

УДК 616.379-008.64:615.032

ПАСЕЧКО Н.В., ЛОЙ Г.Я., МАЗУР Л.П., САВЧЕНКО І.П.

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРІВ α -ГЛЮКОЗИДАЗИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ТА ОЖИРІННЯ

Резюме. У статті наведені результати дослідження впливу інгібіторів α -глюкозидази на масу тіла та основні показники вуглеводного обміну. Автори відзначають позитивний ефект препаратів цієї групи на всі компоненти метаболічного синдрому, безпеку для організму, відсутність серйозних протипоказань і низький рівень розвитку гіпоглікемій. Vogliboz як представник групи інгібіторів α -глюкозидази може ефективно використовуватися в комбінації з метформіном, а також у поєднанні з інсулінотерапією.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, інгібітори α -глюкозидази, vogliboz.

«Неінфекційна епідемія XXI століття» — саме так визначає Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) цукровий діабет (ЦД) — групу метаболічних захворювань, що характеризується гіперглікемією, яка є наслідком дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих факторів [1].

Чому ж ситуація така драматична? Якщо на початку 80-х років минулого століття число хворих на ЦД становило близько 30 млн, то на сьогодні це вже понад 371 млн, а за прогнозами експертів Міжнародної діабетичної федерації (IDF) і ВООЗ, до 2025 року очікується понад 552 млн. Крім того, близько 183 млн випадків ЦД залишаються не діагностованими [2]. У 2011 році смертність від ЦД і його ускладнень сягнула позначки 4,6 млн, а витрати з приводу даного захворювання становили близько 465 млрд доларів США (IDF Diabetes Atlas, 2011). Кожен 13–15 років кількість людей із ЦД подвоюється.

Аналогічна тенденція спостерігається і в Україні — показник захворюваності збільшився з 115,6 у 1993 році до 267,0 у 2012 році на 100 тис. населення; показник поширеності — відповідно з 699,2 до 2885,0 (МОЗ України, 2013). Скринінгові дослідження, проведені в різних регіонах України в рамках виконання Комплексної програми «Цукровий діабет», показали, що фактична поширеність ЦД у 3–4 рази вища.

З огляду на соціально-економічну й екологічну ситуацію в Україні вірогідність непередбачуваного зростання ЦД, особливо 2-го типу, дуже значна. Найбільший відсоток захворюваності спостерігається серед осіб з ожирінням.

Ожиріння — хронічне прогресуюче порушення обміну речовин, що характеризується надмірним накопиченням жирової тканини, що рецидивує після припи-

нення лікування [3]. ВООЗ рекомендує застосовувати індекс маси тіла (ІМТ) як загальноприйнятий і найбільш важливий критерій оцінки надмірної маси тіла та ожиріння в клінічній практиці для дорослих і дітей [4]. За даними ВООЗ, опублікованими в березні 2013 року (Fact sheet № 311), частота ожиріння в світі збільшилася вдвічі порівняно з 1980 р. Понад 1,4 млрд дорослих людей мають надмірну масу тіла або ожиріння.

Оскільки ожиріння спостерігається у 80 % хворих на ЦД, терапія має бути спрямованою не лише на зниження рівня глюкози крові, а й на зменшення маси тіла та інсулінорезистентності, яка і є ключовою ланкою каскаду метаболічних порушень [5].

Загальноновизнано, що при призначенні стартової терапії ЦД 2-го типу найкращим є вибір препаратів, що не виснажують функцію бета-клітин, сприяють зниженню маси тіла, мають мінімальний ризик розвитку гіпоглікемій.

Однією з груп пероральних цукрознижуючих препаратів, включених в Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 р. № 1118, є інгібітори α -глюкозидази. Це група препаратів, що запобігають засвоєнню складних вуглеводів у кишечнику і таким чином вирівнюють відхилення рівня глюкози в крові після прийому їжі [1].

Адреса для листування з авторами:

Пасечко Н.В.
E-mail: halya-72@mail.ru

© Пасечко Н.В., Лой Г.Я., Мазур Л.П., Савченко І.П., 2015

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Одні з перших представників інгібіторів α -глюкозидази відійшли в забуття внаслідок вираженості побічних ефектів, низької ефективності та високої вартості.

Але у 2013 році у рекомендаціях Американської асоціації клінічних ендокринологів (ААСЕ) інгібітори α -глюкозидази знаходять своє місце серед таблетованих цукрознижуючих препаратів [7].

Механізм дії інгібіторів α -глюкозидази полягає в конкуренції з полісахаридами за місця зв'язування на відповідних ферментах шлунково-кишкового тракту. Наслідком такої конкуренції є уповільнення темпів вивільнення глюкози зі складних вуглеводів і, відповідно, її всмоктування в кров із подальшим зниженням рівня постпрандіальної гіперглікемії. Таким чином, ця група препаратів найбільш ефективна у випадку високої постпрандіальної глікемії [8].

У багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні STOP-NIDDM Trial інгібітори α -глюкозидази були використані з метою вивчення можливості їх застосування для запобігання трансформації порушеної толерантності до глюкози (ПТГ) у ЦД 2-го типу. Результати дослідження показали, що інгібітори α -глюкозидази сприяють нормалізації толерантності до глюкози, коли в контрольній групі, у якій було призначено плацебо, ПТГ трансформувалася в ЦД [9].

Оскільки інгібітори α -глюкозидази не стимулюють секрецію ендогенного інсуліну, їх уповільнюючий вплив на темпи розвитку ЦД 2-го типу в осіб із ПТГ можна пояснити лише протективною дією нормоглікемії на функцію β -клітин [10]. Це досягається шляхом зниження постпрандіальної гіперглікемії, зменшення гіперінсулінемії, що дозволяє підвищити чутливість периферичних тканин до інсуліну і зменшити навантаження на β -клітини [11].

Деякі дослідження показали зв'язок між постпрандіальною гіперглікемією та смертністю від серцево-судинних захворювань (ССЗ). Постпрандіальна гіперглікемія часто пов'язана з вісцеральним ожирінням, що відіграє ключову роль у таких метаболічних порушеннях, як дисліпідемія й артеріальна гіпертензія (АГ). Інгібітори α -глюкозидази мають позитивний вплив на метаболічний синдром, пов'язаний із вісцеральним ожирінням [12].

Результати дослідження STOP-NIDDM trial свідчать і про те, що частота серцево-судинних подій, зокрема інфаркту міокарда (ІМ), значно нижча в групі, у якій призначено інгібітори α -глюкозидази, порівняно з плацебо [9].

Метааналіз семи довгострокових досліджень також показав, що на тлі прийому інгібіторів α -глюкозидази покращується глікемічний контроль, знижується рівень тригліцеридів, маса тіла і систолічний артеріальний тиск. Ці спостереження показують, що профілактика постпрандіальної гіперглікемії є перспективною терапевтичною стратегією для зниження ризику виникнення ЦД, АГ, дисліпідемії, ожиріння і ССЗ у пацієнтів із метаболічним синдромом [13].

Відомо, що побічним ефектом певних груп цукрознижувальних препаратів є збільшення маси тіла. Здат-

ність інгібіторів α -глюкозидази знижувати масу тіла в пацієнтів має дуже велике значення, оскільки боротьба з ожирінням та надмірною масою тіла є одним з основних завдань при лікуванні ЦД 2-го типу [10]. Доведено значне зниження індексу маси тіла й окружності талії протягом трьох років [13].

Крім того, інгібітори α -глюкозидази абсолютно безпечні для пацієнтів навіть при тривалому застосуванні і практично не мають серйозних протипоказань. Вони не всмоктуються у кров, діють винятково у шлунково-кишковому тракті без системного токсичного впливу. Єдиними побічними ефектами інгібіторів α -глюкозидази є метеоризм і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті, що в багатьох випадках призводить до відмови від його застосування [10].

Так, у STOP-NIDDM Trial більше половини хворих, які припинили участь у дослідженні, зазнавали саме перерахованих побічних явищ і не змогли до них адаптуватися [9].

Одним із представників даної групи є воглібоз. Його можна застосовувати як у монотерапії, так і в комбінації з іншими таблетованими цукрознижуючими препаратами чи інсуліном. Воглібоз довів свою ефективність щодо покращення всіх показників вуглеводного обміну, відзначалося зменшення інсулінорезистентності та маси тіла. До того ж препарат покращує ліпідний спектр крові, зокрема вірогідно знижує рівень тригліцеридів [6].

На ринку України воглібоз представлений препаратом Воксид, що випускається в таблетках у двох дозуваннях — 0,2 і 0,3 мг.

Мета дослідження: визначення впливу воглібозу на масу тіла, постпрандіальну глікемію, глікований гемоглобін у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ожирінням чи надмірною масою тіла.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 32 хворі на ЦД 2-го типу з ожирінням чи надмірною масою тіла. Спостереження за кожним із пацієнтів тривало 12 тижнів. Їх було розподілено на дві групи. До I групи увійшли 18 пацієнтів (10 жінок і 8 чоловіків) із ЦД 2-го типу та ожирінням чи надмірною масою тіла, які отримували інсулінотерапію (3 хворих отримували генсулін Р і Н, 2 — актрапід НМ і протафан НМ, 5 — фармасулін Н і ННР, 2 — інсуман базал та рапід, 1 — генсулін М₃₀, 3 — фармасулін ННР, 2 — інсуман комб₂₅). Середній вік хворих становив $50,44 \pm 2,07$ року. Серед них надмірну масу тіла (ІМТ $25\text{--}29,9$ кг/м²) мали 4 хворі, ожиріння I ст. — 9 хворих, ожиріння II ст. — 4 хворі, ожиріння III ст. — 1 хворий.

До II групи увійшли 14 пацієнтів (8 жінок і 6 чоловіків) із ЦД 2-го типу з ожирінням чи надмірною масою тіла, які отримували метформін у максимальних дозах. Середній вік становив $52,71 \pm 1,96$ року. Серед них надмірну масу тіла (ІМТ $25\text{--}29,9$ кг/м²) мали 2 хворі, ожиріння I ст. — 5 хворих, ожиріння II ст. — 4 хворі, ожиріння III ст. — 3 хворі.

Крім того, досліджували постпрандіальну глікемію і глікований гемоглобін (HbA_{1c}).

Таблиця 1. Динаміка досліджуваних показників до призначення Воксиду і через 12 тижнів його прийому в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу та ожирінням чи надмірною масою тіла, які отримують інсулінотерапію

Показник	На початку дослідження	Через 12 тижнів	Зміни
Маса тіла, кг	95,00 ± 3,20	92,33 ± 3,10	-2,67
ІМТ, кг/м ²	33,17 ± 0,89	31,870 ± 0,851	-1,3
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	10,47 ± 0,43	8,70 ± 0,26	-1,77**
НbA1c, %	9,11 ± 0,26	8,31 ± 0,23	-0,8*

Примітки: різниця між групами після лікування і до лікування вірогідна: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Таблиця 2. Динаміка досліджуваних показників на початку лікування і через 12 тижнів прийому препарату Воксид у групі пацієнтів із ЦД 2-го типу і надмірною масою тіла чи ожирінням, які отримують метформін

Показник	На початку дослідження	Через 12 тижнів	Зміни
Маса тіла, кг	98,42 ± 4,42	96,28 ± 4,26	-2,14
ІМТ, кг/м ²	35,66 ± 1,26	34,15 ± 1,23	-1,51
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	10,40 ± 0,40	8,46 ± 0,25	-1,94*
НbA1c, %	8,41 ± 0,32	7,46 ± 0,29	-0,87**

Примітки: різниця між групами після лікування і до лікування вірогідна: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,05$.

Усім пацієнтам додатково до раніше отримуваної терапії було призначено препарат Воксид (хворим із надмірною масою тіла по 0,2 мг тричі на добу, з ожирінням — по 0,3 мг тричі на добу). Визначення досліджуваних показників проводилось перед призначенням Воксиду і через 12 тижнів його прийому.

Отримані результати статистично оброблені з визначенням середніх показників ($M \pm m$) та вірогідності різниць за критерієм Стьюдента.

Результати дослідження

У I групі (пацієнти з ЦД 2-го типу та ожирінням чи надмірною масою тіла, які отримували інсулінотерапію) після прийому препарату Воксид із звичними дозами інсулінів в усіх хворих виникали легкі гіпоглікемії. Тому в кожного пацієнта кількість одиниць інсуліну короткої дії під контролем глікемії було зменшено. Це, у свою чергу, призвело до зниження апетиту.

Після 12 тижнів прийому препарату Воксид у комбінації з інсулінотерапією в усіх пацієнтів відмічалось зниження маси тіла (у середньому на 2,67 кг) (табл. 1).

Крім того, встановлено вірогідне зниження глікемії через 2 години після їжі (1,77 ммоль/л). Цей ефект Воксиду варто врахувати при лікуванні пацієнтів з ізольованою постпрандіальною гіперглікемією.

У результаті ми отримали вірогідне зниження НbA1c через 12 тижнів на 0,8 %.

Побічні ефекти препарату були транзиторними, і через 2 тижні прийому препарату організм повністю адаптувався до нього. Найчастіше хворі скаржилися на здуття (82 %), проноси (46 %), нудоту (28 %). Жоден із пацієнтів не відмовився від подальшого лікування через ці явища.

З огляду на ефективність препарату Воксид щодо корекції постпрандіальної гіперглікемії і, як результат, зменшення рівня НbA1c, а також зменшення маси тіла на тлі його прийому, навіть у комбінації з інсулінами, він був рекомендований для подальшого лікування всім пацієнтам даної групи.

У другій групі (пацієнти з ЦД 2-го типу й надмірною масою тіла чи ожирінням, які отримують метформін) на тлі прийому препарату також відзначалася позитивна динаміка як щодо зниження маси тіла (2,14 кг), так і стосовно таких показників вуглеводного обміну, як постпрандіальна глікемія (1,94 ммоль/л) та НbA1c (0,87%) (табл. 2).

Скарги на такі побічні ефекти, як пронос і здуття живота, виникали у всіх пацієнтів цієї групи, що може бути обумовлено додатковим впливом метформіну. Проте через 2–3 тижні вони значно зменшились і посилювалися лише при грубих порушеннях дієти (вживання великої кількості легкозасвоюваних вуглеводів чи жирної їжі).

Висновки

1. Препарат Воксид — новий препарат із групи інгібіторів α -глюкозидази, що має кращу переносимість і меншу кількість побічних ефектів, ніж його попередники.

2. Його здатність зменшувати масу тіла в різних комбінаціях, навіть з інсулінами, зумовлює його ефективність у пацієнтів із надмірною масою тіла чи ожирінням при ЦД 2-го типу.

3. Отриманий гіпоглікемізуючий ефект, особливо щодо постпрандіальної гіперглікемії, підтверджує доцільність застосування препарату при лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Список літератури

1. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21.12.2012 № 1118.

2. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної та вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при цукровому діабеті 1 типу, затверджений Міністерством охорони здоров'я України.

3. <http://www.mif-ua.com/education/symposium/ozhirenie>

4. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. World Health Organization: Geneva, 1998.

5. Паньків В.І. Ефективність застосування ліраглутиду у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням в реальній клінічній практиці // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2014. — № 6 (62). — С. 91-101.

6. Паньків В.І. Нові терапевтичні можливості управління цукровим діабетом 2-го типу: досвід використання воглибозу // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2014. — № 6(62). — С. 51-54.

7. <https://www.aace.com/publications/algorithm>

8. Satoh N., Shimatsu A., Yamada K. et al. An alpha-glucosidase inhibitor, voglibose, reduces oxidative stress markers and soluble intercellular adhesion molecule 1 in obese type 2 diabetic patients // Metabolism. — 2006. — 55(6). — 786-793.

9. Chiasson J.-L., Josse R., Gomis R. et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 2072-2077.

10. Паньків В.І. Можливості медикаментозної профілактики цукрового діабету 2-го типу // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2013. — № 5 (53). — С. 107-112.

11. Scheen A.J. Is there a role for alpha-glucosidase inhibitors in the prevention of type 2 diabetes mellitus? // Drugs. — 2003. — 63(10). — 933-51.

12. Yamada K. Pharmacological treatment of postprandial hyperglycemia in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus // Nihon Rinsho. — 2003 Jul. — 61(7). — 1219-23.

13. Yamagishi S., Nakamura K., Takeuchi M. Inhibition of postprandial hyperglycemia by acarbose is a promising therapeutic strategy for the treatment of patients with the metabolic syndrome // Med. Hypotheses. — 2005. — 65(1). — 152-4.

Отримано 07.02.15 ■

Пасечко Н.В., Лой Г.Я., Мазур Л.П., Савченко І.П.
Тернопольский государственный медицинский
университет им. И.Я. Горбачевского

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ α -ГЛЮКОЗИДАЗЫ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА И ОЖИРЕНИЕМ

Резюме. В статье приведены результаты исследования влияния ингибиторов α -глюкозидазы на массу тела и основные показатели углеводного обмена. Авторы отмечают положительный эффект препаратов этой группы на все компоненты метаболического синдрома, безопасность для организма, отсутствие серьезных противопоказаний и низкий уровень развития гипогликемии. Воглибоз как представитель группы ингибиторов α -глюкозидазы может эффективно использоваться с метформином, а также в сочетании с инсулинотерапией.

Ключевые слова: сахарный диабет, ожирение, ингибиторы α -глюкозидазы, воглибоз.

Pasiechko N.V., Loi H.Ya., Mazur L.P., Savchenko I.P.
Ternopil State Medical University named
after I.Ya. Horbachevskyi, Ternopil, Ukraine

THE EFFICIENCY OF USING α -GLUCOSIDASE INHIBITORS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND OBESITY

Summary. The article presents the results of studying the impact of α -glucosidase inhibitors on body weight and main carbohydrate metabolism indicators. The authors note the positive effects of drugs from this group on all components of metabolic syndrome, safety for the body, absence of serious contraindications and low level of hypoglycemia. Voglibose as representative of α -glucosidase inhibitors can be effectively used in combination with metformin, as well as together with insulin therapy.

Key words: diabetes mellitus type 2, obesity, α -glucosidase inhibitors, voglibose.