

УДК 616.379-008.64:615.032

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 воглібозу (Воксиду) в лікуванні хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. **Матеріал і методи.** Під спостереженням перебувало 20 пацієнтів із 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 гліметірид). Загальна тривалість участі пацієнтів у дослідженні становила 3 місяці і включала чотири візити: початковий візит, перший і другий місяці — проміжні візити; через 3 місяці — завершальний візит. Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) вимірювався під час першого й останнього візитів. Хворим на ЦД 2-го типу в складі комбінованої цукрознижувальної терапії додатково було призначено воглібоз (препарат Воксид, виробництво ТОВ «Кусум Фарм», Україна) по 0,2 мг перед сніданком, обідом і вечерею впродовж трьох місяців. **Результати.** Через 3 місяці прийому воглібозу концентрація глюкози натще знизилася на 1,8 ммоль/л і становила  $7,4 \pm 0,3$  ммоль/л. Під час четвертого візиту рівень постпрандіальної глікемії на тлі комбінованої терапії з додаванням Воксиду вірогідно зменшився на 2,6 ммоль/л, HbA1c — на 1,2 %. Спостерігалася тенденція до зменшення індексу маси тіла в обстежених пацієнтів (на  $1,1 \text{ кг/м}^2$ ), однак вона не досягнула рівня статистичної значущості. Позитивний клінічний ефект від застосування препарату в нашому дослідженні був досягнутий у середньому при дозуванні 0,75 мг Воксиду на день. Лікування Воксидом безпечно для пацієнтів і добре ними переноситься. **Висновки.** Застосування Воксиду (воглібозу) у складі комбінованої терапії ЦД 2-го типу впродовж трьох місяців привело до статистично значущого поліпшення основних показників метаболізму і зниження інсулінорезистентності.

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

### Вступ

Нові терапевтичні можливості управління цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу виникли з відкриттям інгібіторів альфа-глюкозидази, що уповільнюють всмоктування вуглеводів у тонкій кишці. До групи інгібіторів альфа-глюкозидази як однієї з груп пероральних цукрознижувальних препаратів належать засоби, які конкурентно інгібують ферменти шлунково-кишкового тракту, що беруть участь у розщепленні і всмоктуванні вуглеводів. У світі цей клас препаратів (A10BF) представлений акарбозою (A10BF01), мігліолом (A10BF02) і воглібозом (A10BF03). Принцип дії інгібіторів альфа-глюкозидази, зокрема воглібозу, ґрунтується на конкурентному інгібуванні ферментів та уповільненні вивільнення глюкози зі складних вуглеводів, що призводить до зменшення постпрандіальної гіперглікемії [1, 2].

Регулюючи всмоктування глюкози з кишечника, інгібітори альфа-глюкозидази зменшують її добові ко-

ливання в плазмі крові. Зазначений механізм дозволяє запобігати надмірному підвищенню постпрандіальної глікемії без стимуляції секреції інсуліну. Це робить воглібоз безпечним препаратом, оскільки він не має системної дії і при його використанні як монотерапії відсутня небезпека розвитку гіпоглікемічних станів [3].

Показаннями до терапії нового препарату з цієї групи — воглібозу (Воксид) при ЦД 2-го типу є незадовільний глікемічний контроль на фоні дієти і/або фізичних вправ. Застосовується як монотерапія або у складі комбінованої терапії разом з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами або з інсуліном. Воглібоз можна використовувати в лікуванні ЦД 1-го типу у складі комбінованої терапії разом з інсуліном. Крім того, воглібоз ефективний для профілактики ЦД 2-го типу в осіб із порушенням толерантності до глюкози.

© Паньків В.І., 2014

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

За даними проведених клінічних досліджень, воглібоз особливо ефективний у плані монотерапії у хворих на ЦД 2-го типу з помірно підвищеним рівнем глюкози крові натще (7,7 ммоль/л) і високою постпрандіальною глікемією (понад 11,1 ммоль/л) [4]. Під впливом воглібозу було встановлено зниження рівня глікемії натще на 10 %, після їжі — на 20–30 %, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) знизився на 0,8–2,5 % через 12–24 тижні лікування [5].

Важливим терапевтичним ефектом воглібозу є зниження постпрандіальної гіперінсулінемії і рівня тригліцеридів у крові. Значення цього факту велике, оскільки насичені тригліцеридами ліпопротеїни у хворих на ЦД 2-го типу посилюють інсулінорезистентність (ІР) і є незалежним фактором ризику розвитку атеросклерозу. Перевагою препарату є відсутність гіпоглікемічних реакцій, що особливо важливо в пацієнтів похилого віку.

З побічних ефектів при прийомі воглібозу можуть відзначатися здуття живота, діарея, підвищення активності трансаминаз. Основним протипоказанням до застосування воглібозу є захворювання шлунково-кишкового тракту. Крім того, препарат не рекомендується пацієнтам із гастропарезом, обумовленим автономною діабетичною нейропатією.

**Мета дослідження** — оцінка ефективності застосування і переносимості нового інгібітору альфа-глюкозидази воглібозу (Воксиду) в лікуванні хворих на 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 гліметірид).

Загальна тривалість участі пацієнтів у дослідженні становила 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 й останнього візитів. Під час початкового візиту заповнювався опитувальник, при завершальному візиті лікарем і пацієнтом оцінювалися ефективність і переносимість лікування воглібозом (Воксид).

Клінічне обстеження включало вимірювання росту, маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії (ОТ), артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень, визначення параметрів ліпідного спектра крові. Загальний холестерин (ЗХС) і тригліцериди (ТГ) визначали ферментативним методом за допомогою реактивів фірми Human, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) — реактивами фірми «Діакон-ДС» на аналітичному аналізаторі Асепт-200. Рівень холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) у крові обчислювали, застосовуючи математичну формулу:  $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2,2$  ммоль/л, а рівень ХС ЛПНЩ — за математичною формулою:  $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ} / 2,2)$  ммоль/л. Розраховували також коефіцієнт атерогенності (КА) за формулою:  $\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$ .

Всі обстежені підписували інформовану згоду на участь у дослідженні. Хворим на ЦД 2-го типу у складі комбінованої цукрознижувальної терапії додатково було призначено воглібоз (препарат Воксид, виробництво ТОВ «Кусум Фарм», Україна) по 0,2 мг перед сніданком, обідом і вечерею впродовж трьох місяців. Разом із цим рекомендували немедикаментозні методи лікування, включаючи гіпокалорійну діету зі зниженим умістом легкозасвоюваних вуглеводів і тваринних жирів, а також збільшення фізичної активності. Дослідження завершили всі 20 хворих.

Препарат Воксид призначали всередину, безпосередньо перед кожним прийомом їжі, запивати водою. Зазвичай початкова доза препарату Воксид становила 0,2 мг 3 рази на добу. Якщо терапевтичний ефект був недостатнім, дозу препарату під час другого або третього візиту збільшували до 0,3 мг 3 рази на добу за умови ретельного спостереження за перебігом захворювання.

Критерії виключення з дослідження: підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату; діабетичний кетоацидоз, патологічні стани й захворювання кишечника, які можуть погіршуватися в умовах посиленого газоутворення (запальні захворювання кишечника, ерозивно-виразкові зміни кишечника, повна або часткова кишкова непрхідність тощо); захворювання кишечника, що супроводжуються порушеннями травлення і всмоктування.

Статистична обробка матеріалу виконувалася на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм прикладного статистичного аналізу (Statistica for Windows v. 6.0). Для статистичної обробки отриманих даних застосовували t-критерій Стьюдента, ранговий U-критерій Вілкоксона — Манна — Уїтні, критерій Пірсона і метод Фішера та інші. Критичний рівень вірогідності нульової статистичної гіпотези дорівнював 0,05.

## Результати дослідження та їх обговорення

У дослідження було включено 20 пацієнтів, у тому числі 14 жінок і 6 чоловіків. Середній вік хворих становив  $57,2 \pm 3,7$  року. Середня тривалість ЦД —  $6,7 \pm 1,5$  року (від 1 до 14 років).

Початкові показники вуглеводного обміну пацієнтів відповідали стану декомпенсації ЦД: глікемія натще —  $9,2 \pm 0,4$  ммоль/л, постпрандіальна глікемія —  $13,1 \pm 0,9$  ммоль/л, рівень HbA1c —  $9,1 \pm 0,4$  %.

Середнє значення ІМТ пацієнтів становило  $32,9 \pm 1,8$  кг/м<sup>2</sup>, при цьому ожиріння (ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>) мали 66,7 % чоловіків і 71,4 % жінок, включених у дослідження. ОТ пацієнтів у середньому становила 105,5 см, при цьому даний показник > 102,0 см мали 66,7 % чоловіків, а > 88,0 см — 92,9 % жінок (критерій наявності інсулінорезистентності).

Як бачимо, у дослідженні брали участь в основному пацієнти з ЦД 2-го типу в поєднанні з ожирінням абдомінального типу, що свідчить про наявність інсулінорезистентності й високого ризику серцево-судинної патології.

**Таблиця 1. Динаміка показників вуглеводного й ліпідного обміну, ІМТ у процесі лікування хворих на ЦД 2-го типу з додаванням Воксиду ( $M \pm t$ )**

Показник	До лікування	Після лікування	p
Глікемія натще, ммоль/л	9,2 ± 0,4	7,4 ± 0,3	< 0,05
Глікемія постпрандіальна, ммоль/л	13,1 ± 0,9	10,4 ± 0,8	< 0,05
HbA1c, %	9,1 ± 0,4	7,9 ± 0,3	< 0,05
ІРІ, мкОд/мл	19,8 ± 0,9	15,6 ± 0,8	< 0,05
НОМА-ІR	5,64 ± 0,28	3,94 ± 0,26	< 0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,9 ± 1,2	31,8 ± 0,9	> 0,05
ЗХС, ммоль/л	6,18 ± 0,42	5,67 ± 0,36	> 0,05
ХС ЛПНЩ, 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 ЛПВЩ, ммоль/л	0,97 ± 0,07	1,14 ± 0,09	> 0,05
САТ, мм рт.ст.	147,5 ± 2,8	142,34 ± 2,60	> 0,05
ДАТ, мм рт.ст.	89,2 ± 1,6	87,4 ± 1,6	> 0,05

Препарати для лікування ЦД на момент включення в дослідження отримували всі пацієнти (100 %). Найчастіше використовувався метформін як монотерапію або в комбінації з похідними сульфонілсечовини (глімепірид). Доза цих препаратів у процесі дослідження не змінювалася.

З ускладнень ЦД найчастіше траплялися: діабетична нейропатія (55 %), ретинопатія (45 %), нефропатія (20 %). У пацієнтів зареєстровано супутні захворювання, серед яких переважала артеріальна гіпертензія (АГ) — 70 % випадків.

При первинному візиті показники систолічного АТ (САТ) пацієнтів у середньому становили 147,5 мм рт.ст., діастолічного (ДАТ) — 89,2 мм рт.ст.

Оцінка частоти факторів ризику серцево-судинних захворювань серед пацієнтів (паління, АГ, ожиріння та ін.) показала, що тільки у 10 % пацієнтів були відсутні фактори ризику, а в більшості були два і більше.

Через 3 місяці комбінованої терапії з додатковим прийомом воглібозу концентрація глюкози натще знизилася на 1,8 ммоль/л і становила 7,4 ± 0,3 ммоль/л. Ці зміни статистично значущі порівняно з початковим рівнем ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Під час четвертого візиту рівень постпрандіальної глікемії на фоні комбінованої терапії з додаванням Воксиду вірогідно зменшився на 2,6 ммоль/л, HbA1c — на 1,2 %.

Загалом наприкінці терапії у 16 з 20 пацієнтів (80 %) досягнуті цільові рівні глікемії.

Через 3 місяці спостереження вміст імунореактивного інсуліну (ІРІ) вірогідно знизився порівняно початковим рівнем. Якщо до додаткового призначення воглібозу концентрація ІРІ становила 19,8 ± 0,9 мкОд/мл, то після лікування спостерігали її зниження до 15,6 ± 0,8 мкОд/мл ( $p < 0,05$ ).

Включення до складу комбінованої терапії воглібозу сприяло зниженню показника індексу ІР на 27 % (5,64 ± 0,28 до лікування і 3,94 ± 0,26 після лікування;  $p < 0,05$ ).

Отже, додавання до терапії воглібозу призвело до зниження всіх основних параметрів вуглеводного об-

міну. Ці зміни мають статистично значущий характер порівняно з початковим рівнем.

Спостерігалася тенденція до зменшення ІМТ в обстежених пацієнтів (на 1,1 кг/м<sup>2</sup>), однак вона не досягнула рівня статистичної значущості. Вірогідного зниження показників САТ і ДАТ не спостерігалася.

На тлі комбінованого лікування серед параметрів ліпідного спектра крові лише концентрація ТГ зазнала вірогідного зниження (до лікування 2,71 ± 0,19 ммоль/л і після лікування 1,98 ± 0,16 ммоль/л,  $p < 0,05$ ).

Пацієнти оцінили своє ставлення до додаткової терапії Воксидом як добре у 60 % випадків, як задовільне — у 40 % і як незадовільне — у 5 % випадків.

Під час першого візиту всім пацієнтам було призначено однаково дозування Воксиду (0,2 мг 3 рази на день), до другого візиту у 4 хворих доза збільшилася до 0,3 мг 3 рази на день, до третього — ще в 6 хворих до 0,3 мг 3 рази на день. Отже, позитивний клінічний ефект від застосування препарату в нашому дослідженні був досягнутий у середньому при прийомі 0,75 мг Воксиду на день.

Жоден пацієнт не вибув із дослідження. З побічних явищ на фоні прийому Воксиду у трьох пацієнтів траплялися: метеоризм, біль у животі, діарея. Причому якщо під час другого візиту вони відмічені у 20 % пацієнтів, то до третього і четвертого — у 10 і 5 % хворих відповідно. Доза препарату не зменшувалася.

Ці розлади в середньому тривали не більше ніж 1–2 тижні і здебільшого були пов'язані з погіршеннями в дієті (вживання легкозасвоєваних вуглеводів).

Явища гіпоглікемії, алергічні реакції в процесі лікування не зареєстровані.

Згідно з протоколом дослідження, до і після терапії воглібозом відстежувалася динаміка активності печінкових ферментів у крові. Тримісячна терапія воглібозом не призвела до зміни активності печінкових ферментів (аланінамінотрансфераза і аспартатамінотрансфераза).

Отже, застосування Воксиду в комбінації з іншими цукрознижувальними препаратами дозволяє досягну-

ти в пацієнтів із ЦД 2-го типу поліпшення основних показників вуглеводного й ліпідного обміну, зниження інсулінорезистентності. Лікування Воксидом безпечно для пацієнтів і добре ними переноситься.

## Висновки

1. Застосування Воксиду (воглибозу) у складі комбінованої терапії ЦД 2-го типу впродовж трьох місяців призвело до статистично значущого поліпшення основних показників метаболізму: зниження рівнів глікемії натще в середньому на 1,8 ммоль/л, постпрандіальної глікемії — на 2,6 ммоль/л, HbA1c — на 1,2 %.

2. Додавання Воксиду до терапії призвело до статистично значущого зниження концентрації імунореактивного інсуліну (від  $19,8 \pm 0,9$  мкОд/мл до  $15,6 \pm 0,8$  мкОд/мл;  $p < 0,05$ ) із відповідним зниженням показника інсулінорезистентності — індексу НОМА-IR на 27 %.

3. Ефективність проведеної терапії оцінена як дуже добра, добра і задовільна у 90 % пацієнтів.

Паньків В.І.

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

### НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА: ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ 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 глимепирид). 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) 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 Воксид достоверно уменьшился на 2,6 ммоль/л, HbA1c — на 1,2 %. Наблюдалась тенденция к уменьшению индекса массы тела у обследованных пациентов (на  $1,1$  кг/м<sup>2</sup>), однако она не достигла уровня статистической значимости. Положительный клинический эффект от применения препарата в исследовании был достигнут в среднем при дозе 0,75 мг Воксид в день. Лечение Воксидом безопасно для пациентов и хорошо ими переносится. **Выводы.** Применение Воксид (воглибоза) 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.

## Список літератури

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  $\alpha$ -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. — 21(2) Feb. — 256-60.

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

Отримано 03.09.14 ■

Pankiv V.I.

Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

**Summary. Objective of the study** — an estimation of efficiency of application and tolerability of new alpha-glucosidase inhibitor voglibose (Voxid) in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (DM). **Material and Methods.** We have examined 20 patients with type 2 DM aged from 32 to 65 years, who did not have satisfactory glycemic control during previous treatment. Before the beginning of research and during all supervision they received previous hypoglycemic therapy (metformin and glimepiride). The total duration of patients' participation in the study was 3 months and included four visits: an initial visit, the first and second months — interim visits; 3 months later — the final visit. HbA1c was measured during the first and last visits. Patients with type 2 DM were additionally administered voglibose (Voxid, produced by LLC «Kusum Pharm», Ukraine) at a dose of 0.2 mg before breakfast, lunch and dinner for three months as a part of combination oral hypoglycemic therapy. **Results.** After 3 months of voglibose application, fasting glucose content decreased by 1.8 mmol/l and was  $7.4 \pm 0.3$  mmol/l. During the fourth visit, the level of postprandial blood glucose against combined therapy with the addition of Voxid significantly decreased by 2.6 mmol/l, HbA1c — by 1.2 %. There was a trend to a decrease in body mass index in surveyed patients (by  $1.1$  kg/m<sup>2</sup>), but it did not reach statistical significance. The positive clinical effect of the drug in our study was achieved at an average of 0.75 mg Voxid a day. Treatment with Voxid was safe for patients and well tolerated. **Conclusions.** Application of Voxid (voglibose) in combination therapy of type 2 DM for three months resulted in a statistically significant improvement in the main indicators of metabolism and insulin resistance reduction.

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