MAGE за рахунок постійного, а не довільного врахування підвищень і падінь рівня глюкози в крові [30].

Відмінності діапазонів коливань вмісту глюкози у крові у різні дні також мають клінічне значення. Для оцінки міждобової варіативності глікемії запропоновано метод розрахунку середньої добової різниці значень глікемії (MODD), тобто середнього

арифметичного різниць між середніми рівнями глюкози в крові, обчисленими з інтервалами у 24 години. Проте цей показник не враховує харчові звички пацієнта, можливість дотримання посту тощо [31].

Згадані вище методи не завжди дають порівнянні результати, інтерпретація показників вимагає системного підходу у застосуванні їх клініцистами для оцінки якості контролю глікемії та ефекту призначеної терапії [16]. Більшість авторів пропонують широко використовувати для кількісної оцінки даних CGM середнє квадратичне відхилення (SD), враховуючи його простоту та переконливу доказову базу [21].

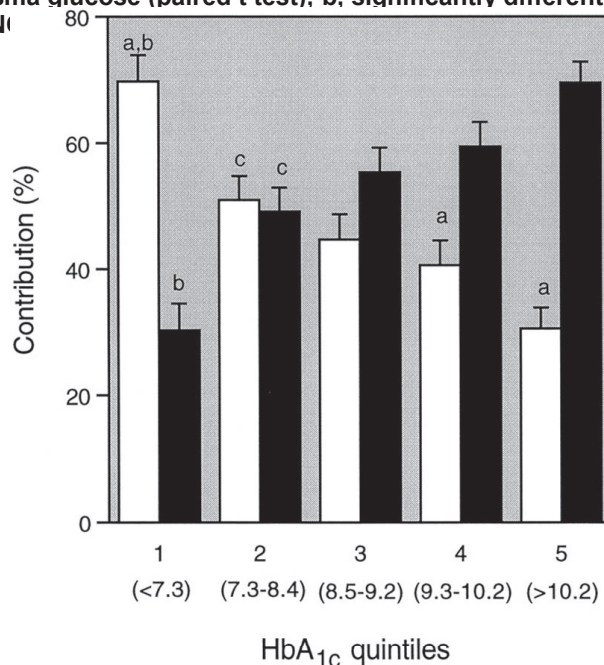
Вміст HbA1c відображає середній рівень глюкози в крові протягом останніх 3 місяців [23]. Між тим, дані нещодавно проведених досліджень дозволили уточнити відносні вклади у значення HbA1c як глікемії натще, так і постпрандіальної [27, 32]. Встановлено: що вищим є рівень HbA1c, то більшу роль у його формуванні відіграє глікемія натще. Що ліпшою є компенсація вуглеводного обміну та, відповідно, нижчим рівень HbA1c, то більший вплив на нього справляє постпрандіальна глікемія. Тобто, на етапі, коли вміст HbA1c наближається до цільових значень, надзвичайно важливо проводити моніторинг постпрандіальної глікемії, а на етапі

досягнення субкомпенсації ЦД важливішою метою є щонайскоріша нормалізація глікемії натще [33].

Оцінюючи рівень HbA1c, необхідно враховувати той факт, що за однакових його значень у різних хворих на ЦД самі рівні глюкози в крові можуть значно різнитися внаслідок значних коливань. Так, можлива ситуація, коли у пацієнта наявні неодноразові епізоди гіпо- та гіперглікемії, але рівень HbA1c свідчить про компенсацію вуглеводного обміну [26].

Для розуміння значущості зниження рівня HbA1c у хворих на ЦД і добору для цього зниження вірної тактики лікування вкрай важливими є дані двох широкомасштабних досліджень – ACCORD і ADVANCE. Для учасників цих досліджень було обрано майже однакові цільові показники вмісту HbA1c (6,4% і 6,5% відповідно), але різні підходи до контролю глікемії. Так, в ACCORD дозволялося застосування усіх доступних засобів для якомога швидшого зниження рівня глюкози в крові. У результаті дослідження було достроково припинено у зв'язку з підвищенням загальної смертності учасників на 22% і кардіоваскулярної смертності – на 35%. Навпаки, у дослідженні ADVANCE вивчали ефекти покрокової терапії на підставі препарату гліклазид, із поетапним додаванням (за необхідності) інших препаратів. У результаті встановлено, що кожному

**Relative contributions of postprandial (□) and fasting (■) hyperglycemia (%) to the overall diurnal hyperglycemia over quintiles of HbA1c. a, significant difference was observed between fasting and postprandial plasma glucose (paired t test); b, significantly different from all other quintiles (ANOVA).**



**Рис. 1.** Вплив глікемії натще та постпрандіальної на рівень глікованого гемоглобіну [33].

1% зниження рівня HbA1c відповідає зменшення ризику мікросудинних захворювань на 26%, макросудинних – на 22%, зниження загальної смертності на 22% і серцево-судинної смертності – на 25% [26]. Отже, результати дослідження ACCORD доводять, що швидка, агресивна тактика лікування є неприйнятною для компенсації хронічних порушень вуглеводного обміну, надто у пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією, оскільки призводить до зростання ризику судинних ускладнень ЦД і смертності. Однією з можливих причин цього явища може бути різке збільшення варіативності глікемії. Водночас, як демонструють дані дослідження ADVANCE, поступова зміна глікемії дає позитивні наслідки.

Отже, за ЦД оцінка компенсації вуглеводного обміну має проводитися комплексно, з урахуванням як рівнів глюкози (натще та постпрандіального) і HbA1c, так і варіативності глікемії [21, 26].

На тлі ЦД наявні два патофізіологічні механізми підвищення рівня глюкози в крові: інсулінорезистентність і недостатня продукція інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози [23]. Дію препаратів, що застосовуються у терапії ЦД, спрямовано або на підвищення чутливості тканин до інсуліну або на компенсацію браку ендogenous інсуліну. Проте, всім застосовуваним наразі групам препаратів, таким як інсулін, бігуаніди, похідні сульфанілсечовини, меглітиніди, інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази, тiazолідиндіони, властиві негативні ефекти.

Інсулін і засоби, що стимулюють синтез власного інсуліну (секретагоги), здатні викликати збільшення маси тіла, а також гіпоглікемічні стани, які можуть перебігати явно або приховано. У разі призначення даних препаратів доводиться постійно балансувати на межі гіпоглікемії та нормальних показників вуглеводного обміну. Можливі також ситуації, коли після гіпоглікемії внаслідок відповіді контрінсулінових механізмів розвивається гіперглікемія, що призводить до значної варіативності рівня глюкози у крові з дуже швидкими його змінами. Часто такі перепади залишаються непоміченими.

Група препаратів, що підвищують чутливість до інсуліну (інсуліносенситайзери), не змінює рівень інсуліну і тому справляє незначний вплив на варіативність глікемії. Вказані групи препаратів не здатні уповільнити прогресуючу деструкцію  $\beta$ -клітин, яка призводить до зменшення секреції інсуліну, а також не справляють відчутного впливу на інсулінорезистентність [34]. В усякому разі, жоден із застосовуваних препаратів, як у монотерапії, так і в

комбінації, не дозволяє досягти цілковитої компенсації діабету та припинити розвиток його ускладнень.

Останнім часом широко вивчається новий напрям у лікуванні ЦД 2-го типу, який ґрунтується на так званому інкретиновому ефекті. Експеримент, проведений 1964 року, показав, що глюкоза сильніше стимулює секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози за перорального введення, ніж за внутрішньовенного [35]. Було встановлено, що у разі перорального надходження глюкози у шлунково-кишковому тракті виробляються пептиди, які виявились потужними стимуляторами секреції інсуліну. Феномен одержав назву «інкретиновий ефект» [36-38]. Пептиди, що справляють таку дію, назвали інкретинами. Цікаво, що першу сполуку цієї групи було виділено Старлінгом і Бейліссом ще 1902 року. Автори повідомили про активну речовину нового механізму дії – секретин, що виробляється в епітелії дванадцятипалої кишки. Ця речовина, потрапляючи у кров, викликала секрецію травних ферментів підшлункової залози [39].

Серед гастроінтестинальних гормонів найсильніший інкретиновий ефект властивий глюкагоноподібному пептиду 1 (ГПП-1) і глюкозозалежному інсуліноподібному поліпептиду (ГІП). ГПП-1 є інкреторним гормоном, який, крім стимуляції секреції інсуліну, знижує секрецію глюкагону, тобто править за інгібітор ендogenous утворення глюкози, що зменшує коливання постпрандіального рівня глюкози в крові. ГПП-1 зменшує апетит, прискорює просування хімусу шлунково-кишковим трактом і, як припускають, позитивно впливає на серцево-судинну систему [40, 41]. ГІП аналогічним чином діє на  $\beta$ -клітини підшлункової залози, проте не справляє впливу на секрецію глюкагону, моторику шлунка та вживання їжі [42]. Хворі на ЦД 2-го типу мають виражений дефіцит ГПП-1 на тлі збереженої продукції ГІП. Сьогодні доведено, що цей дисбаланс відіграє важливу роль у патогенезі захворювання.

Фізіологічні ефекти інкретинів здійснюються шляхом зв'язування зі специфічними рецепторами, розташованими у багатьох органах, у тому числі у підшлунковій залозі та мозку [43]. У кров'яному руслі період напівжиття ГПП-1 становить 60-90 секунд внаслідок швидкого руйнування ферментом ДПП-4 [44].

Зазначені вище властивості інкретинів відкривають можливості їх використання для впливу на коливання постпрандіального рівня глюкози в крові та зменшення варіативності глікемії. Тому було розпочато пошук препаратів, дію яких спря-

мовано на компенсацію дефіциту та/або підсилення ефекту інкретинів [45]. 2005 року було синтезовано перший препарат цієї групи, міметик ГПП-1 – екзенатид. У Росії цей засіб зареєстровано під маркою Баєта (Елі Ліллі) [46]. Препарат, стійкий до дії ДПП-4, вводиться двічі на день. Проте в процесі застосування його ефективність поступово падає внаслідок утворення антитіл. Це пояснюється тим, що екзенатид-4 є синтетичним аналогом виділеного зі слини гігантської ящірки Gila Monster протеїну, який лише на 53% відповідає людському ГПП-1 за послідовністю амінокислот [45, 46].

З 2007 по 2008 роки було зареєстровано препарати з групи інгібіторів ДПП-4 (ситагліптин, відагліптин, саксагліптин) [45].

2009 року Європейська медична агенція ухвалила перший аналог ГПП-1 ліраглутид. Особливістю препарату є відповідність людському ГПП-1 на 97%. Дія його за підшкірного введення триває 24 години, тобто препарат вводять один раз на добу. У Росії препарат зареєстровано 2010 року під маркою Віктоза (Ново Нордиск) [45].

За результатами дослідження ефектів екзенатиду препарат вірогідно збільшує секрецію інсуліну як у першій (0-10 хв.), так і у другій (10-120 хв.) її фазі [47]. Екзенатид стимулює синтез інсуліну лише за підвищеного рівня глюкози в крові, а по досягненні нормоглікемії вміст інсуліну повертається до базального. Такий глюкозозалежний механізм дії препарату обумовлює зниження ризику гіпоглікемії та варіативності глікемії. Екзенатид викликає зниження підвищеного рівня глюкагону як натще, так і після їди, причому його вплив на глюкагон також є глюкозозалежним. І, що важливо, препарат не порушує нормальної глюкагонової відповіді на гіпоглікемію [46]. Отже, постпрандіальна складова варіативності глікемії на тлі використання екзенатиду вірогідно зменшується.

Важливі результати з безпечності та стерпності отримано у багатоплановому вивченні аналога ГПП-1 ліраглутиду в рамках програми LEAD 1-6 (Liraglutide effect and action in diabetes 1-6) [12-15]. До програми було включено п'ять рандомізованих і контрольованих подвійних сліпих досліджень, які охоплювали понад 40 країн із залученням близько 4000 пацієнтів із декомпенсованим ЦД 2-го типу. Метою програми LEAD було безпосереднє порівняння ліраглутиду з препаратами, широко застосовуваними для лікування ЦД 2-го типу, за виключенням метформіну, з яким ліраглутид використовували в комбінації. Як продемонстрували результати досліджень, ліраглутид, порівняно з

плацебо, значуще знижує рівень усіх показників глікемічного контролю. Динаміка зниження рівня HbA1c склала у середньому 1,6%. Причому максимального зниження (2,74%) було досягнуто за умов терапії комбінацією з метформіном у групі пацієнтів із початковим рівнем HbA1c понад 9,5% (дослідження LEAD-2мет). За монотерапії ліраглутидом у дозах 1,8 мг і 1,2 мг у дослідженні LEAD-3 моно зниження становило 1,1% і 0,9%, тоді як за терапії глімепіридом у дозі 8 мг на добу – 0,6%. Маса тіла у пацієнтів зменшилася відповідно на 2,7 кг і 2,1 кг, тоді як у групі глімепіриду – на 1,1 кг. Зменшення маси тіла у разі застосування ліраглутиду відзначалось як за його монотерапії, так і в комбінації з глітазонами та інсуліном гларгін, які, як відомо, сприяють збільшенню ваги [12]. Дуже важливо, що у групі ліраглутиду варіативність глікемії була нижчою, ніж у групі монотерапії глімепіридом, за рахунок зниження ризику гіпоглікемії у 6 разів [15]. У ході дослідження не спостерігалось тяжких гіпоглікемічних епізодів. Частота гіпоглікемічних епізодів на тлі застосування ліраглутиду в обох дозуваннях була значно нижчою, ніж у групі глімепіриду, і не залежала від дози.

Важливим видається той факт, що функція  $\beta$ -клітин, яку оцінювали визначенням індексу інсулінорезистентності, вмісту С-пептиду натще та відношення рівнів проінсулін/інсулін, значно поліпшилась в усіх трьох групах ліраглутиду порівняно з групою монотерапії метформіном. Поліпшення функціонального стану  $\beta$ -клітин також може супроводжуватися зниженням варіативності глікемії.

У 26-тижневому дослідженні LEAD-6 стояло завдання порівняти результати застосування ліраглутиду та екзенатиду. За результатами рандомізованого вивчення ефектів цих препаратів у 464 хворих на ЦД 2-го типу, ліраглутид має вірогідну перевагу у зниженні вмісту HbA1c і поліпшенні функції  $\beta$ -клітин, що визначалось на підставі індексу НОМА і відношення рівнів проінсулін/інсулін. Варіативність глікемії у разі застосування ліраглутиду була нижчою за рахунок меншого числа гіпоглікемії і гастроінтестинальних розладів. У групі ліраглутиду також спостерігалися вірогідно значніше, ніж у групі екзенатиду, зниження рівнів HbA1c ( $p < 0,0001$ ) і глюкози в плазмі натще (1,61 [SD 0,29] і 0,60 [SD 0,20] відповідно,  $p < 0,0001$ ). У динаміці зменшення маси тіла у групах ліраглутиду й екзенатиду вірогідних відмінностей не виявлено (3,24 кг і 2,87 кг відповідно) [48]. Важливим чинником у виборі препарату є його стерпність. Кількість пацієнтів із нудотою в групі ліраглутиду зменшувалася швидше, і

вже через 5 тижнів становила менше від 10%, у той час як у групі екзенатиду через 26 тижнів 10% хворих усе ще скаржились на нудоту [48].

Як уже зазначалося вище, застосування з терапевтичною метою препаратів ГПП-1 ускладнюється тим, що вони дуже швидко розкладаються під дією ферменту ДПП-4 [49, 50]. Нова група препаратів – інгібіторів ДПП-4 забезпечує триваліший вплив ендогенних ГПП-1 і ГПП на вуглеводний обмін.

Спільним для груп аналогів/міметиків ГПП-1 та інгібіторів ДПП-4 є їх інкретиновий ефект – посилення дії на рецептори ГПП-1. Разом із тим, є важливі відмінності. Аналоги/міметики ГПП-1 створюють у циркуляції фармакологічні концентрації ГПП-1, які приблизно у 5 разів перевищують фізіологічну норму. Фермент ДПП-4 розщеплює не лише ГПП-1, але й цілу низку інших біологічно активних речовин, у тому числі ГПП і пептид YY, а рівень ГПП-1 за використання інгібіторів ДПП-4 підвищується у межах норми. Отже, глюкозозалежна дія інгібіторів ДПП-4 на секрецію інсуліну та глюкагону складається з ефектів не лише ГПП-1, але й інших інкретинів. Завдяки цьому дана група препаратів також значно зменшує варіативність глікемії [51-54].

Пряме порівняння впливу інгібіторів ДПП-4 вілдагліптину та ситагліптину на варіативність глікемії із застосуванням CGM показало, що добові коливання глікемії у хворих, які приймали вілдагліптин, були вірогідно нижчими, ніж у пацієнтів, які отримували ситагліптин ( $1,8 \pm 0,3$  ммоль/л і  $3,3 \pm 1,9$  ммоль/л відповідно,  $p < 0,001$ ) [55].

Підсумок вивчення впливу препаратів з інкретиновим ефектом на варіативність глікемії підвів Bernhard Ludvik у нещодавньому огляді існуючих наразі та перспективних методів лікування ЦД 2-го типу. В огляді підкреслено роль безпечності застосування лікарських препаратів для компенсації вуглеводного обміну. Доведено меншу варіативність глікемії за рахунок відсутності гіпоглікемій у разі застосування інкретиноміметиків та інгібіторів ДПП-4 [56].

Як свідчать дані літератури, найважливіше контролювати варіативність глікемії в осіб із серцево-судинними проблемами. Відповідно, призначення препаратів, які зменшують варіативність глікемії, є найактуальнішим для пацієнтів старшого віку з коморбідною патологією. Але аналоги/міметики ГПП-1, попри всі свої переваги, не завжди є прийнятними для даної категорії хворих. По-перше, це ін'єкційні препарати, і у пацієнтів із захворюваннями суглобів і слабким зором можуть виникнути труднощі з їх введенням. По-друге, ці препарати

значно уповільнюють моторику шлунково-кишкового тракту, що може викликати суттєві зміни фармакокінетики лікарських засобів, призначених з приводу супутньої патології, і потребу в корекції терапії. Тому для цієї категорії хворих, із точки зору стерпності та впливу на якість життя, більш прийнятними є інгібітори ДПП-4.

Крім позитивного впливу на варіативність глікемії, інкретиноміметики здатні поліпшувати життєвий прогноз хворих на ЦД 2-го типу за рахунок прямої дії на серцево-судинну систему. В експериментальних умовах введення ГПП-1 лабораторним тваринам перешкоджало розвитку у них артеріальної гіпертензії та відновлювало ендотеліальну функцію [57], справляло захисний ефект за ішемії міокарда [58]. У хворих на ЦД 2-го типу зі стабільною стенокардією під впливом ГПП-1 суттєво знижувалися показники ендотеліальної дисфункції [59].

Прийнятий у Росії 2011 року Консенсус ради експертів Російської асоціації ендокринологів з ініціації інтенсифікації цукрознижувальної терапії ЦД 2-го типу рекомендує диференційований підхід до лікування ЦД, яке має проводитися з урахуванням не лише початкового рівня HbA1c, але й варіативності глікемії [60].

Препарати, дія яких ґрунтується на інкретиновому ефекті, посідають особливе місце у лікуванні ЦД 2-го типу та можуть призначатися як у вигляді монотерапії за початкового рівня HbA1c від 6,5% до 7,5%, так і в комбінації з іншими цукрознижувальними засобами [60]. Застосування препаратів цього класу дозволяє зменшити варіативність глікемії, а отже, і її вплив на розвиток і прогресування ускладнень ЦД 2-го типу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Diabetes Fact Sheet. 2008; Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>. Accessed December 17, 2008.
2. Zimmet P., Alberti K.G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic // Nature. – 2001. – Vol. 13. – P. 782-787.
3. Аметов А.С., Карпова Е.В. Ранняя комбинированная терапия при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. – 2001. – № 3. – С. 80-83.
4. Diabetes Atlas, 4th edition. International Diabetes Federation, 2009. [Електронний ресурс] / – International Diabetes Federation, 2009. // Режим доступа: <http://www.diabetesatlas.org/book/export/html/36>.
5. World Health Statistics 2008. Geneva, World Health Organization, 2008.
6. Аметов А.С., Карпова Е.В. Эффективное и безопасное

- управление сахарным диабетом 2 типа при помощи ингибитора ДПП-4 // Сахарный диабет. – 2010. – № 2. – С. 68-75.
7. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375, issue 9733. – P. 2215-2222.
  8. Frank B. Hu et al. Elevated Risk of Cardiovascular Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25. – P. 1129-1134.
  9. Gerstein H.C., Pogue J., Mann J.F.E., Lonn E., Dagenais G.R., McQueen M., Yusuf S., for the HOPE investigators (2005). The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – P. 1749-1755.
  10. Gill G.V., Woodward A., Casson I.F., Weston P.J. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52 (1). – P. 42-45.
  11. Monnier L. et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295 (14). – P. 1681-1687.
  12. Garber A. et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373 (9662). – P. 473-481.
  13. Nauck M. et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus (LEAD-2 met) // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 84-90.
  14. Marre M. et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU) // *Diabetic Medicine*. – 2009. – Vol. 26. – P. 268-278.
  15. Zinman B. et al. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD) // *Diabetes Care*. – 2009. DOI:10.2337/dc08-2124.
  16. Originally presented as a poster at ADA 2008 Russell-Jones D. et al. // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57 (suppl. 1). – A159 (Abstract 536-P).
  17. Buse J.B. et al. A study of two glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: liraglutide once daily compared with exenatide twice daily in a randomized, 26-week, open-label trial (LEAD-6) // *Lancet*. – 2009. – in press.
  18. Evan M. Benjamin. Self-Monitor of Blood Glucose: The Basics // *Clinical Diabetes*. – 2002. – Vol. 20, № 1. – P. 45-47.
  19. Metzger M., Leibowitz G., Wainstein J. et al. Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25. – P. 1185.
  20. Susan L. Norris et al. Self-Management Education for Adults with Type 2 Diabetes: A meta-analysis of the effect on glycemic control / *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25. – P. 1159-1171.
  21. Sarah E. Glucose Variability; Does It Matter? // *Endocrine Reviews*. – 2010. – Vol. 31 (2). – P. 171-182.
  22. Krinsley J.S. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients // *Crit Care Med*. – 2008. – Vol. 36 (11). – P. 3008-3013.
  23. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. Joslin's Diabetes Mellitus. Edited by C. Ronald Kahn [et al.]. Selected Chapters from the Fourteenth edition. Chapter 7. – Lippincott Williams and Wilkins. 2006. – P. 105-113.
  24. Rodbard D. Interpretation of continuous glucose monitoring data: glycemic variability and quality of glycemic control // *Diabetes Technol. Ther.* – 2009. – Vol. 11 (suppl. 1). – P. 55-67.
  25. American Diabetes Association Working Group on Hypoglycemia: Defining and reporting hypoglycaemia in diabetes // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 1245-1249.
  26. Маньковский Б.Н. Важность учета вариабельности гликемии при оценке компенсации сахарного диабета 2-го типа и выборе эффективной сахароснижающей терапии // *Диабет и сердце*. – 2011. – № 2 (148). – С. 36-41.
  27. Monnier L., Colette C., Owens D.R. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? // *J. Diabetes Sci Technol*. – 2008. – Vol. 2 (6). – P. 1094-1100.
  28. Schlichtkrull J., Munck O., Jersild M. The M-value, an index of blood sugar control in diabetics // *Acta Med. Scand*. – 1965. – Vol. 177. – P. 92-102.
  29. Service F.J., Molnar G.D., Rosevear J.W., Ackerman E., Gatewood L.C., Taylor W.F. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability // *Diabetes*. – 1970. – Vol. 19. – P. 644-655.
  30. McDonnell C.M., Donath S.M., Vidmar S.I., Werther G.A., Cameron F.J. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation // *Diabetes Technol. Ther.* – 2005. – Vol. 7. – P. 253-263.
  31. Molnar G.D., Taylor W.F., Ho M.M. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia // *Diabetologia*. – 1972. – Vol. 8. – P. 342-348.
  32. Monnier L., Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31 (suppl. 2). – P. S150-154.
  33. Monner L., Lapinski H., Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients. Variations with increasing levels of HbA1c // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26, № 3. – P. S881-885.
  34. Аметов А.С. Регуляция секреции инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа: роль инкретинов // *ПМЖ*. – 2006. – Т. 14, № 26. – С. 1867-1872.
  35. Elrick H., Stimmler L., Hlad C., Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 1964. – Vol. 24. – P. 1076-1082.
  36. Nauck M., Meier J. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes // *Regul. Pept.* – 2005. – Vol. 128 (2). – P. 135-148.

37. *Perfetti R., Zhou J., Doyle M., Egan J.* Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-tolerant rats // *Endocrinology*. – 2000. – Vol. 141. – P. 4600-4605.
38. *Perley M., Kipins D.* Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects // *J. Clin. Invest.* – 1967. – Vol. 46. – P. 1954-1962.
39. *Henderson J.* Starling and hormones // *Journal of Endocrinology*. – 2005. – Vol. 184. – P. 55-10.
40. *Perfetti R., Zhou J., Doyle M., Egan J.* Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-tolerant rats // *Endocrinology*. – 2000. – Vol. 141. – P. 4600-4605.
41. *Ahren B.* New strategy in type 2 diabetes tested in clinical trials. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) affects basic caused of the disease// *Lakartidningen*. – 2005. – Vol. 102 (8). – P. 545-549.
42. *Hansen P., Corbett J.* Incretin hormones and insulin sensitivity // *Trends Endoc. Metab.* – 2005. – Vol. 16 (4). – P. 135-136.
43. *Drucker D.* Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis // *Mol. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 17. – P. 161-171.
44. *Nauck M., Heimesaat M., Orskov C. et al.* Preserved incretin activity of glucagon-like peptide-1 [7-36]amide but not not synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P. 301-307.
45. *Шестакова М.В.* Роль аналога человеческого глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. – 2010. – № 3. – С. 106-109.
46. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. – Москва, 2010. – С. 55-62.
47. *Fehse F.C., Trautmann M.E., Hoist J.J., Halseth A.E.* Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 5991-5997.
48. *Buse J.B. et al.* A study of two glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: liraglutide once daily compared with exenatide twice daily in a randomized, 26-week, open-label trial (LEAD-6) // *Lancet*. – 2009. – in press.
49. *Green B.D., Irwin N., Gault V.A. et al.* Development and therapeutic potential of incretin hormone analogues for type 2 diabetes // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* – 2005. – Vol. 5. – P. 134-140.
50. *Ahren B.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Clinical data and clinical implications // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 1344-1350.
51. *Бугримова М.А., Савина Н.М., Ваниева О.С., Сидоренко Б.А.* Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности // *Кардиология*. – 2006. – Vol. 1. – P. 51-57.
52. *Heiling M.* Corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y: role in emotional Integration // *Trends Neurosci.* – 1994. – Vol. 17. – P. 80.
53. *Keller J., Lauer P.* Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease // *Gut*. – 2005. – Vol. 54 (suppl. 6). – P. 1-28.
54. *Кочегура Т.Н. с соавт.* Влияние сопутствующего сахарного диабета 2 типа на количество циркулирующих прогениторных клеток у больных с ишемической кардиомиопатией // *Сахарный диабет*. – 2011. – № 3. – С. 36-43.
55. *Marfella R., Barbieri M., Grella R., Rizzo M.R., Nicoletti G.F., Paolisso G.* Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations // *J. Diabetes Complications*. – 2010. – Vol. 24 (2). – P. 79-83.
56. *Bernhard Ludvik.* State-of-the-art and future aspects of the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Hamdan Med. J.* – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 87-98.
57. *Yu M., Moreno C., Hoagland K.M., et al.* Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21 (6). – P. 1125-1135.
58. *Bose A.K., Mocanu M.M., Carr R.D. et al.* Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54 (1). – P. 146-151.
59. *Nystrom T., Gutniak M.K., Zhang Q. et al.* Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 287 (6). – P. E1209-E1215.
60. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. – 2011. – № 4. – С. 6-7.

## РЕЗЮМЕ

**Влияние аналогов/миметиков глюкагоноподобного пептида 1 на вариабельность гликемии и его значение в снижении риска кардиоваскулярных осложнений сахарного диабета**

**А.Ю. Бабенко, Н.П. Лихоносов, А.П. Лихоносова**

Продолжается научная дискуссия по вопросу оптимального контроля сахарного диабета 1-го и 2-го типов. Какие показатели гликемии считать допустимыми, каким должен быть показатель гликированного гемоглобина, от каких параметров зависят эти показатели – вот круг вопросов, на которые пока нет однозначного ответа. Более того, не только все чаще уделяется внимание контролю гликемии натощак и постпрандиальной, но и введены такие новые понятия, как вариабельность гликемии, коэффициент вариации. Все чаще используется в повседневной практике непрерывный мониторинг глюкозы, самоконтроль уровня глюкозы.



Столь пристальное внимание к показателям уровня глюкозы в крови в течение суток вызвано тем, что плохо контролируемые колебания гликемии повышают риск сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета. В связи с этим использование новой группы препаратов – агонистов рецепторов ГПП-1 – открывает новые возможности в лечении сахарного диабета и профилактике его осложнений за счет уменьшения вариабельности гликемии.

**Ключевые слова:** вариабельность гликемии, непрерывный мониторинг глюкозы, инкретины, аналоги/миметики ГПП-1, ингибиторы ДПП-4, сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета.

### SUMMARY

**Effect of analogues/mimetics of glucagon-like peptide 1 on glycemic variability and its importance in reducing the risk of cardiovascular complications of diabetes mellitus**

**A. Babenko, N. Likhonosov, A. Lihonosova**

Scientific debate about the optimal control of types 1 and 2 diabetes mellitus are continued. What

blood glucose levels considered acceptable, what should be the measure of glycosylated hemoglobin, which parameters depend on these parameters – these are the questions on which there is no definite answer. Moreover not only attention has been paid to control fasting and postprandial but also to introduce new concepts such as the variability of blood glucose, the coefficient of variation. Increasingly being used in everyday practice a continuous glucose monitoring, blood glucose self-control. Such attention to indicators of blood glucose levels during the day is induced due to the fact that poorly controlled blood glucose fluctuations increase the risk of cardiovascular complications of diabetes. In connection with this use of the new group of preparations – agonists of GLP-1 – opens new possibilities in the treatment of diabetes and prevention of its complications due to reduction of variability of glycemia.

**Key words:** glycemia variability, continuous glucose monitoring, incretins, GLP-1 analogues/mimetics, DPP-4 inhibitors, cardiovascular complications, diabetes mellitus.

*Дата надходження до редакції 15.09.2013 р.*