

УДК 616.379-008.64:615.032

DOI: 10.22141/2224-0721.6.78.2016.81858

ПАНЬКІВ В.І.<sup>1</sup>, ЧЕРНЯВСЬКА І.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

## ВОГЛІБОЗ У КОМБІНАЦІЇ ТРЬОХ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ

**Резюме. Мета дослідження** — клініко-метаболическе обґрунтування вибору третього цукрознижувального препарату для підвищення ефективності лікування хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, оцінка впливу інтенсифікації терапії за рахунок додавання воглібозу на показники вуглеводного обміну, що не досягли цільових рівнів при комбінованій терапії метформіном з глімепіридом. **Матеріали й методи.** Під спостереженням перебувало 45 хворих на ЦД 2-го типу, які не досягнули цільових показників вуглеводного обміну під впливом попереднього лікування (метформін і глімепірид). Після початкового клінічного обстеження хворі були розподілені на дві групи. У першій групі ( $n = 30$ ) до терапії додавали воглібоз (препарат Воксид, виробництво ТОВ «Кусум Фарм», Україна) по 0,2 мг перед сніданком, обідом і вечерею впродовж 12 тижнів. **Результати.** Через 12 тижнів лікування рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) у першій групі знизився на 1,5 [1,1; 1,9] % ( $p < 0,05$ ), у другій групі — на 0,1 [0,09; 0,6] % ( $p > 0,05$ ). У 80 % пацієнтів досягнуті цільові рівні глікемії. У першій групі пацієнтів виявлено вірогідне підвищення індексу НОМА- $\beta$  на 24,9 %, а також зниження інсулінорезистентності (НОМА-IR) на 31,5 %. Через 12 тижнів терапії відзначалося статистично вірогідне зниження маси тіла на 2,1 кг у пацієнтів першої групи й відсутність динаміки в пацієнтів другої групи. Доведена безпека з боку функціонального стану печінки та нирок при цьому варіанті терапії. **Висновки.** Додавання воглібозу для інтенсифікації терапії у хворих на ЦД 2-го типу, які отримували до цього метформін і глімепірид, призвело до вірогідного покращання показників вуглеводного обміну (зниження HbA1c на 1,5 %). Покращання контролю вуглеводного обміну при комбінованій терапії метформіном, глімепіридом і воглібозом супроводжується підвищенням функціональної активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози, зниженням інсулінорезистентності на тлі зменшення маси тіла. **Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, лікування, метформін, глімепірид, воглібоз.

### Вступ

Нове тисячоліття ознаменувалося глобальними змінами в розумінні етіології, патогенезу й шляхів корекції метаболічних та інших порушень, притаманних цукровому діабету (ЦД) 2-го типу, що поставило нові завдання перед клініцистами [1]. Арсенал пероральних цукрознижувальних препаратів (ПЦЗП), що використовуються лікарями-ендокринологами, останніми роками істотно розширився. Мета лікування пацієнта полягає в досягненні максимального зниження сумарного ризику розвитку ускладнень ЦД 2-го типу за рахунок досягнення та підтримання цільового рівня визначених показників та модифікації факторів ризику, ефективного лікування супутніх клінічних станів [2]. На сьогодні ефективне управління ЦД скероване на запобігання виснаженню бета-клітин підшлункової залози, створення оптимального балансу глюкози в організмі, профілактику і/або уповільнення прогресування розвитку як мікро-, так і макросудинних ускладнень захворювання, що призводять до інвалідності пацієнтів і ранньої смертності [3].

Питання про те, який медикаментозний підхід є більш ефективним і обґрунтованим, широко обговорюється в усьому світі. Поки що не до кінця зрозуміло, наскільки є обґрунтованим стрімке й широкомасштабне витіснення перевірених десятиліттями гіпоглікемізуючих агентів, пов'язане із значним подорожчанням лікування. Тому з практичної точки зору слід звернути увагу лікарів на оцінку індивідуальних потреб пацієнта й можливі віддалені переваги [4].

Обговорюючи оптимальний вибір лікарської терапії, слід пам'ятати, що ЦД 2-го типу є гетерогенною патологією, а клінічна характеристика хворих надзвичайно різноманітна. Гетерогенність хворих на ЦД 2-го типу

Адреса для листування з автором:

Паньків Володимир Іванович

E-mail: endocr@i.ua

© Паньків В.І., Чернявська І.В., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

означає, що контроль перебігу цього хронічного прогресуючого захворювання не може бути забезпечений лише яким-небудь одним класом препаратів. Вибір медикamentозної стратегії є складним комплексним завданням з огляду на дані доказової медицини. Не існує терапії, яка б уповільнила зниження функціонування бета-клітин упродовж тривалого періоду часу у хворих на ЦД 2-го типу.

Аналіз усіх класів ПЦЗП показує, що біологічний ефект буде максимальним при титрації до максимальних доз. Однак досягнення максимальної дози може призвести до збільшення частоти побічних ефектів (гіпоглікемія або шлунково-кишкові розлади) без істотного впливу на гіперглікемію. Для досягнення основної мети терапії захворювання необхідно змінити раніше встановлений стереотип лікування хворих на ЦД 2-го типу й перейти до більш агресивної тактики лікування: раннього початку комбінованої терапії [5].

Рекомендації стосовно корекції терапії хворих на ЦД 2-го типу активно використовуються в клінічній практиці [1]. На сьогодні рекомендується ініціювати та інтенсифікувати терапію відповідно до рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c). Значна частина пацієнтів досягає належного контролю вуглеводного обміну при використанні подвійної або навіть потрійної комбінації ПЦЗП. З урахуванням основних патофізіологічних механізмів такий підхід є досить обґрунтованим варіантом терапії [6–8].

Нові терапевтичні можливості управління ЦД 2-го типу виникли з відкриттям інгібіторів альфа-глюкозидази, що сповільнюють всмоктування вуглеводів у тонкому кишечнику. До групи інгібіторів альфа-глюкозидази, як однієї з груп ПЦЗП, належать засоби, які конкурентно інгібують ферменти шлунково-кишкового тракту, що беруть участь в розщеплюванні й всмоктуванні вуглеводів [9]. У світі даний клас препаратів (A10BF) представлений акарбозою, міглітолом і воглібозом.

**Мета дослідження** — клініко-метаболическе обґрунтування вибору третього цукрознижувального препарату для підвищення ефективності лікування хворих на ЦД 2-го типу, оцінка впливу інтенсифікації терапії за рахунок додавання воглібозу на показники вуглеводного обміну, що не досягнули цільових рівнів при комбінованій терапії метформіном з глімепіридом.

## Матеріали та методи

Під спостереженням перебувало 45 хворих на ЦД 2-го типу, які не досягнули цільових показників вуглеводного обміну під впливом попереднього лікування (метформін і глімепірид). Медіана віку хворих становила 59 [51; 68] років, маси тіла — 91 [77; 108] кг, обводу талії (ОТ) — 100,6 [91; 114] см, індексу маси тіла (ІМТ) — 34,2 [29,4; 38,3] кг/м<sup>2</sup>. Після початкового клінічного обстеження хворі були розподілені на дві групи. У першій групі (n = 30) до терапії додавали воглібоз (препарат Воксид, виробництво ТОВ «Кусум Фарм», Україна) по 0,2 мг перед сніданком, обідом і вечерею впродовж 12 тижнів. Разом із цим рекомендували немедикаментозні методи лікування, включаючи гіпокалорійну дієту зі зниженим вмістом легкозасвою-

ваних вуглеводів і тваринних жирів, а також збільшення фізичної активності. У другій групі хворих (n = 15) схема лікування не змінювалася. Титрацію препаратів проводили відповідно до інструкції з їх застосування.

**Критерії включення в дослідження:** ЦД 2-го типу, ІМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup>, HbA1c до 10,0 %, попередня терапія середньотерапевтичними або максимальними дозами метформіну в поєднанні з глімепіридом упродовж шести місяців і більше до початку дослідження.

**Критерії виключення:** ЦД 1-го типу, наявність тяжких захворювань шлунково-кишкового тракту із супутнім гастропарезом, станами, що супроводжуються порушенням всмоктування їжі й розвитком гіпоглікемії; тяжка патологія серцево-судинної системи: інфаркт міокарда в останні 6 місяців, нестабільна стенокардія, неконтрольована артеріальна гіпертензія, анемія, дихальна недостатність, рівень креатиніну крові понад 150 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації менше від 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Загальна тривалість участі пацієнтів у дослідженні становила 12 тижнів, протягом цього часу відбувались чотири візити: початковий візит, 4 і 8 тижнів — проміжні візити, через 12 тижнів — завершальний візит. Рівень HbA1c вимірювався під час першого й останнього візитів. Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. План обстеження включав збір анамнезу, фізикальний огляд, клінічний і біохімічний аналізи крові, визначення рівня глікованого гемоглобіну, гормональні дослідження.

Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) у ммоль/л, які визначали колориметричним методом. Ґрунтуючись на сучасних клінічних рекомендаціях з оцінки серцево-судинного ризику, хворих на ЦД 2-го типу зараховували до групи високого чи надто високого ризику, цільовими значеннями ліпідів крові для них є: ЗХС ≤ 4,5 ммоль/л, ХС-ЛПНЩ — ≤ 1,8 ммоль/л, ХС-ЛПВЩ — ≥ 1,0 ммоль/л для чоловіків та ≥ 1,2 ммоль/л для жінок, а рівень ТГ — 1,7 ммоль/л. Визначення концентрації HbA1c у крові проводили методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії за допомогою автоматичного аналізатора D-10 фірми BIORAD (США) за допомогою реактиву D-10 Hemoglobin Testing System, Dual Program Recorder Pack (Франція). Імуноферментне визначення концентрації імунореактивного інсуліну (ІРІ), С-пептиду та лептину в крові проводили за допомогою реактивів для імуноферментного аналізу фірми DRG (Німеччина) на автоматичному аналізаторі iEMS Reader MF фірми ThermoLabSystems (Фінляндія).

Аналіз ступеня інсулінорезистентності (ІР) і функціональної активності β-клітин проводили за допомогою відповідних індексів, розрахованих за формулами: НОМА-ІР = глікемія плазми натще (ммоль/л) × ІРІ (мкОд/мл)/22,5 (норма < 2,77). НОМА-β = 20 × ІРІ (мкОд/мл)/глікемія плазми натще (ммоль/л) — 3,5 (норма — 100 %). Для оцінки функції нирок досліджували середній рівень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і креатиніну.

Розрахунок ШКФ проводили за формулою MDRD: ШКФ (мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) = 175 × [креатинін плазми (мкмоль/л) × 0,0113]<sup>-1,154</sup> × [вік (років)]<sup>-0,203</sup> × 0,742. Показники функції нирок перебували в межах нормальних значень на момент включення пацієнтів у дослідження.

Статистична обробка отриманих даних була проведена з використанням прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США, версія 6.0). Для оцінки досліджуваних груп були використані методи описової статистики (Me — медіана; 25-й і 75-й квартилі). При порівнянні кількісних показників, що мають близький нормальний розподіл, результати подані як середнє значення ± стандартна помилка середньої (M ± m), при цьому використовувався t-критерій Стьюдента дисперсійного аналізу. Для аналізу виду розподілу застосовувалися критерії Шапіро — Уїлка. Дисперсії розподілів ознак оцінювалися за допомогою F-критерію в процедурі дисперсійного аналізу ANOVA. З огляду на невеликі об'єми вибірок були використані непараметричні методи аналізу даних. Порівняння незалежних груп за кількісними ознаками здійснювалося непараметричним методом з використанням U-критерію Манна — Уїтні (для двох груп). Порівняння залежних груп за кількісними ознаками здійснювалося непараметричним методом з використанням критерію Вілкоксона. Статистично значущими вважали відмінності при p < 0,05. Аналіз зв'язку (кореляції) двох кількісних ознак здійснювався непараметричним методом рангової кореляції за Спірменом.

## Результати

Характеристика груп пацієнтів із ЦД 2-го типу наведена в табл. 1. Порівняльний аналіз показує, що сформовані клінічні групи пацієнтів були порівнянні

за віком, ІМТ, ОТ, тривалістю захворювання, ступенем порушення вуглеводного й ліпідного обміну, глікемії натще, індексами НОМА-IR, НОМА-β, показниками АТ.

Показники вуглеводного обміну не досягали рекомендованих цільових рівнів терапії для пацієнтів з ЦД 2-го типу: медіана HbA1c становила в пацієнтів першої групи 8,6 [7,8; 9,4] %, другої групи — 8,4 [8,0; 9,3] %. Медіана глікемії натще в першій групі становила 11,6 [10,4; 12,7] ммоль/л, у другій групі — 11,2 [9,5; 12,1] ммоль/л відповідно. Незадовільний контроль вуглеводного обміну поєднувався з вираженою ІР (медіана НОМА-IR у першій групі — 7,1 [5,1; 8,8], у другій групі — 7,3 [4,7; 9,2]) і зниженням функціональної активності β-клітин підшлункової залози (медіана НОМА-β у першій групі — 34,6 [23,4; 48,6], у другій групі — 34,7 [24,3; 52,1]).

Як важливий критерій ефективності терапії розглядали зниження рівня HbA1c. Через 12 тижнів лікування HbA1c знизився до таких значень: у першій групі — 7,1 [6,4; 7,6] %, (p < 0,05), у другій групі — 8,3 [7,8; 9,1] % (p > 0,05). Абсолютне зниження HbA1c становило в першій групі —1,5 [1,1; 1,9] % (p < 0,05), у другій групі —0,1 [0,09; 0,6] % (p > 0,05).

Через 12 тижнів комбінованої терапії з додатковим прийомом воглібозу показник глікемії натще у хворих першої групи знизився на 1,7 ммоль/л і становив 7,6 ± 0,3 ммоль/л. Ці зміни статистично значущі порівняно з початковим рівнем (p < 0,05). У хворих другої групи вірогідних змін показника глікемії натще не спостерігалось.

Під час завершального візиту рівень постпрандіальної глікемії на тлі комбінованої терапії з додаванням Воксиду у хворих першої групи вірогідно зменшився на 2,4 ммоль/л. Загалом наприкінці терапії у 24 з 30 пацієнтів (80 %) досягнуті цільові рівні глікемії.

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих із ЦД 2-го типу

Показник	Перша група (n = 30)	Друга група (n = 15)
Вік, Me (Q25; Q75), років	59 [51; 68]	56 [50; 62]
Стать (Ч/Ж)	11/19	4/11
Тривалість ЦД, Me (Q25; Q75), років	8 [5; 11]	7 [5; 10]
Ріст, Me (Q25; Q75), см	165 [156; 172]	161 [157; 169]
Маса тіла, Me (Q25; Q75), кг	91 [77; 108]	90 [81; 106]
ІМТ, Me (Q25; Q75), кг/м <sup>2</sup>	34,2 [29,4; 38,3]	33,7 [28,6; 38,2]
Окружність талії (ОТ), Me (Q25; Q75), см	100,6 [96; 117]	101,2 [94; 113]
Окружність стегон (ОС), Me (Q25; Q75), см	110,4 [103; 122]	112,7 [102; 126]
HbA1c, Me (Q25; Q75), %	8,6 [7,8; 9,4]	8,4 [8,0; 9,3]
АТ систолічний, Me (Q25; Q75), мм рт.ст.	132 [122; 154]	134 [120; 146]
АТ діастолічний, Me (Q25; Q75), мм рт.ст.	92 [84; 102]	86 [82; 98]
Загальний холестерин, Me (Q25; Q75), ммоль/л	5,6 [4,7; 6,7]	5,8 [5,4; 6,9]
ХС-ЛПНЩ, Me (Q25; Q75), ммоль/л	3,5 [2,8; 4,0]	3,6 [2,7; 4,2]
ХС-ЛПВЩ, Me (Q25; Q75), ммоль/л	1,1 [0,8; 1,4]	1,2 [0,9; 1,3]
Тригліцериди, Me (Q25; Q75), ммоль/л	1,8 [1,2; 2,6]	2,2 [1,5; 2,7]

Примітка: \* — вірогідність відмінностей при p < 0,05.

**Таблиця 2. Динаміка показників НОМА-IR та функціональної активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози на тлі проведеної терапії у хворих на ЦД 2-го типу, Me [Q25; Q75]**

Показник	Період	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 15)
НОМА- $\beta$ , %	До лікування	34,6 [23,4; 48,6]	34,7 [24,3; 52,1]
	Через 12 тижнів	43,2 [31,0; 58,1]	31,7 [25,4; 57,9]
	p	0,05	0,8
НОМА-IR, ум.од.	До лікування	7,1 [5,1; 8,8]	7,3 [4,7; 9,2]
	Через 12 тижнів	5,4 [4,6; 8,2]	6,1 [4,9; 7,6]
	p	0,04	0,2

Динаміка показників НОМА-IR та НОМА- $\beta$  на тлі проведеної терапії наведена в табл. 2.

Згідно з отриманими результатами, тільки в першій групі пацієнтів було виявлено вірогідне підвищення індексу НОМА- $\beta$  на 24,9 %. Також тільки в цій групі пацієнтів, у якій терапія була інтенсифікована за рахунок додавання воглібозу, спостерігалось зниження IR на 31,5 %.

Для оцінки метаболічної активності жирової тканини досліджували рівень лептину. Початкова медіана концентрації лептину в пацієнтів становила в першій групі 21,2 [11,9; 34,4] нг/мл, у другій групі — 23,5 [16,3; 39,3] нг/мл. Через 12 тижнів терапії вміст у сироватці крові лептину вірогідно не змінився в усіх групах обстежених ( $p > 0,05$ ).

Через 12 тижнів терапії відзначалося статистично вірогідне зниження маси тіла на 2,1 кг ( $p = 0,05$ ) у пацієнтів першої групи й відсутність динаміки в пацієнтів другої групи. Також спостерігалось зменшення ОТ на 3,2 см ( $p = 0,04$ ) у пацієнтів першої групи. У пацієнтів другої групи зміни показника ОТ не були статистично значущими.

У той же час нами виявлена пряма кореляція між концентрацією лептину й масою тіла ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,001$ ). Показники систолічного й діастолічного АТ, ліпідного обміну в процесі дослідження вірогідно не змінилися. Дослідження завершили всі хворі.

Для оцінки безпеки терапії проводилося дослідження рівня креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації, аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, оцінювалася кількість гіпоглікемічних епізодів і небажаних явищ, а також потреба в корекції дози ПЦЗП. Виявлено, що в усіх обстежених пацієнтів у процесі спостереження не відзначалося змін з боку швидкості клубочкової фільтрації, показників аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази. Небажані явища спостерігалися у двох хворих першої групи (6,7 %) у вигляді нудоти, що не призвело до відміни препарату. У другій групі пацієнтів побічних ефектів не зареєстровано. У першій групі при ініціації терапії воглібозом упродовж перших чотирьох тижнів доза глімепіриду була зменшена на 15–20 %. Надалі в 11 пацієнтів цієї групи (36,7 %) у зв'язку з нормалізацією глікемії доза глімепіриду була зменшена вдвічі. У пацієнтів другої групи гіпоглікемічних станів не відзначалося, у зв'язку з чим корекція дози глімепіриду не здійснювалася.

## Обговорення результатів

Регулюючи всмоктування глюкози з кишечника, інгібітори альфа-глюкозидази зменшують її добові коливання 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 й при його використанні як монотерапії відсутня небезпека розвитку гіпоглікемічних станів [6, 7].

Більшість настанов рекомендують інтенсифікувати цукрознижувальну терапію, коли реальний показник HbA1c пацієнта перевищує його цільовий рівень не більше ніж на 0,5 % [1, 2]. Саме в цьому випадку вірогідність досягнення мети лікування буде максимальною, а ризик розвитку й прогресування ускладнень — найменшим. Під інтенсифікацією терапії мається на увазі підвищення доз отримуваних препаратів і додавання нових цукрознижувальних засобів.

Нами вперше проведено комплексне порівняльне дослідження з оцінкою впливу інтенсифікації терапії воглібозом на показники вуглеводного обміну, функціональну активність  $\beta$ -клітин підшлункової залози та обґрунтована доцільність у разі відсутності компенсації ЦД 2-го типу при двокомпонентній терапії метформіном і глімепіридом додавання як третього препарату воглібозу. При цьому позитивний ефект отримано в пацієнтів, які мають виражену IR (НОМА-IR  $> 7$ ) при зниженні функціональної активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози (НОМА- $\beta \geq 35$ ).

При додаванні до терапії метформіном і глімепіридом препарату з групи інгібіторів альфа-глюкозидази відсутні гіпоглікемічні стани, однак досягнення цільових рівнів глікемії в процесі лікування потребує зменшення дози глімепіриду.

Використовуючи науково обґрунтований підхід до вибору інгібітору альфа-глюкозидази (воглібозу) як третього препарату в багатокомпонентній терапії ЦД 2-го типу, також встановили позитивну тенденцію щодо динаміки рівнів лептину. Доведена ниркова й печінкова безпека при цьому варіанті терапії.

Результати проведеного дослідження доводять ефективність поєднаної терапії метформіном, глімепіридом і воглібозом у хворих на ЦД 2-го типу (80 % пацієнтів досягли цільового рівня HbA1c) за рахунок

підвищення функціональної активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози, зменшення ІР, зниження маси тіла.

## Висновки

1. Додавання воглібозу для інтенсифікації терапії у хворих на ЦД 2-го типу, які отримували до цього метформін і глімепірид, призвело до вірогідного покращання показників вуглеводного обміну (зниження  $HbA_{1c}$  на 1,5 %). При цьому частка пацієнтів, які досягли цільового рівня  $HbA_{1c}$ , становила 80 %.

2. Поліпшення контролю вуглеводного обміну на комбінованій терапії метформіном, глімепіридом і воглібозом супроводжується підвищенням функціональної активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози (НОМА- $\beta$ ) на 24,9 %, зниженням інсулінорезистентності (НОМА-ІР) на 31,5 % на тлі зменшення маси тіла.

3. При додаванні до терапії метформіном і глімепіридом препарату з групи інгібіторів альфа-глюкозидази (воглібозу) відсутні гіпоглікемічні стани, однак досягнення цільових рівнів глікемії в процесі лікування потребує зменшення дози глімепіриду.

## Список літератури

1. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes // *Diabetes Care*. — 2016. — Vol. 39 (Suppl. 1). — S4-S5. doi: 10.2337/dc16-S003.

2. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35(6). — P. 1364-1379.

3. Kharroubi A.T., Darwish H.M. Diabetes mellitus: The epidemic of the century // *World J. Diabetes*. — 2015. — Vol. 25(6). — P. 850-867. doi:10.4239/wjd.v6.i6.850.

4. Simmons R.K., Echouffo-Tcheugui J.B., Sharp S.J. et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial // *The Lancet*. — 2012. — Vol. 380(9855). — P. 1741-1748. doi: 10.1016/s0140-6736(12)61422-6

5. Jindal A., Gupta M., Sharma G. et al. Comparative evaluation of voglibose versus pioglitazone on glycaemic control and lipid profile in patients of type 2 diabetes mellitus on gliclazide and metformin in punjabi population // *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 1(3). — P. 160-167. doi: 10.5455/2319-2003.ijbcp002412

6. Roberts V.L., Stewart J., Issa M. et al. Triple drug therapy with gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione // *Clin. Ther.* — 2005. — Vol. 27. — P. 1535-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.10.017>

7. Derosa G., Salvadeo S.A., D'Angelo A. et al. Metabolic effect of repaglinide or acarbose when added to a double oral antidiabetic treatment with sulphonylureas and metformin: a double blind, cross over, clinical trial // *Curr. Med. Res Opin.* — 2009. — Vol. 25. — P. 607-615. <http://dx.doi.org/10.1185/03007990802711024>

8. Iwamoto Y., Kashiwagi A., Yamada N. et al. Efficacy and safety of vildagliptin and voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes; a 12 week, randomized, double blind, active controlled study // *Diabetes Obes Metab.* — 2010. — Vol. 12. — P. 700-708. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01222.x>

9. Van de Laar F.A., Lucassen P.L., Akkermans R.P. et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2005. — Apr 18. — (2). CD003639.

Отримано 17.10.16 ■

Паньків В.І.<sup>1</sup>, Чернявська І.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, г. Івано-Франківськ, Україна

## ВОГЛИБОЗ В КОМБІНАЦІЇ ТРЕХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ЛЕЧЕННІ САХАРНОГО ДІАБЕТА 2-ГО ТИПА

**Цель исследования** — клинко-метаболическое обоснование выбора третьего сахароснижающего препарата для повышения эффективности лечения больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, оценка влияния интенсификации терапии за счет добавления воглибоза на показатели углеводного обмена, не достигшие целевых уровней на комбинированной терапии метформин и глимепиридом. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 45 больных СД 2-го типа, которые не достигли целевых показателей углеводного обмена под воздействием предыдущего лечения (метформин и глимепирид). После начального клинического обследования больные были разделены на две группы. В первой группе (n = 30) к терапии добавляли воглибоз (препарат Воксид, производство ООО «Курум Фарм», Украина) по 0,2 мг перед завтраком, обедом и ужином на протяжении 12 недель. **Результаты.** Через 12 недель лечения уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) снизился в первой группе на 1,5 [1,1; 1,9] % (p < 0,05), а во второй группе — на 0,1 [0,09; 0,6] % (p > 0,05). У 80 % пациентов достигнуты целевые уровни

гликемии. В первой группе пациентов выявлено достоверное повышение индекса НОМА- $\beta$  на 24,9 %, а также снижение инсулинорезистентности (НОМА-ІР) на 31,5 %. Через 12 недель терапии отмечалось статистически достоверное снижение массы тела на 2,1 кг у пациентов первой группы и отсутствие динамики у пациентов второй группы. Доказана безопасность со стороны функционального состояния печени и почек при этом варианте терапии. **Выводы.** Добавление воглибоза для интенсификации терапии у больных СД 2-го типа, которые ранее получали метформин и глимепирид, привело к достоверному улучшению показателей углеводного обмена (снижение  $HbA_{1c}$  на 1,5 %). Улучшение контроля углеводного обмена при комбинированной терапии метформин, глимепиридом и воглибозом сопровождается повышением функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, снижением инсулинорезистентности на фоне уменьшения массы тела.

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

Pankivn V.I.<sup>1</sup>, Cherniavska I.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ukrainian Scientific and Practical Centre for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

## VOGLIBOSE IN COMBINATION OF THREE HYPOGLYCEMIC AGENTS IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**Summary.** The aim of the study — clinical and metabolic rationale for the selection of the third hypoglycemic agent to enhance the effectiveness of treatment in patients with diabetes mellitus (DM) type 2, assessment of the impact of the therapy intensification due to the addition of voglibose on carbohydrate metabolism parameters, which have not reached target levels during the combination therapy with metformin and glimepiride. **Materials and methods.** We observed 45 patients with DM type 2, who have not reached the targets of carbohydrate metabolism under the influence of previous treatments (metformin and glimepiride). After the initial clinical examination, patients were divided into two groups. In the first group (n = 30), we added to the treatment the drug voglibose (Voxid, production of Kusum Pharm Ltd, Ukraine) 0.2 mg before breakfast, lunch and dinner for 12 weeks. **Results.** After 12 weeks of treatment, the level of glycated hemoglobin (HbA1c) in the first group decreased by 1.5 [1.1; 1.9] % (p < 0.05), in the second group — by 0.1 [0.09; 0.6] % (p > 0.05). 80 % of patients achieved

target levels of glycemia. The first group of patients showed a significant increase in HOMA- $\beta$  index by 24.9 %, as well as a reduction of insulin resistance (HOMA-IR) by 31.5 %. After 12 weeks of therapy, there was a statistically significant decrease in body weight by 2.1 kg in the first group of patients and no response in patients of the second group. Safety has been proved in terms of the functional state of the liver and kidneys in this therapy. **Conclusions.** Adding voglibose for intensification of therapy in patients with type 2 DM, who had previously received metformin and glimepiride, has led to a significant improvement in carbohydrate metabolism (decrease in HbA1c by 1.5 %). Better control of carbohydrate metabolism during the combination therapy with metformin, glimepiride, and voglibose is accompanied by an increase of functional activity of pancreatic  $\beta$ -cells, a decrease in insulin resistance in the background of weight loss.

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