

Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить?

М.Н. Мамедов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Impaired glucose tolerance: who and how treats it?

M.N. Mamedov

State Research Center for Preventive Medicine, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia

Понятие предиабет включает в себя нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и высокую гликемию натощак. Согласно данным эпидемиологических исследований число лиц с НТГ в два раза превышает количество больных сахарным диабетом (СД). Риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у лиц с НТГ в 1,32 раза выше по сравнению с теми, у кого уровень сахара крови находится в пределах нормы. НТГ является одним из пяти основных компонентов метаболического синдрома. Основная задача лечения НТГ — коррекция постпрандиальной гипергликемии. Наряду с изменением образа жизни для медикаментозной коррекции НТГ используются три группы антигипергликемических препаратов: акарбоза, метформин и тиазодирины. Действие акарбозы основано на локальном ингибировании α -глюкозидазы — кишечного фермента с целью, чтобы предупредить возможную абсорбцию глюкозы на самой ранней стадии пищеварения. Результаты исследований STOP-NIDDM и АПРЕЛЬ показали, что акарбоза является препаратом выбора для лечения больных с НТГ, а диагностика и лечение НТГ — приоритетные направления кардиологии.

Ключевые слова: нарушение толерантности к глюкозе, постпрандиальная гипергликемия, акарбоза.

Pre-diabetes includes impaired glucose tolerance (IGT) and fasting hyperglycemia. According to epidemiologic data, the number of IGT patients is twice as high as the number of diabetes mellitus (DM) patients. Cardiovascular event (CVE) risk in IGT patients is by 1.32 times higher than that in normoglycemic individuals. IGT is one of the 5 metabolic syndrome components. The crucial task of IGT management is postprandial hyperglycemia control. Together with lifestyle modification, three groups of antihyperglycemic agents are used: acarbose, metformin, and thiazolidines. Acarbose locally inhibits α -glucosidase, an intestinal enzyme, and prevent glucose absorption at the early digestion stages. According to the results of STOP-NIDDM and APREL trials, acarbose is a medication of choice in treating IGT patients. IGT diagnostics and treatment are among priority areas of modern cardiology.

Key words: Impaired glucose tolerance, postprandial hyperglycemia, acarbose.

Понятие и современная классификация гипергликемии

Гипергликемия дословно означает «повышение уровня сахара в крови» и является нарушением соотношения между его всасыванием, синтезом и утилизацией. В эндокринологической практике основным заболеванием, связанным с нарушением углеводного обмена, является сахарный диабет (СД). Большинство пациентов обращаются к эндокринологу напрямую или через терапевта с характерными жалобами: появление сухости во рту, жажды после приема пищи, слабость, частое сердцебиение, зуд кожи, что сочетается с выраженными отклонениями в уровне

сахара в крови и даже в моче (маркер декомпенсации углеводного обмена). На момент первого обращения до 70% больных имеют среднюю степень выраженности СД. Существует два типа СД, альтернативное название которых характеризует их главное отличие: тип 1 — инсулин-зависимый и тип 2 — инсулин-независимый. На поздних этапах СД 2 типа (СД-2) при недостаточной эффективности лекарственной терапии пациентам назначают инсулинотерапию; в этом случае в диагнозе появляется дополнительное указание — инсулинпотребный. Несмотря на некоторую идентичность клинических признаков, они развиваются по различному сценарию. Причиной СД 1 типа (СД-1) является массивное повреждение β -клеток

поджелудочной железы, что сопровождается резким сокращением синтеза инсулина. СД-2 развивается поэтапно с участием нескольких механизмов — инсулинорезистентности (ИР), увеличения синтеза глюкозы в печени и медленного прогрессирования дефицита синтеза инсулина в β -клетках поджелудочной железы. Среди общего числа больных СД 80-90% составляют больные СД-2, который развивается у лиц > 40 лет [1].

В 90-х годах прошлого столетия эксперты ВОЗ предложили использовать новый термин «предиабет» (ПСД), который объединяет два вида нарушений: высокую гликемию натощак (ВГН) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [2]. По сути эти изменения характерны для доклинической стадии СД-2 и диагностируются на основании результатов теста толерантности к глюкозе (ТТГ) с применением 75 г глюкозы. Существуют две классификации: ВОЗ 1999, Американской Диабетической Ассоциации 2004, для определения ПСД и СД [2-4]. Общий принцип определения критериев по этим классификациям одинаков; различия заключаются только в отрезных точках уровня сахара в венозной крови; американские критерии по ПСД более жесткие. В России используются критерии ВОЗ, в клинической практике врачи ориентируются на содержание сахара в капиллярной крови (таблица 1, рисунок 1). Наглядно представлены кривые гликемии натощак и на фоне ТТГ, характерные для ПСД и СД. При НТГ концентрация сахара натощак не превышает норму, а через 2 часа снижается незначительно. ВГН отличается тем, что уровень сахара натощак выше нормы, но меньше значений критериев для СД, но при этом через 2 часа сахар возвращается к исходному уровню. При СД имеет место гипергликемия натощак и/или через 2 часа ТТГ. В практических условиях часто встречается одновременное сочетание двух видов ПСД, что в несколько раз увеличивает риск развития СД.

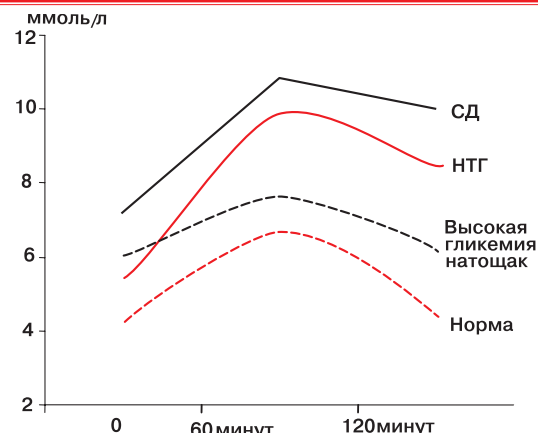


Рис. 1 Динамика уровня сахара в плазме крови у лиц с нарушением углеводного обмена на фоне ТТГ с использованием 75 г глюкозы.

Распространенность гипергликемии: «таинственная» пандемия НТГ

В научной и популярной литературе часто публикуются тревожные сведения о глобальном распространении СД. ВОЗ объявила СД-2 «эпидемией» среди неинфекционных заболеваний, которая неуклонно расширяет свои границы. По сведениям этой международной организации в 2003г во всем мире число больных СД составило 189 млн., а в 2010 прогнозируется увеличение их числа до 220 млн., в 2025г — удвоение этих показателей. Ожидается увеличение количества больных СД, как в развивающихся странах Азии, Южной Америки и Африки, так и в развитых странах — США и Австралия [5].

В поисках эффективных мер профилактики и выявления ранних маркеров СД, ученые уделяют большое внимание состоянию ПСД. По мнению ведущих экспертов, своевременная диагностика промежуточной стадии нарушения углеводного обмена

Таблица 1

Диагностические критерии нарушения углеводного обмена (рекомендации ВОЗ, 1999)

	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Плазма венозной крови
Нормальная толерантность к глюкозе		
Натощак	< 5,6	< 6,1
Через 2 часа	< 7,8	< 7,8
Высокая гликемия натощак		
Натощак	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 6,1 < 7,0$
Через 2 часа	< 7,8	< 7,8
НТГ		
Натощак	< 6,1	< 7,0
Через 2 часа	$\geq 7,8 < 11,1$	$\geq 7,8 < 11,1$
СД		
Натощак	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
Через 2 часа	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$

Примечание: для перевода величины уровня глюкозы в мг/дл необходимо умножить значение в ммоль/л на 18.

позволяет прогнозировать риск развития СД и служит надежной платформой для его профилактики. По данным эпидемиологических исследований, в западных странах 8-14% взрослого населения имеет НТГ, у 4-7% обнаружена ВГН, а сочетание этих нарушений — у 3-4% [6]. В апреле 2005г в Берлине состоялся первый международный конгресс по ПСД и метаболическому синдрому (МС), на котором на основании мета-анализа 8 масштабных, популяционных исследований было показано, что во всем мире ~300 млн. человек страдают НТГ. К 2025г прогнозируется увеличения числа лиц с НТГ до 500 млн. [7]. Таким образом, среди взрослого населения количество лиц с ПСД, в частности с НТГ, в два раза больше по сравнению с числом больных СД, и по прогнозу в ближайшие 20 лет эта тенденция будет сохранена.

НТГ и риск развития сердечно-сосудистых осложнений: данные доказательной медицины

Известно, что у больных СД риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в 3-4 раза выше по сравнению с лицами с нормальным состоянием углеводного обмена. В структуре смертности больных СД основное место занимают макрососудистые осложнения, такие как инфаркт миокарда (ИМ) (55%) и инсульт (29%), что в 70 раз превышает частоту смертности от микрососудистых ССО, таких как нефропатия, диабетическая кома. На основании этих данных эксперты Европейского общества кардиологов предлагают рассматривать СД как эквивалент ИБС [2,8].

В целом, риск возникновения СД у лиц с НТГ достаточно высокий ~ 50% за 10-15 лет. Результаты проспективных исследований продолжительностью ≥ 5 лет продемонстрировали, что ежегодно у 4-9%

пациентов НТГ конвертируется в СД, а у остальных такой статус может сохраняться на протяжении длительного времени [6]. Однако риск развития ССО у больных с НТГ остается довольно высоким. Наглядным примером этому могут служить результаты, полученные в исследовании DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe study) продолжительностью 7,3 лет. Согласно им, у лиц НТГ постприандиальная гипергликемия (гликемия после еды) сопряжена с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти в 1,32 раза, по сравнению с теми, у кого уровень сахара в крови был в пределах нормы. У лиц с ВГН риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивается 1,14 раза (рисунок 2) [9]. Результаты недавно завершившегося, многоцентрового исследования EuroHeart с участием 110 центров из 25 стран Европы, еще раз доказывают наличие взаимосвязи между НТГ и ИБС [10]. У 1/3 больных, госпитализированных в острой стадии ИБС, по результатам ТТГ обнаружена НТГ, при этом СД зарегистрирован у 20%, а ВГН у 7% больных. Таким образом, накопилось достаточно много материалов, которые разрушают стереотипы о том, что НТГ представляет интерес, только в качестве предиктора СД. Сегодня, это нарушение рассматривается как независимый (самостоятельный) фактор риска (ФР) ССО.

НТГ — мост, соединяющий эндокринологов и кардиологов: фокус на МС

Создание теории МС является одним из важных факторов, определяющих интерес к НТГ в кардиологической практике. Бантингская лекция американца Reaven G. 1988 [11] вошла в историю как рождение метаболической теории и нового направления, объ-

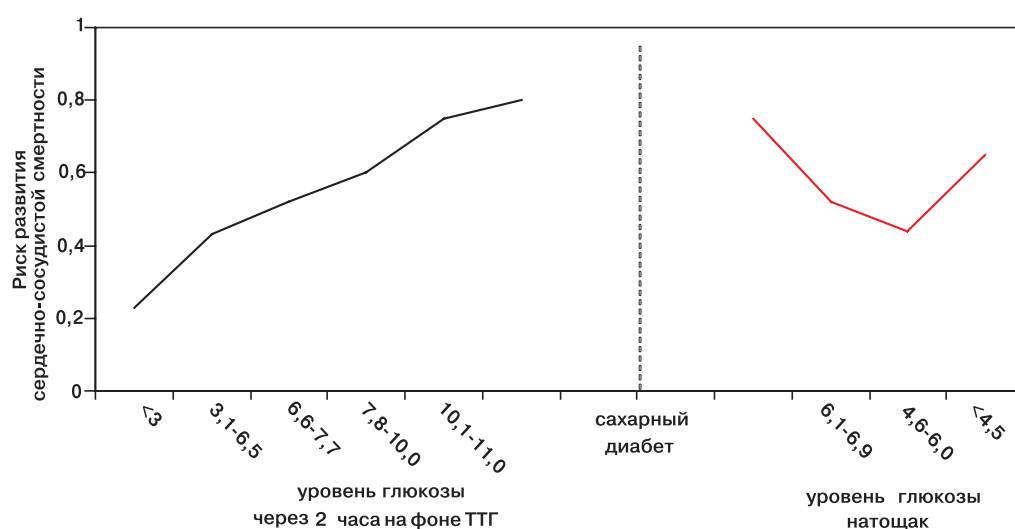


Рис. 2 Влияние уровня глюкозы натощак и через 2 часа на фоне ТТГ на риск сердечно-сосудистой смертности (DECODE study).

единяющего интересы кардиологов и эндокринологов. В состав синдрома X (в дальнейшем, название изменено на «синдром инсулинорезистентности», а затем «метаболический синдром») наряду с гипертриглицеридемией (ГТГ), низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), артериальной гипертонией (АГ), включили НТГ. Основным механизмом развития каскада метаболических нарушений является ИР. Для компенсации ИР в β -клетках поджелудочной железы вырабатывается большое количество инсулина, в свою очередь, хроническая гиперинсулинемия (ГИ) выступает катализатором вышеуказанных нарушений [11]. Другими словами, ИР служит не только начальным механизмом развития СД, т.е. патогенетической основой НТГ, но и выступает в качестве универсального механизма целого ряда метаболических нарушений. Таким образом, образуется некий замкнутый круг, объединяющий, на первый взгляд разные нарушения: дислипидемию (ДЛП), АГ и нарушение углеводного обмена.

В последние годы идет дискуссия вокруг критериев диагностики МС. Критерии, лежащие в основе теории о синдроме X, существенно изменились, главной причиной этого стали сложности, связанные с техническим определением ИР. В 1998г ВОЗ предложила новый модифицированный вариант критериев МС: наличие ИР или ее эквивалентов в виде гипергликемии, в т.ч. НТГ, в сочетании с двумя из следующих нарушений: ожирение/абдоминальное ожирение, АГ, ДЛП и микроальбуминурия (МАУ) [5]. В 2001г экспертная комиссия образовательной программы по холестерину в третьем чтении (NCEP) предложила принципиально новый подход к диагностике МС — наличие у больного трех из пяти нарушений: абдоминального ожирения, ГТГ, низкого уровня ХС ЛВП, гипергликемии натощак и АГ [12]. Критерии ВОЗ принято рассматривать как «проэндокринологические», поскольку хорошо прогнозируют риск развития СД, а критерии NCEP — «прокардиологические», т.к. выступают предикторами развития ССЗ [5,12]. Последнее определение МС нашло широкое применение во всем мире и дало толчок к проведению широкомасштабных, эпидемиологических и клинических исследований. По мнению некоторых ученых сочетание трех компонентов МС без гипергликемии не всегда предполагает наличие ИР [13]. По мнению автора главным недостатком критериев NCEP является то, что гипергликемия диагностируется только на основании определения уровня сахара натощак. Конечно, высокая гликемия натощак в сочетании с другими метаболическими нарушениями увеличивает вероятность наличия НТГ. Однако большая часть лиц с НТГ имеет нормальные концентрации сахара натощак, поэтому при диагностике МС целесообразно использовать ГТГ, что позволяет объективно оценить состояние углеводного обмена.

Тактика лечения НТГ: роль изменения образа жизни и антигипергликемических препаратов

Главной задачей при НТГ является коррекция постпрандиальной гипергликемии, что в конечном итоге должно снижать риск развития СД и ССО. В конце 90-х годов были опубликованы результаты масштабного исследования UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) продолжительностью 10 лет, цель которого была оценка влияния интенсивного снижения уровня сахара натощак на риск развития осложнений, связанных с СД и ССЗ. В исследование были включены 5100 больных с впервые диагностированным СД, которые распределились на 4 группы лечения: обычная терапия, инсулинотерапия, прием препаратов из группы сульфонилмочевины и метформин [14,15]. По сравнению с обычной терапией интенсивное снижение уровня сахара натощак до целевых уровней, привело к снижению риска развития осложнений, связанных с СД, на 21%, микрососудистых осложнений на 37%, ИМ на 14% и инсульта на 12%. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что снижение содержания сахара в крови натощак до целевых уровней играет важную роль в профилактике микрососудистых и макрососудистых осложнений.

С учетом того факта, что при НТГ концентрация сахара натощак может быть в пределах нормы (близко к верхней границе нормы) и только постпрандиальный уровень сахара в крови остается высоким, агрессивная сахароснижающая терапия с использованием препаратов сульфонилмочевины и инсулинотерапии при таком состоянии, увеличение физической активности, диетотерапия с уменьшением потребления жиров, является одним из эффективных и безопасных методов коррекции НТГ. В 2001-2002гг. были завершены две национальные программы по профилактике СД у лиц с НТГ. В исследовании DPP (The Diabetes Prevention Program Study) в США пациенты с ожирением и НТГ на протяжении трех лет получали плацебо, метформин или рекомендации по изменению образа жизни — снижение МТ на 7% + физические нагрузки. По сравнению с плацебо, перемена образа жизни и метформин снизили случаи развития СД на 58% и 31% соответственно. Аналогичную эффективность оказало изменение образа жизни, в исследовании DPS (The Finnish Diabetes Prevention Study), в котором участвовали пациенты с НТГ на протяжении 3,2 лет. В реальной практике программа изменения образа жизни воспринимается, как трудновыполнимая задача, и только у 30% лиц с НТГ этот метод лечения может считаться успешным. Эти обстоятельства требуют применения медикаментозной терапии у большинства больных с НТГ [17,18].

В настоящее время для медикаментозной коррекции НТГ потенциально могут использоваться три группы антигипергликемических (не гипогликемические!) препаратов: метформин, акарбоза и тиа-

золидиндионы [16, 19]. Метформин в первую очередь подавляет повышенный синтез глюкозы печенью, снижает ИР и опосредованно действует на постпрандиальную гипергликемию. Наличие дополнительных позитивных метаболических эффектов делает его привлекательным для больных с МС. Тиазолидиндионы являются «инсулин-сенсайзерами», т.е. улучшают тканевую чувствительность к инсулину. Первый представитель этой группы — троглитазон, показал хорошие результаты по предупреждению СД, однако из-за развития серьезных побочных эффектов был изъят из дальнейшего применения. Исследования с использованием нового поколения тиазолидиндионов — розиглитазона и пиоглитазона, будут завершены в 2007-2008гг. В отличие от первых двух групп препаратов, акарбоза имеет принципиально другой механизм действия, который непосредственно обеспечивает стабильность уменьшения уровня постпрандиальной гликемии.

**Акарбоза — локальный ингибитор
глюкозады: опыт применения в
эндокринологии**

Акарбоза относится к группе препаратов, которые являются локальными ингибиторами α -глюкозидазы — кишечного фермента. В эту группу входят также эмиглитат и миглитол, которые мало изучены и пока не нашли широкого применения в клинической практике. Акарбоза, являясь псевдотетрасахаридом бактериального происхождения, обладает высоким сродством к α -глюкозидазе и не всасывается в кишечнике. В отличие от других препаратов, применяемых для лечения СД, акарбоза не обладает системным действием. Принцип ее влияния заключается в том, что при поступлении с пищей больших количеств углеводов предотвращается расщепление поли- и олигосахаридов в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах кишечника, что препятствует абсорбции глюкозы на самой ранней стадии пищеварения [1, 20]. Углеводы продолжают пассаж в нижние отделы кишечника, и абсорбция моносахаридов растягивается на 3-4 часа вместо 1-2 часов. В результате этого предотвращается ранняя гипергликемия, следовательно, уменьшается токсическое воздействие глюкозы на β -клетки поджелудочной железы. Изначально акарбоза была предназначена для применения в эндокринологии в виде монотерапии или в сочетании с другими средствами — метформином, препаратами сульфонилмочевины, инсулинотерапией и т.д. По результатам мета-анализа 13 плацебо-контролируемых исследований монотерапия акарбозой снизила уровень сахара плазмы натощак на $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л, тогда как уровень глюкозы через 2 часа в ходе ТТГ уменьшился больше — в 2 раза (на $2,9 \pm 0,8$ ммоль/л) [21]. Был обнаружен липидмодулирующий эффект акарбозы при выраженной ДЛП, характерной для СД. В частности, концентрация ТГ достоверно снизилась на 17%, уровень ХС ЛВП

увеличился до 15%, что сопровождалось уменьшением индекса атерогенности (ИА) — соотношения ХС ЛНП к ХС ЛВП на 20%. На основании полученных результатов был выявлен еще один позитивный эффект акарбозы. В отличие от гипогликемических препаратов, акарбоза на фоне непрерывного лечения уже через 3 месяца способствовала снижению МТ на 2 кг, и это действие сохранялось на протяжении всего периода наблюдения [21]. В исследовании UKPDS прием акарбозы в течение трех лет наблюдения привел к идентичному с метформином, препаратами сульфонилмочевины и инсулином снижению гликированного гемоглобина (0,5%). Одним из первых кто изучал клиническую эффективность акарбозы, был основоположник теории о МС — американский ученый Reaven G., который показал, что добавление акарбозы к терапии препаратами сульфонилмочевины и диетой, приводит к дополнительному снижению уровня глюкозы натощак на 10% и на 30% через 2 часа ТТГ [22]. Согласно результатам нескольких крупных исследований длительное применение акарбозы у больных СД способствует значительному снижению (на 74%) эпизодов развития ИМ по сравнению с плацебо [21].

**Первое, международное, проспективное
исследование по применению акарбозы у лиц
с НТГ: основные результаты исследования
STOP-NIDDM**

Влияние акарбозы преимущественно на постпрандиальную гипергликемию послужило основанием для проведения многоцентрового, проспективного исследования с участием 40 центров из 9 стран мира (Канада, Германия, Австрия, Норвегия, Дания, Швеция, Финляндия, Израиль и Испания) [20, 23]. Цель исследования STOP-NIDDM (The Study To Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) продолжительностью в 3,3 года — изучить возможное влияние акарбозы на риск развития СД и ССО у лиц с НТГ. 1429 мужчин и женщин, средний возраст 55 лет, путем рандомизации были распределены на две группы: одна группа больных принимала акарбозу 300 мг/сут. по нарастающей схеме, другая группа — плацебо. В конце исследования, частота развития СД среди лиц, лечившихся акарбозой, была на 25% меньше по сравнению с группой плацебо. В абсолютных значениях в группе плацебо у 41% был диагностирован СД, тогда как у больных, получавших акарбозу, этот показатель оказался достоверно меньшим — 32%. Применение акарбозы, способствовало полному восстановлению нормальной толерантности к углеводам у 35% больных (рисунок 3). Одной из главных задач исследования было изучение влияния акарбозы на целый ряд сердечно-сосудистых событий: ИМ, впервые возникшая стенокардия, необходимость коронарной реваскуляризации, развитие СН и цереброваскулярной патологии. Установлено, что акарбоза снижала суммарный показатель всех

	← норма	← НТГ	→ сд
Акарбоза	35,3*	28,4	32,4*
Плацебо	30,9	24,9	41,5

Примечание: * $p < 0,01$ - достоверность различия по сравнению с плацебо.

Рис. 3 Результаты исследования STOP-NIDDM: влияние акарбозы на толерантность к глюкозе у лиц с НТГ.

сердечно-сосудистых событий на 49% ($p=0,03$) по сравнению с плацебо. В частности этот эффект был наиболее ощутим в предотвращении риска развития ИМ – 91% ($p=0,02$) (рисунок 4). У 132 больных, принимавших участие в исследовании STOP-NIDDM, была изучена динамика толщины интима-медиа. Оказалось, что через 3,9 года у больных, лечившихся акарбозой, толщина интима-медиа в сонных артериях увеличилась на 0,02 мм (в группе плацебо 0,05 мм, $p=0,027$), что соответствует ежегодному замедлению роста этого показателя на 50%. А снижение темпов нарастания толщины интима-медиа признано одним из основных маркеров снижения риска нарушения мозгового кровообращения.

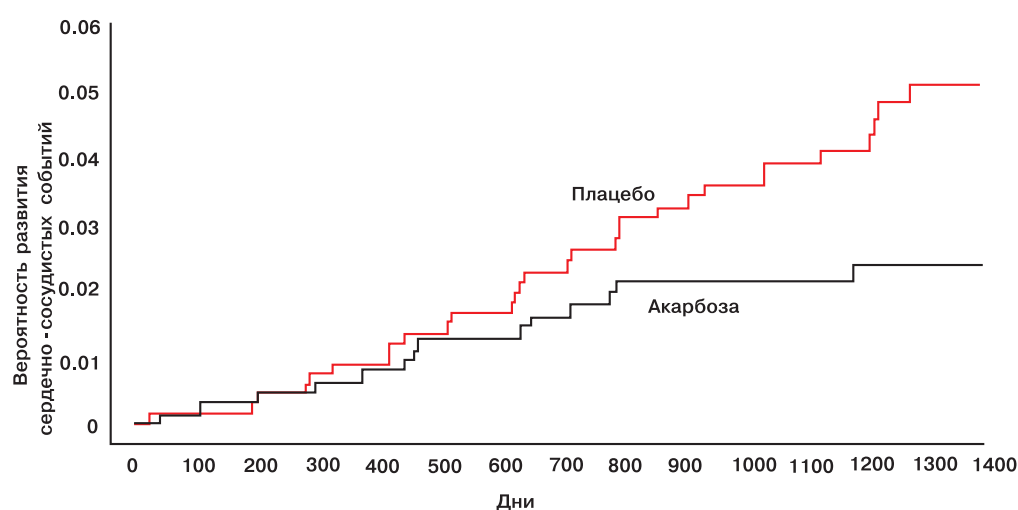
Экспертами было установлено, что позитивные сердечно-сосудистые эффекты акарбозы связаны не только с нормализацией постпрандиальной гликемии, но и с положительной динамикой некоторых метаболических изменений. Акарбоза в дозе 300 мг/сут. способствовала плавному снижению АД на 3 мм рт.ст. Через 250 дней от начала терапии зафиксировано заметное снижение риска развития новых случаев АГ: только у 78 человек из 682 зарегистрировано повышение АД, а в группе, получавших

плацебо, число больных с вновь диагностированной АГ было достоверно больше – 115 человек из 686 ($p=0,006$). В целом, использование акарбозы в течение 3 лет, снизило риск развития новых случаев АГ на 34%. Большинство больных с НТГ имели ДЛП с преимущественным увеличением концентрации ТГ и избыточную МТ (или ожирение). На протяжении всего периода лечения отмечено стабильное уменьшение МТ в среднем на 2 кг, что сочеталось с достоверным падением концентрации ТГ.

Таким образом, результаты международного, многоцентрового исследования STOP-NIDDM позволяют относиться к акарбозе как препарату широкого спектра метаболического действия; который одновременно способствует снижению риска развития СД и ССО у лиц с наличием НТГ.

Дебют акарбозы в кардиологической практике: многоцентровая, российская программа АПРЕЛЬ

Впервые в мире кардиологами и терапевтами совместно с эндокринологами в России была проведена многоцентровая, клиническая программа АПРЕЛЬ (Российская программа по изучению эффективности применения Акарбозы у Пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией), инициатором которой были отечественные кардиологи (руководитель проекта – профессор И.Е.Чазова). Целью программы было изучение эффективности двух доз акарбозы (Глюкобай®, БАЙЕР АГ, Германия): 150 и 300 мг в сутки в сравнении с гипокалорийной диетой (дефицит 500-600 ккал) на протяжении 24 недель у больных с МС, у которых нарушение углеводного обмена представлено НТГ. В исследование были включены 383 пациента и участвовали 17 исследовательских центров из



Примечание: За 3,3 года наблюдения в группе акарбозы у 15 больных развились сердечно-сосудистые события, тогда как в группе плацебо число больных составило 32 ($p < 0,026$).

Рис. 4 Влияние акарбозы на вероятность развития сердечно-сосудистых событий

разных городов России. Исходно больные имели абдоминальное ожирение, НТГ, АГ преимущественно I степени по критериям ВОЗ/МОАГ 1999 и комбинированную ГЛП — ГХС и ГТГ [8]. Анализ полученных данных показал, что обе дозы акарбозы имели идентичные метаболические эффекты. В конце исследования у 70% больных достоверно снизился уровень постпрандиальной гликемии, что сочеталось с уменьшением (недостовверным) концентрации глюкозы натощак. Наряду с этим, 6-месячная монотерапия акарбозой привела к снижению МТ в среднем на 9 кг, что оказалось достоверно значимым по сравнению с группой диетотерапии (-4 кг) ($p < 0,05$). В двух группах лечения акарбозой имело место достоверное различие в снижении САД по сравнению с группой контроля — -14,2 мм рт.ст. vs -7,3 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). ДАД достоверно уменьшилось только в группах акарбозы — -8,4 мм рт.ст. ($p < 0,05$). В целом у большинства больных на терапии акарбозой (83-89%) удалось достичь целевых уровней АД. Лечение акарбозой также как и диетотерапия привело к заметному снижению содержания ТГ и увеличению концентрации ХС ЛВП. Еще одним важным результатом исследования АПРЕЛЬ явились безопасность и переносимость акарбозы. В целом переносимость препарата была хорошей; только 5,6% больных прекратили прием препарата из-за развития метеоризма. У 2% больных в первые дни лечения зарегистрирован преходящий дискомфорт в желудочно-кишечном тракте. Эпизоды гипогликемии не отмечены ни у одного из пациентов. Таким образом, акарбоза зарекомендовала себя наиболее успешным препаратом у лиц с НТГ в сочетании с другими метаболическими нарушениями. Благодаря результатам исследования АПРЕЛЬ открываются широкие возможности для применения акарбозы в кардиологической практике [24].

Практические аспекты диагностики и коррекции НТГ

Главными вопросами настоящего обзора являются: кто и как должен лечить НТГ? Согласно опросу, проведенному среди эндокринологов, только в 10% случаев пациенты с НТГ попадают в учреждения эндокринологического профиля и получают адекватную терапию. Как правило, НТГ обнаруживают при хорошо организованном диспансерном осмотре, чаще всего в ведомственных медицинских учреждениях. Около 90% больных с НТГ не подозревают у себя наличия этого промежуточного нарушения углеводного обмена. На протяжении десятилетий у 50% больных с НТГ этот статус сохраняется и не конвертируется в СД. Но даже в этом случае эти лица имеют довольно высокий риск развития ССО. Возвращаясь к результатам исследования EuroHeart, необходимо помнить, что у большинства больных с НТГ первым клиническим проявлением может стать ИМ. Учитывая бессимптомное течение и скудную клиническую

симптоматику НТГ, актуальным является выполнение ТТГ у всех больных с высоким коронарным риском. В выявлении НТГ основная роль принадлежит врачам терапевтам и кардиологам первичного звена здравоохранения (муниципальная и ведомственная поликлиника, больница и т.д.). По данным ГНИЦ ПМ при проведении ТТГ у лиц, страдающих АГ без СД, у 37% было диагностировано НТГ [25]. Вероятность выявления НТГ увеличивается при сочетании АГ с другими ФР, в частности с избыточной МТ или ожирением, ДЛП, курением и т.д. Нездоровый образ жизни — частые стрессы, малоподвижность, высококалорийное питание, и немодифицируемые ФР — возраст и наследственная отягощенность по СД, ожирению, ССО, связанными с атеросклерозом, играют значимую роль в развитии НТГ [26].

Какую тактику должен выбрать кардиолог (или терапевт) для лечения больных с НТГ?

В первую очередь, необходимо учитывать наличие и степень выраженности ФР для оценки общего или суммарного риска развития ССО. Только 1/3 больных с НТГ имеют умеренный риск, как правило, это лица молодого возраста с избыточной МТ при отсутствии других ФР. В остальных случаях к моменту развития НТГ обычно пациенты имеют сочетание как минимум трех ФР, что увеличивает суммарный риск развития ССО и СД [25]. При умеренном риске лечение начинается с диетотерапии в сочетании с увеличением физической активности. Эта группа пациентов должна находиться под наблюдением врача с ежегодным контролем уровня глюкозы (натощак и через 2 часа в ходе ТТГ). При высоком и очень высоком коронарном риске пациентам с НТГ наряду с диетотерапией необходимо медикаментозное лечение. Для коррекции постпрандиальной гипергликемии показано назначение акарбозы. Руководствуясь принципом «медленное начало и медленное действие», акарбоза используется по следующей схеме: I неделя — одна таблетка (50 мг) во время ужина, II неделя — по одной таблетке утром и вечером, III неделя — по одной таблетке 3 раза в день. У большинства больных с НТГ поддерживающая доза акарбозы составляет 150 мг/сут. Эта доза позволяет достичь и поддерживать целевой уровень постпрандиальной гликемии у 75% больных. Максимальная доза препарата составляет 300 мг/сут. Во избежание побочных действий необходимо соблюдение диеты с ограничением приема легкоусвояемых углеводов, а препарат должен приниматься с первой ложкой пищи [24]. При невозможности достичь целевых уровней постпрандиальной гликемии и при сочетании НТГ с другими метаболическими нарушениями, в частности МС, рекомендовано сочетание акарбозы с метформином, адекватная доза которого 500-1000 мг/сут. Для оценки эффективности и безопасности акарбозы необходимы врачебные осмотры и контроль биохимических анализов крови: параметров липидного

спектра, сахар натощак и через 2 часа ТТГ, каждые 3-6 месяцев.

Заключение

Таким образом, НТГ, с одной стороны, является промежуточной стадией развития СД, с другой стороны, выступает в качестве независимого ФР ССЗ, связанных с атеросклерозом. НТГ в сочетании с

другими ФР заметно ухудшает КЖ пациента и негативно отражается на прогнозе заболевания. Акарбоза эффективно корригирует НТГ и при длительном лечении в сочетании с диетотерапией существенно уменьшает число случаев ССО и риск развития СД. Выявление и своевременная коррекция НТГ – приоритетное направление в работе терапевтов, эндокринологов и кардиологов.

Литература

1. Аметов А.С., Кочергина И.И., Демидова Т.Ю., Кондратьева Л.В. Современные схемы лечения инсулиннезависимого сахарного диабета. Методическое пособие РМАПО. Москва 2000; 4-10, 16-27.
2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160-7.
3. World Health Organization, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation: Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva 1999; 1-59.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004; 27(Suppl 1): S5-10.
5. Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539-53.
6. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabetes Med 2002; 19: 1-17.
7. Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001; 414: 782-7.
8. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
9. The DECODE study group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. Diabetologia 1999; 42: 647-54.
10. Bartnik M. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur Heart J 2004; 25(21): 1880-90.
11. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
12. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
13. Kim S, Abbasi F, Reaven G. Impact of degree of obesity on surrogate estimates of insulin resistance. Diabetes Care 2004; 27(8): 1998-2002.
14. UKPDS group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-65.
15. UKPDS group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-53.
16. Рунихин А.Ю. Синдром гипергликемии в практике кардиолога. Кардиология 2005; 10: 83-8.
17. Diabetes Prevention Program research group. Reduction in the incidence of the type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346: 393-403.
18. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson J. Prevention of type 2 diabetes by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344: 1343-50.
19. Мкртумян А.М. Кардиоваскулярные осложнения сахарного диабета 2 типа и особенности коррекции углеводного обмена. Сердце 2003; 2(6): 266-70.
20. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The Stop-NIDDM trial. Lancet 2002; 359: 2072-7.
21. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 2004; 25: 10-6.
22. Reaven GM, Lardinois CK, Greenfield MS, et al. Effect of acarbose on carbohydrate and lipid metabolism in NIDDM patients poorly controlled by sulfonylureas. Diabetes Care 1990; 13(Suppl 3): 32-6.
23. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The Stop-NIDDM trial. JAMA 2003; 290: 486-94.
24. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. Первые результаты российской программы по изучению эффективности применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией (АПРЕЛЬ). Кардиоваск тер профил 2004; 3(6): 66-73.
25. Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. Москва, издательство «Мульти-принт» 2004; 37-44, 52-3.
26. Моисеев В.С. Современные подходы к лечению нарушений углеводного обмена в общей практике. Фарматека 2005; 10: 16-20.

Поступила 11/10-2005