

УДК 616.379-008.64:615.032.14

ПАНЬКІВ В.І.

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

ІНГІБІТОР АЛЬФА-ГЛЮКОЗИДАЗИ ВОГЛІБОЗ: НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

До групи інгібіторів α -глюкозидази 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), міглітолом (A10BF02) і воглібозом (A10BF03).

Як відомо, постпрандіальна гіперглікемія сприяє розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та атеросклерозу, індукуючи оксидативний стрес, окиснення ліпопротеїнів низької щільності, активацію тромбоцитів та ендотеліальну дисфункцію у хворих на цукровий діабет (ЦД). **Принцип дії інгібіторів α -глюкозидази, зокрема воглібозу, ґрунтується на конкурентному інгібуванні ферментів та уповільненні вивільнення глюкози зі складних вуглеводів, що призводить до зменшення постпрандіальної гіперглікемії.** Тому зменшення постпрандіальної гіперглікемії за допомогою воглібозу сприяє зниженню рівня оксидативного стресу та маркерів запалення у хворих на ЦД (Satoh N. et al., 2006).

В одному з досліджень було оцінено ефект інгібіторів α -глюкозидази на активацію тромбоцитів у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Рандомізованим групам пацієнтів протягом 20 тижнів здійснювали терапію інгібіторами α -глюкозидази та плацебо. Після восьми тижнів у пацієнтів, які приймали інгібітори α -глюкозидази, спостерігалось зниження рівня 11-дегідро-тромбоксану-Б2 у сечі (маркера активації тромбоцитів *in vivo*) на 40 %, а також зниження екскреції 8-ізо-простагландину- $F_{2\alpha}$ (8-ізо-ПГФ $_{2\alpha}$) (маркера перекисного окислення ліпідів *in vivo*) на 33 % відносно початкових показників порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Лікування інгібітором α -глюкозидази сприяло зменшенню рівня постпрандіальної глюкози у плазмі (попередник 11-дегідро-тромбоксану-Б2) та середньої амплітуди коливання рівня глюкози (попередник 8-ізо-ПГФ $_{2\alpha}$), що, у свою чергу, призвело до зниження оксидативного стресу та активації тромбоцитів (Santilli F. et al., 2010).

В іншому дослідженні проведено оцінку здатності воглібозу знижувати маркери оксидативного стресу та розчинних адгезивних молекул шляхом покращення постпрандіального стану у хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням. 30 хворих були рандомізовані на дві групи, одна з яких протягом трьох тижнів дотримувалася дієти (контрольна група), а друга поєднувала дієту з прийомом воглібозу (0,9 мг на день; група воглібозу). На початку дослідження в обох групах було відзначено підвищення рівня глюкози у плазмі після сніданку та обіду відносно показників до прийому їжі ($p < 0,01$). Унаслідок трижневої терапії воглібозом рівень глюкози у плазмі до сніданку та після сніданку/обіду був значно нижчим ($p < 0,01$), у той час як у контрольній групі змін не спостерігалось (рис. 1) (Satoh N. et al., 2006). У пацієнтів, які отримували воглібоз, встановлено зниження рівнів розчинних молекул міжклітинної адгезії-1 (sICAM-1), екскреції з сечею 8-ізо-ПГФ $_{2\alpha}$, 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину та вмісту С-реактивного білка (СРБ) у плазмі порівняно з показниками пацієнтів контрольної групи (табл. 1).

Отже, воглібоз довів свою здатність зменшувати частоту виникнення оксидативного стресу та sICAM-1, а також знижувати постпрандіальну гіперглікемію у хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням.

Одним з основних і найефективніших завдань боротьби з ЦД є зниження надмірної маси тіла. Відомо, що побічним ефектом певних груп цукрознижувальних препаратів (похідні сульфонілсечовини та ін.) є збільшення маси тіла. **Воглібоз ефективно покращує глікемічний контроль та сприяє зменшенню рівня глікованого гемоглобіну (HbA $_{1c}$) в середньому на 2 % без побічного впливу на збільшення маси тіла.**

К. Takami et al. (2002) провели дослідження з метою порівняльної оцінки ефективності дієти та дієти, поєднаної із застосуванням воглібозу або глібуриду, стосовно впливу на абдомінальне ожиріння

© Паньків В.І., 2013

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

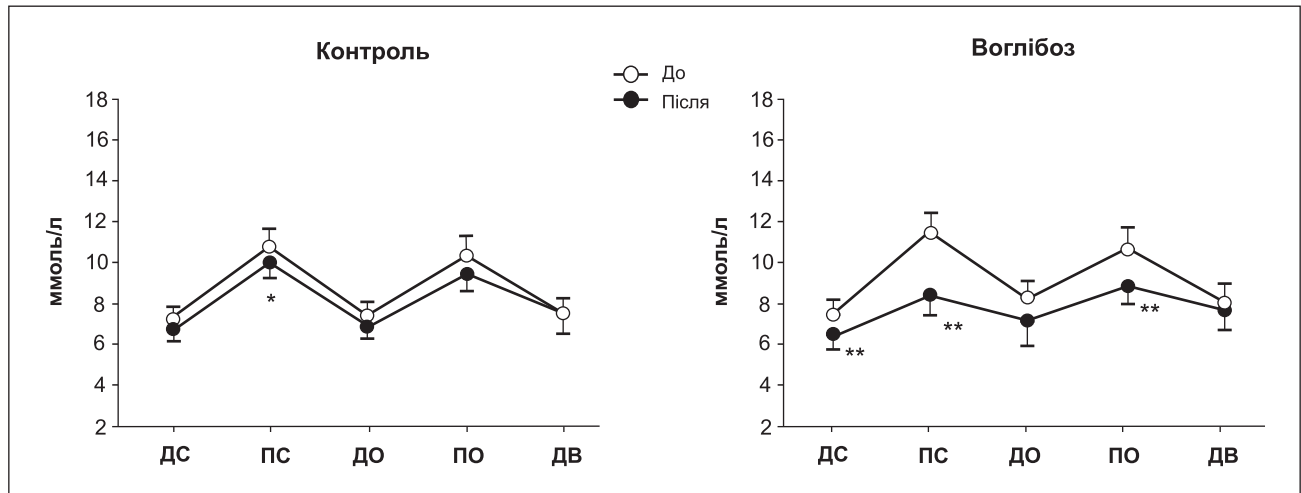


Рисунок 1. Добові показники глікемії в контрольній групі та групі прийому воглібозу

Примітки: ДС – до сніданку; ПС – після сніданку, ДО – до обіду; ПО – після обіду; ДВ – до вечері; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ відносно початкових значень.

Таблиця 1. Зміни рівнів оксидативного стресу та адгезивних молекул до і після дослідження в контрольній групі та групі воглібозу

	Контрольна група		Група воглібозу	
	До дослідження	Після дослідження	До дослідження	Після дослідження
СРБ, мг/л	2,31 ± 0,42	2,13 ± 0,75	2,50 ± 0,56	1,62 ± 0,35*
sICAM-1, нг/мл	219,0 ± 18,4	214,0 ± 19,0	231,0 ± 16,3	213,0 ± 15,8**
8-ізо-ПГФ _{2α} , пг/мл	257,0 ± 30,5	253,0 ± 42,4	271,0 ± 36,1	168,0 ± 34,5**
8-ОНДГ, нг/мл	11,00 ± 1,24	10,70 ± 2,19	12,50 ± 2,22	9,12 ± 1,91**

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно початкових значень; ** – $p < 0,01$ відносно початкових значень; sICAM-1 – розчинні молекули міжклітинної адгезії 1; 8-ізо-PGF_{2α} – 8-ізо-простагландин-F_{2α}; 8-ОНДГ – 8-гідрокси-2-дезоксигуанозин.

та метаболічні порушення у 36 пацієнтів із вперше діагностованим ЦД 2-го типу віком $50,8 \pm 8,6$ року, індекс маси тіла (ІМТ) – $24,5 \pm 3,5$ кг/м². Протягом трьох місяців учасники дослідження дотримувалися дієти ($n = 15$; 30 ккал/кг на день), крім дієти приймали воглібоз ($n = 12$) або глібурид ($n = 9$).

Після лікування показники зменшення маси тіла були аналогічними в усіх трьох групах (група дієти: $2,7 \pm 2,8$ кг; група дієти та воглібозу: $2,6 \pm 2,2$ кг; група дієти та глібуриду: $3,1 \pm 2,4$ кг). Зменшення вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) у групах було таким: $25,8 \pm 20,7\%$ (група дієти), $30,7 \pm 12,5\%$ (група дієти та воглібозу) та $30,2 \pm 20,1\%$ (група дієти та глібуриду). Відповідно, показники зменшення маси підшкірної жирової тканини (ПЖТ) дорівнювали $17,2 \pm 24,0\%$ у групі дієти, $16,3 \pm 19,6\%$ – у групі дієти та воглібозу, $19,3 \pm 16,9\%$ – у групі дієти та глібуриду. Водночас співвідношення ВЖТ/ПЖТ було значно нижчим у групі дієти та воглібозу порівняно з аналогічним показником до терапії. Крім того, терапія воглібозом сприяла покращенню чутливості до інсуліну у хворих на ЦД 2-го типу.

Товщина комплексу інтима-медіа каротидної артерії (ТІМ) належить до показників атеросклеротичної судинної патології. ТІМ каротидної арте-

рії перебуває у прямому взаємозв'язку з основними чинниками ризику ССЗ. Інгібітори α -глюкозидази довели свою ефективність відносно контролю потовщення ТІМ каротидної артерії у хворих на ЦД. За даними метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, терапія інгібіторами α -глюкозидази сприяє значному зменшенню щорічного приросту ТІМ каротидної артерії, а також суттєвому уповільненню потовщення ТІМ каротидної артерії в осіб із порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ). Крім того, терапія інгібіторами α -глюкозидази вірогідно збільшує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та зменшує інсулінову резистентність, рівень HbA_{1c}, тригліцеридів та діастолічного артеріального тиску (Geng D.F. et al., 2011).

Воглібоз як інгібітор α -глюкозидази зменшує рівні маркерів оксидативного стресу та потовщення ТІМ каротидної артерії. Воглібоз запобігає подальшій абсорбції олігосахаридів у кишечнику та запобігає постпрандіальному збільшенню рівня глюкози в крові.

У відкритому рандомізованому проспективному дослідженні було встановлено ефективність тривалоного застосування воглібозу на показники по-

товщення ТІМ каротидної артерії у хворих на ЦД 2-го типу (Yamasaki Y. et al., 2005). Воглібоз у дозі 0,4–0,6 мг/добу було включено до схеми лікування 53 із 103 хворих на ЦД 2-го типу, які перебували на монотерапії дієтою, а також застосовували препарати сульфонілсечовини або інсулін. За учасниками дослідження спостерігали протягом трьох років для оцінки середньої та максимальної ТІМ каротидної артерії. Протягом цього періоду вимірювалися показники ТІМ каротидної артерії під впливом воглібозу та без такого разом з іншими клінічними показниками (HbA_{1c}, ліпідний профіль, ІМТ та ін.).

За результатами дослідження, включення воглібозу до терапії запобігало збільшенню показників середньої та максимальної ТІМ каротидної артерії. Згідно з даними мультіваріантного регресивного аналізу, прийом воглібозу призводить до незалежно-го зменшення розвитку показників середньої ТІМ каротидної артерії на 0,069 мм/рік ($p < 0,0001$). Крім того, воглібоз значною мірою знижує рівень HbA_{1c}, загального холестерину та тригліцеридів. Також він призводить до підвищення концентрації холестерину ЛПВЩ. У пацієнтів, які не отримували воглібоз, встановлено вірогідне збільшення показників середньої та максимальної ТІМ каротидної артерії. **Отже, воглібоз призводить до зменшення ТІМ та може розглядатися і як антиатеросклеротичний препарат для хворих на ЦД 2-го типу.**

Як відомо, акарбоза була першим доступним інгібітором α -глюкозидази в лікуванні ЦД. Головним недоліком акарбози є висока частота порушень функцій шлунково-кишкового тракту, включаючи метеоризм, здуття живота та діарею, що зменшує прихильність пацієнта до лікування (Kumar R.V., Sinha V.R., 2012) і змушує дати відповідь стосовно безпеки цієї групи препаратів.

Vichayanrat A. et al. (2002) провів рандомізоване перехресне відкрите порівняльне дослідження з метою оцінки ефективності та безпеки воглібозу та акарбози при лікуванні ЦД 2-го типу в 30 пацієнтів на тлі дієтотерапії. Через 4 та 8 тижнів після початку лікування використання досліджуваних препаратів не показало вірогідного зменшення рівня глюкози натще. У той же час рівень постпрандіальної глікемії був вірогідно нижчим після терапії воглібозом та акарбозою через 4 та 8 тижнів. Зменшення показника постпрандіальної глікемії було пов'язане зі значним зниженням імунореактивного інсуліну та HbA_{1c} у плазмі після 4 та 8 тижнів прийому воглібозу та акарбози.

У даному дослідженні побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, зокрема метеоризм та здуття живота, у більшості випадків були спричинені застосуванням акарбози ($p < 0,05$; рис. 2).

Крім того, у дослідженні було встановлено вірогідне зниження маси тіла (на 0,9 та 0,8 кг) після 8 тижнів лікування воглібозом та акарбозою відповідно. За результатами дослідження, несприятливі побічні симптоми спостерігалися у 3,3 % пацієнтів, які

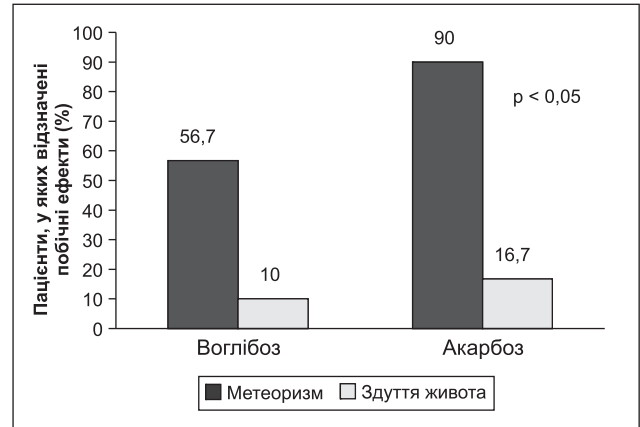


Рисунок 2. Побічні реакції, викликані воглібозом та акарбозою

отримували воглібоз, та у 43,4% пацієнтів, які приймали акарбозу. **Отже, воглібоз у дозі 0,2 мг призводить до розвитку меншої кількості побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту.**

Ураховуючи гетерогенність ЦД 2-го типу, пов'язану з дисфункцією β -клітин, інсулінорезистентністю у периферичних тканинах та печінці, підвищеними рівнями вільних жирних кислот та прозапальних медіаторів, запізнїлу діагностику, багатьом пацієнтам не вдається досягти належного глікемічного контролю. Як наслідок, усе більше хворих на ЦД 2-го типу потребують терапії двома або більше антигіперглікемізуючими препаратами для досягнення та підтримання цільового рівня глікемії. При цьому слід враховувати можливий вплив одного з комбінованих препаратів на підвищення моторики шлунково-кишкового тракту й порушення абсорбції інших препаратів.

У мультицентровому дослідженні N. Saito et al. (1998) оцінювали вплив воглібозу на глікемічний контроль у 86 хворих на ЦД 2-го типу. Протягом 24 тижнів дослідження пацієнтам було призначено пероральний прийом 0,6 мг воглібозу тричі на день до їжі, при цьому без припинення вживання звичного препарату сульфонілсечовини. У цих пацієнтів встановлено вірогідне зниження рівнів глікемії натще, постпрандіальної глікемії та HbA_{1c} відносно початкових показників ($p < 0,05$) практично на всіх етапах лікування. Істотного впливу терапії на зміну маси тіла пацієнтів не відзначено. У 65 % хворих покращився контроль глюкози у крові, у 92,9 % пацієнтів терапія не спричинила жодних побічних реакцій. Дослідження довело, що комбінування воглібозу та препаратів сульфонілсечовини є ефективним у хворих на ЦД 2-го типу.

В іншому дослідженні було встановлено здатність воглібозу впливати на фармакокінетику глібенкламіду та рівень глюкози плазми натще після прийому глібенкламіду. У подвійне сліпе перехресне дослідження було включено 12 здорових чоловіків, які отримали одноразову дозу 1,75 мг глібенкламі-

ду на восьмий день тривалого застосування плацебо (порівняння) або 5 мг воглібозу тричі на день (контроль). За результатами дослідження, співвідношення «концентрація — час» для глібенкламіду у випадку його поєданого застосування з воглібозом було аналогічним для плацебо. Крім того, зниження рівня глюкози плазми натще після прийому глібенкламіду залишилося незмінним після включення плацебо або воглібозу до схеми терапії. Це доводить, що воглібоз не взаємодіє з глібенкламідом на фармакокінетичному рівні. Також дослідження дозволяє зробити висновок щодо доброї переносимості та безпеки клінічного застосування воглібозу та глібенкламіду (Kleist P. et al., 1997).

Ще в одному дослідженні спостерігали за ефективністю інгібітору α -глюкозидази у 36 пацієнтів із ЦД 2-го (середня тривалість захворювання $8,8 \pm 0,9$ року). Усі хворі на тлі дієти приймали або препарат сульфонілсечовини, або комбінацію сульфонілсечовини з метформіном. Ці пацієнти протягом шести місяців додатково отримували інгібітор α -глюкозидази. За результатами дослідження, включення інгібітора α -глюкозидази до схеми лікування «дієта + препарат сульфонілсечовини» або «дієта + препарат сульфонілсечовини + метформін» призводить до суттєвого покращення глікемічного контролю (Vannasaeng S. et al., 1995).

M. Abe et al. (2007) провели відкрите рандомізоване дослідження за участю 31 хворого на ЦД на гемодіалізі з нестабільним глікемічним контролем. Хворих було рандомізовано на групи комбінованої терапії піоглітазоном (фіксована доза 30 мг) і воглібозом та монотерапії воглібозом (контрольна група). Згідно з результатами цього дослідження, 30 мг піоглітазону на день є ефективними у пацієнтів на гемодіалізі з ожирінням та без нього. Комбінація піоглітазону та воглібозу сприяє досягненню належного глікемічного контролю у таких хворих на ЦД 2-го типу.

Відзначимо також можливість використання воглібозу для профілактики виникнення ЦД 2-го типу в осіб із ПТГ. Японські дослідники (Kawamori R. et al., 2009) вивчали ефективність воглібозу з метою профілактики ЦД 2-го типу в 1780 осіб із ПТГ у багаточисельному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні.

Учасники дослідження були розподілені на групи прийому воглібозу ($n = 897$) в дозі 0,2 мг тричі на день або плацебо ($n = 883$). Лікування тривало аж до розвитку ЦД 2-го типу (первинна кінцева точка) або нормоглікемії (вторинна кінцева точка), або принаймні 3 роки.

Установлено, що особи з ПТГ, які отримували воглібоз, мали низький ризик прогресування до ЦД 2-го типу порівняно з плацебо. Набагато більше людей із групи воглібозу досягнули стану нормоглікемії, ніж із групи плацебо (599 з 897 проти 454 із 881; $p < 0,0001$). 810 (90 %) із 897 осіб із групи воглібозу відзначали побічні ефекти порівняно з 750 (85 %) із

881 в групі плацебо. Автори дійшли висновку, що призначення воглібозу на доповнення до модифікації способу життя дає змогу зменшити ризик розвитку ЦД 2-го типу в осіб із ПТГ.

Слід підкреслити, що побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту є фізіологічними (метеоризм і здуття живота) і зникають через 2–3 місяці прийому препаратів інгібіторів альфа-глюкозидази. Зазвичай вони спостерігаються при порушенні режиму харчування (надмірному споживанні вуглеводів). Тому можна вважати, що воглібоз є своєрідним засобом контролю для пацієнта з ЦД. Наявність метеоризму — це ніби лакмусовий папірець, що вказує на погіршеності в дієті. При правильному дотриманні дієтичного режиму побічні явища не розвиваються.

Список літератури

1. Abe M., Kikuchi F., Kaizu K. et al. Combination therapy of pioglitazone with voglibose improves glycemic control safely and rapidly in Japanese type 2-diabetic patients on hemodialysis // *Clin. Nephrol.* — 2007. — 68(5). — 287-94.
2. Geng D.F., Jin D.M., Wu W. et al. Effect of alpha-glucosidase inhibitors on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Atherosclerosis.* — 2011. — 218(1). — 214-219.
3. Kumar R.V., Sinha V.R. Newer insights into the drug delivery approaches of α -glucosidase inhibitors // *Expert. Opin. Drug Deliv.* — 2012. — 9(4). — 403-16.
4. Saito N., Sakai H., Suzuki S. et al. Effect of an alpha-glucosidase inhibitor (voglibose), in combination with sulphonylureas, on glycaemic control in type 2 diabetes patients // *J. Int. Med. Res.* — 1998. — 26(5). — 219-32.
5. Santilli F., Formoso G., Sbraccia P. et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus // *J. Thromb. Haemost.* — 2010. — 8(4). — 828-37.
6. 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). — 786-93.
7. 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. — 25(4). — 658-62.
8. Vannasaeng S., Ploybutr S., Nitiyanant W. et al. Effects of alpha-glucosidase inhibitor (acarbose) combined with sulfonylurea or sulfonylurea and metformin in treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Med. Assoc. Thai.* — 1995. — 78(11). — 578-85.
9. Vichayanrat A., Ploybutr S., Tunlakit M. et al. Efficacy and safety of voglibose in comparison with acarbose in type 2 diabetic patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2002. — 55(2). — 99-103.
10. Yamasaki Y., Katakami N., Hayaishi-Okano R. et al. Alpha-Glucosidase inhibitor reduces the progression of carotid intima-media thickness // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2005. — 67(3). — 204-10.

Отримано 25.09.13 □