

УДК 615.032

DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127096

Соколова Л.К.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

Ингибиторы альфа-глюкозидазы в клинической практике. Вопросы и ответы

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(1):71-75. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127096

Резюме. Статья посвящена применению препаратов класса ингибиторов альфа-глюкозидазы у пациентов с сахарным диабетом.

Самым распространенным хроническим заболеванием, наряду с артериальной гипертонией и ожирением, является сахарный диабет (СД) 2-го типа. Число лиц с нарушениями углеводного обмена и заболеваемость СД 2-го типа постоянно растут, что связано прежде всего с увеличением количества больных с ожирением, а также средней продолжительности жизни.

В настоящее время во всем мире признана необходимость индивидуального подхода к лечению пациентов с нарушениями углеводного обмена; приоритетной задачей при этом считается достижение оптимального соотношения эффективности и безопасности терапии.

В отсутствие достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий у пациентов с верифицированным СД 2-го типа, а также у лиц с нарушенной гликемией натощак и/или нарушенной толерантностью к глюкозе показано присоединение препаратов, влияющих на углеводный обмен.

Каков механизм действия препаратов класса ингибиторов α -глюкозидазы?

Препараты класса ингибиторов α -глюкозидазы являются гипогликемическими пероральными средствами, которые, угнетая кишечные альфа-глюкозидазы, снижают ферментативное превращение ди-, олиго- и полисахаридов в моносахариды, уменьшая тем самым всасывание глюкозы из кишечника и постпрандиальную гипергликемию. Они действуют в верхнем отделе тонкого кишечника, где обратимо блокируют альфа-глюкозидазы (глюко-

амилазу, сахаразу, мальтазу) и тем самым препятствуют ферментативному расщеплению поли- и олигосахаридов. Это предупреждает всасывание моносахаридов (глюкозы) и способствует снижению уровня сахара в крови, повышающегося после еды. Ингибирование альфа-глюкозидазы происходит по принципу конкуренции за активный центр фермента, расположенного на поверхности микроворсинок тонкого кишечника. Предотвращая повышение уровня гликемии после приема пищи, препараты этого класса достоверно снижают уровень инсулина в крови, что способствует улучшению качества метаболической компенсации, свидетельством чего является снижение уровня гликированного гемоглобина. Применение ингибиторов α -глюкозидазы в качестве единственного перорального антидиабетического средства достаточно для того, чтобы существенно уменьшить выраженность метаболических нарушений у больных СД 2-го типа, которые не компенсируются диетой.

Какие зарегистрированные в Украине препараты относятся к классу ингибиторов альфа-глюкозидазы?

Данный класс препаратов (ингибиторы α -глюкозидазы, A10BF) представляют:

- акарбоза (A10BF01);
- миглитол (A10BF02);
- воглибоза (A10BF03).

В настоящее время в Украине класс ингибиторов α -глюкозидазы представлен препаратом Воксид (производство «Кусум Фарм»), действующее вещество — воглибоза.

Существует ли достаточная доказательная база, позволяющая использовать препараты класса ингибиторов альфа-глюкозидазы в клинической практике для лечения больных СД и/или лиц с дисгликемией?

В исследовании Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) в течение 3 лет и 3 мес. изучали эффективность применения акарбозы (максимальная доза 100 мг 3 раза в день) [1]. По сравнению с плацебо риск развития СД-2 на фоне применения акарбозы снизился на 25 %.

На основании данных, полученных в исследованиях по профилактике СД у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, были сделаны выводы о том, что изменение образа жизни или применение препаратов (метформин, акарбоза) в сочетании с диетотерапией и увеличением физической активности приводят к снижению риска развития сахарного диабета на 31–58 % в течение 3–6 лет [2].

Эти исследования подтвердили также, что определяющим фактором в профилактике СД-2 является снижение массы тела. В случае применения ингибиторов α-глюкозидазы снижение массы тела достигается путем уменьшения всасывания углеводов в кишечнике.

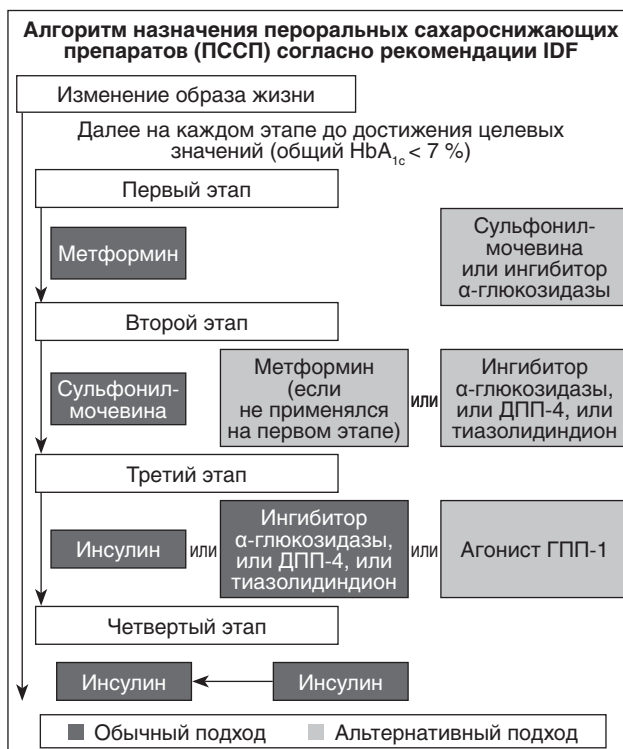


Рисунок 1

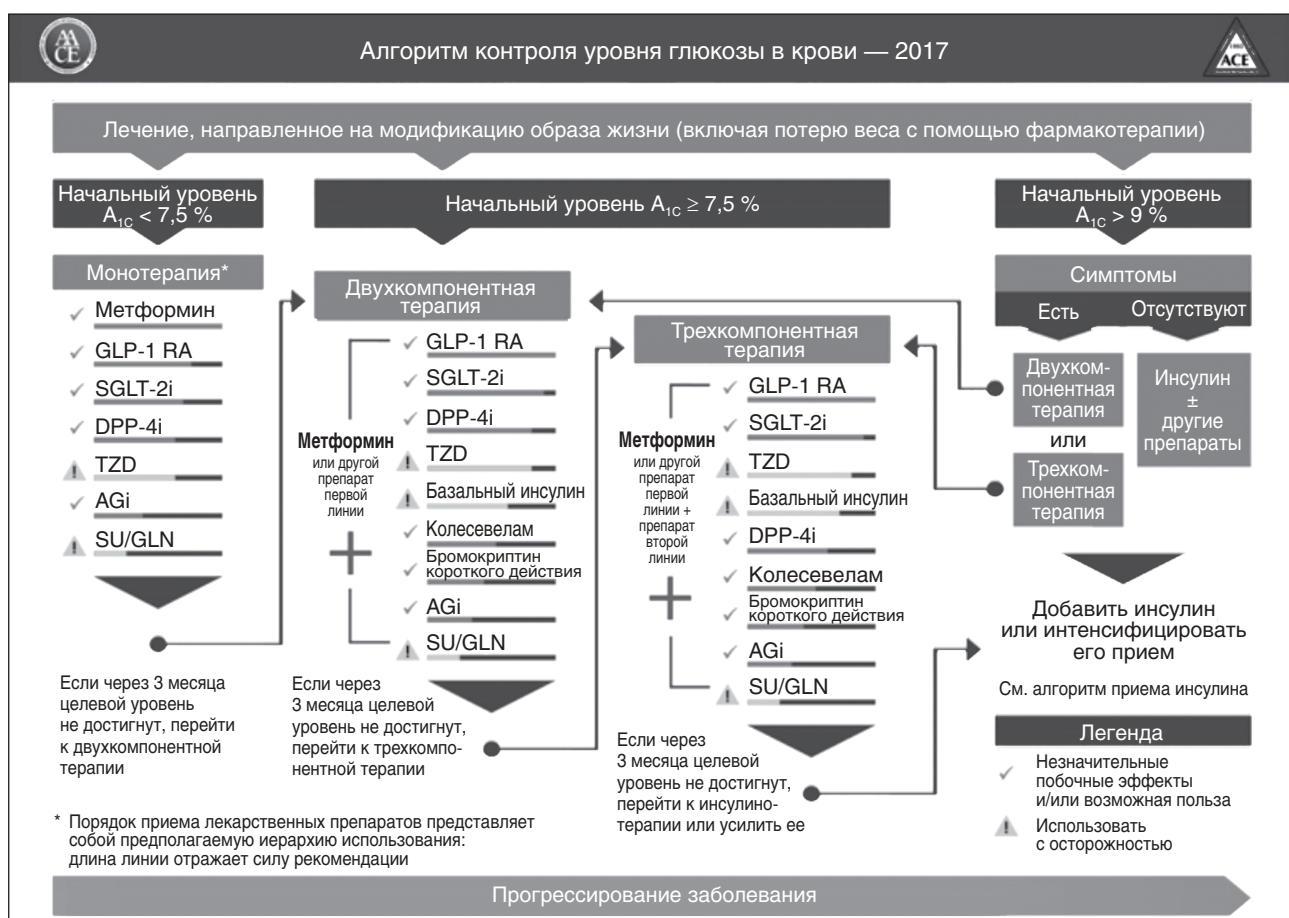


Рисунок 2

Примечания: A_{1c} — гликированный гемоглобин; GLP-1 RA — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1; SGLT-2i — ингибитор натрийзависимого котранспортера глюкозы; DPP-4i — ингибитор дипептидилпептидазы-4; TZD — тиазолидиндион; AGi — ингибитор альфа-глюкозидазы; SU/GLN — производное сульфонилмочевины/глинид.

Класс ингибиторов альфа-глюкозидазы является одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и инсулинорезистентность. Исследование STOP-NIDDM наглядно продемонстрировало высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД 2-го типа у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе. Главным итогом исследования STOP-NIDDM стало то, что у больных, находившихся на активном лечении акарбозой, относительный риск развития СД типа 2 был на 36 % меньше, чем в группе плацебо. Относительный риск развития новых случаев АГ на фоне активного лечения снизился на 34 %, инфаркта миокарда — на 91 %, а любого зафиксированного сердечно-сосудистого события — на 49 %. Таким образом, показано, что акарбоза позитивно воздействует на основные факторы сердечно-сосудистого риска — избыточную массу тела, постпрандиальную гипергликемию и АГ [1, 2].

Н.В. Пасечко и соавт. провели исследование влияния ингибиторов альфа-глюкозидазы на массу тела на основе показателей углеводного обмена. Результаты исследования показали, что воглибоз снижал уровень постпрандиальной гликемии, HbA_{1c} , а также способствовал снижению веса [3, 4].

Японские исследователи (Kawamori R. et al., 2009) изучали эффективность воглибоза с целью профилактики СД 2-го типа у 1780 человек с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании. Участники исследования были разделены на группы приема воглибоза ($n = 897$) в дозе 0,2 мг три раза в день или плацебо ($n = 883$). Лечение продолжалось вплоть до развития СД 2-го типа (первичная конечная точка) или нормогликемии (вторичная конечная точка), период наблюдения составил 3 года. Установлено, что лица с НТГ, которые получали воглибоз, имели низкий риск прогрессирования СД 2-го типа по сравнению с плацебо. Гораздо больше людей из группы воглибоза достигли состояния нормогликемии, чем в группе плацебо (599 из 897 против 454 из 881). Авторы пришли к выводу, что прием воглибоза в дополнение к модификации образа жизни позволяет уменьшить риск развития СД 2-го типа у лиц с НТГ [5].

В работе И.В. Чернявской показано модифицирующее влияние воглибоза на показатели углеводного обмена у лиц с нарушением толерантности к глюкозе и высоким сердечно-сосудистым риском [6].

На 53-м конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, который проходил 11–15 сентября 2017 года в Лиссабоне, были обнародованы результаты исследования ACE. Исследователи еще раз подчеркнули безопасность класса ингибиторов альфа-глюкозидазы у пациентов с СД 2-го типа и высоким кардиоваскулярным риском, а также подтвердили преимущества использования препаратов этого класса в профилактике сахарного диабета [7, 8].

Клинические и экспериментальные исследования, подтверждающие эффективность и безопасность использования этого класса препаратов у пациентов с нарушениями углеводного обмена — от нарушенной толерантности к глюкозе до клинически выраженного СД 2-го типа, описаны в публикациях профессора В.И. Панькива [9–13]. По всей видимости, данные этих исследований можно экстраполировать на весь класс ингибиторов альфа-глюкозидазы, поскольку у представителей этого класса общий механизм действия.

Включены ли препараты класса ингибиторов альфа-глюкозидазы в современные международные рекомендации по лечению больных СД?

Ингибиторы α -глюкозидазы присутствуют в современных алгоритмах лечения пациентов с СД 2-го типа всех наиболее влиятельных профессиональных ассоциаций, как зарубежных, так и украинских [14–16].

Согласно рекомендациям по ведению пациентов с СД 2-го типа показаниями к назначению ингибиторов альфа-глюкозидазы являются неудовлетворительный гликемический контроль на фоне диеты; неудача при лечении производными сульфонилмочевины у пациентов с достаточным уровнем секреции инсулина; неудовлетворительный контроль при лечении метформинном.

Согласно инструкции к применению препарата Воксид показаниями к назначению являются:

- сахарный диабет типа 2 (при неэффективности диетотерапии, курс которой должен составлять не менее 6 мес., недостаточной эффективности производных сульфонилмочевины на фоне низкокалорийной диеты);
- сахарный диабет типа 1 (в составе комбинированной терапии);
- профилактика сахарного диабета типа 2 (у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе в комбинации с диетой и физическими упражнениями).

В качестве монотерапии может быть рекомендован пациентам при непереносимости или наличии противопоказаний к препаратам первого ряда.

Какие противопоказания и побочные эффекты свойственны этому классу препаратов?

Противопоказаниями к применению ингибиторов альфа-глюкозидазы являются: диабетический кетоацидоз, цирроз печени, острые и хронические воспаления кишечника, патология ЖКТ с повышенным газообразованием, язвенный колит, кишечная непроходимость, грыжи больших размеров, беременность и кормление грудью.

Особенности применения ингибиторов альфа-глюкозидазы в клинике

Ингибиторы альфа-глюкозидазы показаны больным сахарным диабетом при неэффективности диеты и физических нагрузок с преобладанием гипергликемии после еды.

Воксид применяют внутрь перед каждым приемом пищи в дозе 0,2 мг 3 раза в день. При необходимости дозу можно увеличить до 0,3 мг 3 раза в день, но при этом тщательно контролировать состояние больного. Коррекцию дозы препарата рекомендуется производить с интервалом в 1–2 недели. Таблетки следует принимать не разжевывая, с небольшим количеством жидкости, непосредственно перед едой.

Обычно первые 10–15 дней Воксид принимают по 0,2 мг 3 раза в день непосредственно перед или во время еды, затем дозу постепенно увеличивают с учетом переносимости. Подобная тактика назначения препарата позволяет предотвратить или уменьшить желудочно-кишечные симптомы, такие как метеоризм и диарея. При расстройствах кишечника, вызванных приемом препарата, необходимо строго соблюдать диету с ограничением углеводов и уменьшить его дозу.

Противопоказаниями к назначению Воксид являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы. Также препарат не следует назначать лицам моложе 18 лет, при беременности и лактации.

Пациентам пожилого возраста назначают начальную дозу 0,1 мг 3 раза в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 0,2–0,3 мг 3 раза в день.

Несомненным преимуществом Воксид является то, что он не вызывает гипогликемии при монотерапии. Во время лечения данным препаратом следует ограничить потребление углеводов. Вследствие нарушения диетических рекомендаций на фоне лечения могут возникнуть метеоризм и диарея, отражающие фармакологическое действие препарата. Воксид не всасывается и, соответственно, не оказывает системных эффектов.

Препарат можно комбинировать с другими сахароснижающими средствами. При этом следует помнить, что он усиливает сахароснижающее действие других пероральных препаратов, что требует уменьшения их дозы. В противном случае может развиваться гипогликемия, которую можно купировать только приемом чистой глюкозы, так как на фоне лечения Воксидом прием сложных углеводов будет неэффективным.

Следует также помнить о том, что эффективность ингибиторов α -глюкозидазы значительно снижается при совместном применении с антацидами, сорбентами, а также ферментами, улучшающими процесс пищеварения.

Особенностью сахароснижающих препаратов этого класса является их эффективность при употреблении большого количества сложных углеводов. Если в питании пациента преобладают простые углеводы, то лечение ингибиторами альфа-глюкозидазы не дает значимого положительного эффекта. Указанный механизм действия делает препараты этой группы наиболее эффективными при нормальной гликемии натощак и резком подъеме после

приема пищи. Также эти препараты не увеличивают массу тела, что является дополнительным преимуществом при лечении пациентов с избыточной массой тела и/или ожирением.

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

Мы имеем опыт применения Воксид у пациентов с СД 2-го типа, находящихся, как правило, на комбинированной сахароснижающей терапии. Согласно нашим данным, препарат способствует снижению постпрандиальной гликемии, уровня триглицеридов, хорошо переносится пациентами, имеет незначительное количество побочных эффектов.

Для примера представлен клинический случай

Пациент К.Т., 46 лет, предприниматель, СД 2-го типа в течение 5 лет. На момент осмотра уровень гликемии натощак 6,9 ммоль/л, гликемия постпрандиальная 13,7 ммоль/л, гликированный гемоглобин 7,9 %, индекс массы тела — 32,2 кг/м².

АД 130/80 мм рт.ст., показатели липидограммы: ОХС 4,2 ммоль/л, ЛПНП 2,1 ммоль/л, ЛПВП 1,0 ммоль/л, ТГ 2,1 ммоль/л.

Сахароснижающая терапия не носила систематического характера, представляя собой смесь одних таблетированных препаратов другими. В течение последних двух месяцев пациент по рекомендации врача получал метформин по 1000 мг 2 раза в сутки. Из особенностей образа жизни следует отметить непредсказуемый график работы, нерегулярный обильный прием пищи, интенсивную двигательную активность 2 раза в неделю (тренажерный зал). Изменить привычный образ жизни пациент отказался, аргументируя это особенностями его работы. Исходя из того, что пациент нуждался в усилении сахароснижающей терапии, а также с учетом его пожеланий снизить вес и иметь максимально упрощенную схему лечения была предложена комбинация метформина с ингибиторами альфа-глюкозидазы (Воксид 0,2 мг перед приемом пищи).

Назначение Воксид не может существенно повлиять на привычный образ жизни, не требует дополнительных измерений уровня гликемии и не сопряжено с риском развития тяжелых гипогликемий.

Незначительное снижение уровня гликемии натощак было отмечено в течение первой недели. Наиболее показательным было снижение постпрандиальной гликемии. В течение первых двух недель показатели снизились в среднем на 2 ммоль/л и составляли 8,3–9,8 ммоль/л. Показатель HbA_{1c} снизился на 1,2 % и составил через 3

месяца 6,7 %, что соответствует целевому уровню, принятому как стандартами лечения в нашей стране, так и международными стандартами. Динамика снижения массы тела за 6-месячный период наблюдения составила 5,4 кг (108 кг исходно, через 6 месяцев — 102,6 кг), что составляет более 5 % от исходного веса.

Отмечена положительная динамика липидограммы, уровень триглицеридов составил 1,7 ммоль/л, что, по нашему мнению, связано со снижением как всасывания углеводов, так и веса пациента.

Больной отмечал снижение аппетита, отсутствие каких-либо неприятных ощущений со стороны желудочно-кишечного тракта, увеличение работоспособности, отсутствие явлений гипогликемии.

Данный клинический случай демонстрирует сахароснижающий потенциал комбинированной терапии метформином и ингибиторами альфа-глюкозидазы. Дополнительным преимуществом комбинации метформина и Воксиды для этого пациента стало то, что существенное снижение гликемии не сопровождалось развитием гипогликемических эпизодов. Немаловажно отметить также, что наряду со снижением уровня HbA_{1c} уменьшилась масса тела более чем на 5 % от исходного показателя и снизился уровень триглицеридов, что в целом улучшает прогноз пациента в отношении риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов. Не заявлен.

References

1. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2072-7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08905-5.
2. Chiasson JL. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. *Endocr Pract*. 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:25-30. doi: 10.4158/EP.12.S1.25.
3. Pasiachko NV, Loy NYa, Mazur LP, Savchenko IP. The efficiency of using α -glucosidase inhibitors in patients with diabetes mellitus type 2 and obesity. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2015;2(66):75-78. doi: 10.22141/2224-0721.2.66.2015.75444. (in Ukrainian).
4. Pasiachko NV, Naumova LV, Skrypnyk NV, Svystun II, Golyk IV. The efficiency of using Siofor in patients with obesity and hyperinsulinism on the stage of prediabetes. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2012;2(42):83-86. (in Ukrainian).

5. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K; Voglibose Ph-3 Study Group. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet*. 2009 May 9;373(9675):1607-14. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60222-1.

6. Cherniavska IV. Profile of cardiovascular risk factors in ischemic heart disease in patients with normal and impaired carbohydrate metabolism. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2016;3(75):27-31. doi: 10.22141/2224-0721.3.75.2016.76627. (in Ukrainian).

7. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(1):154-163. PMID: 15616251.

8. Holman RR. Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE): primary results. In: *Proceeding of the 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes*. 2017 Sep 11-15; Lisbon, Portugal.

9. Pankiv VI. Impact of voglibose on metabolic control indicators in patients with diabetes mellitus type 1. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2015;1(65):33-7. doi: 10.22141/2224-0721.1.65.2015.75889. (in Ukrainian).

10. Pankiv VI. Preventive and therapeutic effect of voglibose in management of diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2014;5(61):83-87. doi: 10.22141/2224-0721.5.61.2014.76860. (in Ukrainian).

11. Pankiv VI. New therapeutic possibilities of type 2 diabetes mellitus management: experience of voglibose application. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2014;6(62):51-54. doi: 10.22141/2224-0721.6.62.2014.76937. (in Ukrainian).

12. Pankiv VI, Cherniavska IV. Choice of method for type 2 diabetes mellitus prevention: as pathogenetic approach using voglibose. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2014;7(63):45-49. doi: 10.22141/2224-0721.7.63.2014.77127. (in Ukrainian).

13. Pankiv VI. Inhibitor of α -glucosidase voglibose: new possibilities of treatment and prevention of diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2013;7(55):35-38. doi: 10.22141/2224-0721.7.55.2013.84676 (in Ukrainian).

14. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(Suppl 1):S4-S5. doi: 10.2337/dc17-S003.

15. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Apr;104(1):1-52. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.001.

16. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2017 executive summary. *Endocr Pract*. 2017 Feb;23(2):207-238. doi: 10.4158/EP161682.CS.

Получено 10.12.2017 ■

Соколова Л.К.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Інгібітори альфа-глюкозидази в клінічній практиці. Питання та відповіді

Резюме. Стаття присвячена застосуванню препаратів класу інгібіторів альфа-глюкозидази в пацієнтів із цукровим діабетом.

L.K. Sokolova

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Alpha-glucosidase inhibitors in clinical practice. Questions and answers

Summary. The article deals with the use of a class of alpha-glucosidase inhibitors in patients with diabetes mellitus.