

Паньков В.И.

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВОГЛИБОЗА

Резюме. *Цель исследования* – оценка эффективности применения и переносимости нового ингибитора альфа-глюкозидазы воглибоза («Воксид») в лечении больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 20 пациентов с СД 2-го типа в возрасте от 32 до 65 лет, которые не достигли удовлетворительного контроля углеводного обмена под воздействием предыдущего лечения. Перед началом исследования и во время всего наблюдения они получали предыдущую сахароснижающую терапию (метформин и глипепирид). Общая длительность участия пациентов в исследовании составляла 3 месяца и включала четыре визита: начальный визит, первый и второй месяцы – промежуточные визиты; через 3 месяца – завершающий визит. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) измерялся во время первого и последнего визитов. Больным СД 2-го типа в составе комбинированной сахароснижающей терапии дополнительно был назначен воглибоз (препарат «Воксид», производство ООО «Кусум Фарм», Украина) в дозе по 0,2 мг перед завтраком, обедом и ужином на протяжении трех месяцев. **Результаты.** Через 3 месяца приема воглибоза концентрация глюкозы натощак снизилась на 1,8 ммоль/л и составляла $7,4 \pm 0,3$ ммоль/л. Во время четвертого визита уровень постпрандиальной гликемии на фоне комбинированной терапии с добавлением препарата «Воксид» достоверно уменьшился на 2,6 ммоль/л, HbA1c – на 1,2%. Наблюдалась тенденция к уменьшению ИМТ у обследованных пациентов (на 1,1 кг/м²), однако она не достигла уровня статистической значимости. Положительный клинический эффект от применения препарата в исследовании был достигнут в среднем при дозе 0,75 мг препарата «Воксид» в день. Лечение препаратом «Воксид» безопасно для пациентов и хорошо ими переносится. **Выводы.** Применение препарата «Воксид» (воглибоз) в составе комбинированной терапии СД 2-го типа на протяжении трех месяцев привело к статистически значимому улучшению основных показателей метаболизма и снижению инсулинорезистентности.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, лечение, воглибоз.

Введение

Новые терапевтические возможности управления сахарным диабетом (СД) 2-го типа возникли с открытием ингибиторов альфа-глюкозидазы, замедляющих всасывание углеводов в тонкой кишке. К группе ингибиторов альфа-глюкозидазы, как одной из групп пероральных сахароснижающих препаратов, относятся средства, которые конкурентно ингибируют ферменты желудочно-кишечного тракта, принимающие участие в расщеплении и всасывании углеводов. В мире данный класс препаратов (A10BF) представлен акарбозой (A10BF01), миглитолом (A10BF02) и воглибозом (A10BF03). Принцип действия ингибиторов альфа-глюкозидазы, в частности воглибоза, основывается на конкурентном ингибировании ферментов и замедлении высвобождения глюкозы из сложных углеводов, что приводит к уменьшению постпрандиальной гипергликемии [4, 5].

Регулируя всасывание глюкозы из кишечника, ингибиторы альфа-глюкозидазы уменьшают ее суточные колебания в плазме крови. Указанный механизм позволяет предотвращать чрезмерное повышение постпрандиальной гликемии без стимуляции секреции инсулина. Это делает воглибоз

безопасным препаратом, поскольку он не имеет системного действия, и при его применении в качестве монотерапии отсутствует опасность развития гипогликемических состояний [3].

Показаниями к терапии нового препарата из этой группы – воглибоза («Воксид») при СД 2-го типа является неудовлетворительный гликемический контроль на фоне диеты и/или физических упражнений; как монотерапия или в составе комбинированной терапии вместе с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Воглибоз можно применять в лечении СД 1-го типа в составе комбинированной терапии вместе с инсулином. Кроме того, воглибоз эффективен для профилактики СД 2-го типа у лиц с нарушением толерантности к глюкозе.

По данным проведенных клинических исследований, воглибоз особенно эффективен в плане терапии у больных СД 2-го типа с умеренно повышенным уровнем глюкозы натощак (7,7 ммоль/л) и высокой постпрандиальной гликемией (свыше 11,1 ммоль/л) [4]. Под влиянием воглибоза было установлено снижение

© Паньків В.І., 2014

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

уровня гликемии натощак на 10%, после еды – на 20–30%, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) снизился на 0,8–2,5% через 12–24 недели лечения [5].

Важным терапевтическим эффектом воглибоза является снижение постпрандиальной гиперинсулинемии и уровня триглицеридов в крови. Значение этого факта велико, поскольку насыщенные триглицеридами липопротеины у больных СД 2-го типа усиливают инсулинорезистентность и являются независимым фактором риска развития атеросклероза. Преимуществом препарата является отсутствие гипогликемических реакций, что особенно важно у пациентов пожилого возраста.

Из побочных эффектов при приеме воглибоза могут отмечаться вздутие живота, диарея, повышение активности трансаминаз. Основным противопоказанием к применению воглибоза являются заболевания желудочно-кишечного тракта. Кроме того, препарат не рекомендуется пациентам с гастропарезом, обусловленным диабетической нейропатией.

Цель исследования – оценка эффективности применения и переносимости нового ингибитора альфа-глюкозидазы воглибоза (препарата «Воксид») в лечении больных СД 2-го типа.

Материал и методы

Под наблюдением находились 20 лиц с СД 2-го типа в возрасте от 32 до 65 лет, не достигших удовлетворительного контроля углеводного обмена под влиянием предыдущего лечения. Перед началом исследования и во время всего наблюдения они получали предварительную сахароснижающую терапию (метформин и глимепирид).

Общая продолжительность участия пациентов в исследовании составила 3 месяца и включала четыре визита: начальный визит, первый и второй месяцы – промежуточные визиты; через 3 месяца – завершающий визит. Уровень HbA1c измерялся во время первого и последнего визитов. Во время начального визита заполнялся опросник, при завершающем визите врачом и пациентом оценивались эффективность и переносимость лечения воглибозом («Воксид»).

Клиническое обследование включало измерение роста, массы тела (ИМТ), обхвата талии (ОТ), артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), определение параметров липидного спектра крови. Общий холестерин (ОХС) и триглицериды (ТГ) определяли ферментативным методом с помощью реактивов фирмы «Human», холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – реактивов фирмы «Диакон-ДС» на аналитическом анализаторе «Асцепт-200». Уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) в крови вычисляли, применяя математическую формулу: $ЛПОНП = ТГ/2,2$ ммоль/л, а уровень ХС ЛПНП – по математической формуле: $ЛПНП = ОХС - (ЛПВП + ТГ/2,2)$ ммоль/л. Рассчитывали также коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $КА = (ХС - ЛПВП)/ЛПВП$.

Все обследованные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Больным СД 2-го типа в составе комбинированной сахароснижающей

терапии дополнительно назначался воглибоз (препарат «Воксид», производство ООО «Кусум Фарм», Украина) в дозе по 0,2 мг перед завтраком, обедом и ужином в течение трех месяцев. Вместе с тем рекомендовали немедикаментозные методы лечения, включая гипокалорийную диету со сниженным содержанием легкоусваиваемых углеводов и животных жиров, а также увеличение физической активности. Исследование завершили 20 больных.

Препарат «Воксид» назначали внутрь, непосредственно перед каждым приемом пищи, запивая водой. Как правило, начальная доза препарата «Воксид» составляла 0,2 мг 3 раза в сутки. Если терапевтический эффект был недостаточным, дозу препарата на втором или третьем визите увеличивали до 0,3 мг 3 раза в сутки при условии тщательного наблюдения за течением заболевания.

Критерии исключения из исследования: повышенная чувствительность к действующему веществу или какому-либо другому компоненту препарата; диабетический кетоацидоз, патологические состояния и заболевания кишечника, которые могут ухудшаться в условиях усиленного газообразования (воспалительные заболевания кишечника, эрозивно-язвенные изменения кишечника, полная или частичная кишечная непроходимость и т.д.); заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушениями пищеварения и всасывания.

Статистическая обработка материала выполнялась на персональном компьютере с применением стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Для статистической обработки полученных данных применяли t-критерий Стьюдента, ранговый U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, критерий Пирсона и метод Фишера и другие. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы был равен 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование было включено 20 пациентов, в т.ч. 14 женщин и 6 мужчин. Средний возраст больных составил $57,2 \pm 3,7$ лет. Средняя продолжительность СД – $6,7 \pm 1,5$ лет (от 1 до 14 лет).

Начальные показатели углеводного обмена пациентов соответствовали состоянию декомпенсации СД: гликемия натощак – $9,2 \pm 0,4$ ммоль/л, постпрандиальная гликемия – $13,1 \pm 0,9$ ммоль/л, уровень HbA1c – $9,1 \pm 0,4\%$.

Среднее значение ИМТ пациентов составляло $32,9 \pm 1,8$ кг/м², при этом ожирение (ИМТ >30 кг/м²) имели 66,7% мужчин и 71,4% женщин, включенных в исследование. ОТ пациентов в среднем составил 105,5 см, при этом объем талии > 102,0 см имели 66,7% мужчин, а объем талии > 88,0 см – 92,9% женщин (критерий наличия инсулинорезистентности).

Как видим, в исследовании принимали участие преимущественно пациенты с СД 2-го типа в сочетании с ожирением абдоминального типа, что свидетельствует о наличии инсулинорезистентности и высокого

Таблица 1. Динамика показателей углеводного и липидного обмена, ИМТ в процессе лечения больных СД 2-го типа с дополнением препарата «Воксид» (M±m)

Показатель	До лечения	После лечения	p
Гликемия натощак, ммоль/л	9,2±0,4	7,4±0,3	<0,05
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	13,1±0,9	10,4±0,8	<0,05
HbA1c, %	9,1±0,4	7,9±0,3	<0,05
Иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл	19,8±0,9	15,6±0,8	<0,05
НОМА-IR	5,64±0,28	3,94±0,26	<0,05
ИМТ, кг/м ²	32,9±1,2	31,8±0,9	>0,05
ОХС, ммоль/л	6,18±0,42	5,67±0,36	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,82±0,26	3,47±0,21	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,71±0,19	1,98±0,16	<0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,97±0,07	1,14±0,09	>0,05
САД, мм рт. ст.	147,5±2,8	142,34±2,6	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	89,2±1,6	87,4±1,6	>0,05

риска сосудистой патологии.

Препараты для лечения СД на момент включения в исследование получали все пациенты (100%). Чаще всего применялся метформин в качестве монотерапии или в комбинации с производными сульфонилмочевины (глимепирид). Доза этих препаратов в процессе исследования не изменялась.

Из осложнений СД чаще всего имели место: диабетическая нейропатия (55%), ретинопатия (45%), нефропатия (20%). У пациентов зарегистрированы сопутствующие заболевания, среди которых преобладала артериальная гипертензия (АГ; 70%).

При первичном визите показатели САД пациентов в среднем составляли 147,5 мм рт. ст, диастолического АД (ДАД) – 89,2 мм рт. ст.

Оценка частоты факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, АГ, ожирение и др.) среди пациентов показала, что только у 10% пациентов отсутствовали факторы риска, а у большинства имелось два фактора и более.

Через 3 месяца комбинированной терапии с дополнительным приемом воглибоза концентрация глюкозы натощак снизилась на 1,8 ммоль/л и составляла 7,4±0,3 ммоль/л. Эти изменения статистически значимы в сравнении с начальным уровнем (p < 0,05) (таблица 1).

Во время четвертого визита уровень постпрандиальной гликемии на фоне комбинированной терапии с дополнением препарата «Воксид» достоверно уменьшился на 2,6 ммоль/л, HbA1c – на 1,2%.

В целом, к концу терапии у 16 из 20 пациентов (80%) достигнуты целевые уровни гликемии.

Через 3 месяца наблюдения содержание иммунореактивного инсулина достоверно снизилось по сравнению с начальным уровнем. Если до назначения воглибоза концентрация ИРИ составляла 19,8±0,9 мкЕд/мл, то после лечения наблюдали ее снижение до 15,6±0,8 мкЕд/мл; p < 0,05.

Включение в состав комбинированной терапии воглибоза способствовало снижению показателя индекса ИР на 27% (5,64±0,28 до лечения и 3,94±0,26

после лечения; p < 0,05).

Итак, добавление к лечению терапии воглибоза привело к снижению всех основных параметров углеводного обмена. Эти изменения носят статистически значимый характер по сравнению с начальным уровнем.

Наблюдалась тенденция к уменьшению ИМТ у обследованных пациентов (на 1,1 кг/м²), однако она не достигла уровня статистической значимости. Достоверного снижения показателей САД и ДАД не наблюдалось.

На фоне комбинированного лечения среди параметров липидного спектра крови лишь концентрация ТГ подверглась достоверному снижению (до лечения 2,71±0,19 ммоль/л и после лечения 1,98±0,16 ммоль/л, p < 0,05).

Пациенты оценили свое отношение к дополнительной терапии препаратом «Воксид» как «хорошее» в 60% случаев, как «удовлетворительное» – в 40% и как «неудовлетворительное» – в 5% случаев.

Во время первого визита всем пациентам была назначена одинаковая дозировка препарата «Воксид» (0,2 мг 3 раза в день), ко второму визиту у четырех больных она увеличилась до 0,3 мг 3 раза в день, к третьему – еще у 6 больных до 0,3 мг 3 раза в день. Таким образом, положительный клинический эффект от применения препарата в нашем исследовании был достигнут в среднем на дозировке 0,75 мг препарата «Воксид» в день.

Ни один из пациентов не выбыл из исследования. Из побочных явлений на фоне приема препарата «Воксид» у трех пациентов имели место: метеоризм, боль в животе, диарея. Причем, если во время второго визита они были отмечены у 20% пациентов, то к третьему и четвертому – у 10% и 5% больных соответственно. Доза препарата не уменьшалась.

Данные расстройства продолжались, в среднем, не более чем 1–2 недели, и преимущественно были связаны с погрешностями в диете (употребление легкоусваиваемых углеводов).

Явления гипогликемии, аллергические реакции в процессе лечения не зарегистрированы.

Согласно протоколу исследования, до и после

терапії воглибозом прослеживалась динаміка активності печеночних ферментів в крові. Трехмісячна терапія воглибозом не привела до змін активності печеночних ферментів (АЛТ і АСТ).

Таким образом, применение препарата «Воксид» в комбинации с другими сахароснижающими препаратами позволяет достигнуть у пациентов с СД 2-го типа улучшения основных показателей углеводного и липидного обмена, снижения инсулинорезистентности. Лечение препаратом «Воксид» является безопасным для пациентов и хорошо ими переносится.

Выводы

1. Применение препарата «Воксид» (воглибоз) в составе комбинированной терапии СД 2-го типа в течение трех месяцев привело к статистически значимому улучшению основных показателей метаболизма: снижение уровней гликемии натощак в среднем на 1,8 ммоль/л, постпрандиальной гликемии – на 2,6 ммоль/л, HbA1c – на 1,2%.

2. Добавление препарата «Воксид» к терапии привело к статистически значимому снижению концентрации иммунореактивного инсулина (с $19,8 \pm 0,9$ мкЕд/мл до

$15,6 \pm 0,8$ мкЕд/мл; $p < 0,05$) с соответствующим снижением показателя инсулинорезистентности, индекса HOMA-IR на 27%.

3. Эффективность проведенной терапии оценена как «очень хорошая», «хорошая» и «удовлетворительная» у 90% пациентов.

Литература

1. Паньків В.І. Інгібітор альфа-глюкозидази воглибоз: нові можливості лікування і профілактики цукрового діабету // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2013. – №7 (55). – С.35-38.

2. Kumar R.V., Sinha V.R. Newer insights into the drug delivery approaches of α -glucosidase inhibitors. // *Expert Opin. Drug. Deliv.* – 2012. – Vol.9(4). – P.403-416.

3. Takami K., Takeda N., Nakashima K. et al. Effects of dietary treatment alone or diet with voglibose or glyburide on abdominal adipose tissue and metabolic abnormalities in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25(4). – P. 658-662.

4. Matsumoto K., Yano M., Miyake S. et al. Effects of voglibose on glycemic excursions, insulin secretion, and insulin sensitivity in non-insulin-treated NIDDM patients // *Diabetes Care.* 1998 Feb;21(2):256-60.

5. Chen X., Zheng Y., Shen Y. Voglibose (Basen, AO-128), one of the most important α -glucosidase inhibitors // *Curr Med Chem.* 2006;13(1):109-16.

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

НОВІ ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ УПРАВЛІННЯ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ: ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ВОГЛІБОЗУ

Резюме. Мета дослідження – оцінка ефективності застосування і переносимості нового інгібітору альфа-глюкозидази воглибозу (препарату «Воксид») у лікуванні хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. **Матеріал і методи.** Під спостереженням перебувало 20 пацієнтів з ЦД 2-го типу віком від 32 до 65 років, які не досягнули задовільного контролю вуглеводного обміну під впливом попереднього лікування. Перед початком дослідження і під час усього спостереження вони отримували попередню цукрознижувальну терапію (метформін і глімепірид). Загальна тривалість участі пацієнтів у дослідженні склала 3 місяці і включала чотири візити: початковий візит, перший і другий місяці – проміжні візити; через 3 місяці – завершальний візит. Рівень HbA1c вимірювався під час першого і останнього візитів. Хворим на ЦД 2-го типу в складі комбінованої цукрознижувальної терапії додатково було призначено воглибоз (препарат «Воксид», виробництво ТОВ «Кусум Фарм», Україна) в дозі по 0,2 мг перед сніданком, обідом і вечерею впродовж 3 місяців. **Результати.** Через 3 місяці прийому воглибозу концентрація глюкози натще знизилася на 1,8 ммоль/л і становила $7,4 \pm 0,3$ ммоль/л. Під час четвертого візиту рівень постпрандиальної глікемії на тлі комбінованої терапії з додаванням препарату «Воксид» достовірно зменшився на 2,6 ммоль/л, HbA1c – на 1,2%. Спостерігалася тенденція до зменшення ІМТ в обстежених пацієнтів (на 1,1 кг/м²), однак вона не досягнула рівня статистичної значущості. Позитивний клінічний ефект від застосування препарату в нашому дослідженні був досягнутий в середньому на дозуванні 0,75 мг препарату «Воксид» на день. Лікування препаратом «Воксид» є безпечним для пацієнтів і добре ними переноситься. **Висновки.** Застосування препарату «Воксид» (воглибоз) у складі комбінованої терапії ЦД 2-го типу впродовж трьох місяців призвело до статистично значущого поліпшення основних показників метаболізму і зниження інсулінорезистентності.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, лікування, воглибоз.

Pan'kiv V.I.

Ukrainian scientific and practical center of endocrine surgery, transplantation of endocrine organs and tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

NEW THERAPEUTIC POSSIBILITIES OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS MANAGEMENT: EXPERIENCE OF VOGLIBOSE TREATMENT

Summary. Aim of the study is an estimation of efficiency and safety of voglibose, new α -glucosidase inhibitor ("Voxid") in treatment of type 2 diabetes mellitus (DM). **Material and methods.** Under a supervision, there were 20 patients with type 2 DM aged from 32 to 65 years that did not attain satisfactory glycemic control during previous treatment. Before the beginning of research and throughout the supervision period, they were receiving previous hypoglycemic therapy (metformin and glimepiride). General duration of patients' participation in the study was 3 months and included four visits: initial visit, intermediate visits on the first and second months, and final visit in 3 months. The level of glycated hemoglobin (HbA1c) was measured during the first and last visits. As part of the combined hypoglycemic therapy, patients with type 2 DM additionally received voglibose ("Voxid", manufactured by Kusum Pharm LLC, Ukraine) in a dose of 0,2 mg before breakfast, launch, and dinner during three months. **Results.** In 3 months of voglibose treatment, fasting blood glucose concentration decreased by 1,8 mmol/l, and equaled $7,4 \pm 0,3$ mmol/l. At the fourth visit, the level of postprandial glycemia significantly decreased by 2,6 mmol/l, and HbA1c decreased by 1,2% as a result of the combined therapy with addition of "Voxid". There was a reduction tendency in BMI of the inspected patients (by 1,1 kg/m²), however it was not statistically significant. A positive clinical effect of drug use in our study was attained on the average in "Voxid" dose of 0,75 mg/day. Therapy with "Voxid" is safe and well-tolerated in patients. **Conclusion.** Application of "Voxid" (voglibose) as part of the combined therapy of type 2 DM during three months resulted in statistically significant improvement of basic indexes of metabolism and decline of insulin resistance.

Key words: type 2 diabetes mellitus, treatment, voglibose.