

Первые результаты Российской программы «Апрель» (эффективность применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертонией)

И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, Ю.Н. Беленков от имени исследователей*

Отдел системных гипертензий (рук. — д.м.н. И.Е. Чазова)
Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
(дир. — акад. РАМН, член-корр. РАН Ю.Н. Беленков),
Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ
(ген. дир. — академик РАН Е.И. Чазов)

В современном мире распространенность ожирения приобрела масштабы эпидемии. Около 30% жителей планеты страдает избыточным весом. Особую угрозу для здоровья и жизни людей представляет собой центральный (абдоминальный) тип ожирения с преимущественным отложением жира в брюшной полости. Именно такой тип ожирения ассоциируется с артериальной гипертонией (АГ), нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), инсулинорезистентностью (ИР), гиперинсулинемией (ГИ), гиперлипидемией. Все эти симптомы объединены понятием метаболический синдром (МС). Эта проблема является в равной мере как эндокринологической, так и кардиологической. Так как к его осложнениям относятся не только сахарный диабет типа 2, но и атеросклероз с его последствиями. Результаты многочисленных крупных многоцентровых исследований доказали, что у этой категории больных значительно повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5, 8, 12, 14].

МС — это уже не здоровье, но еще и не болезнь. Он представляет собой предстadium СД типа 2, атеросклероза, АГ.

Своевременная и адекватная терапия МС может подвергнуть регрессии его основные симптомы. Терапия МС имеет свои особенности. Влияя только на один из симптомов МС, можно добиться заметного улучшения за счет компенсации изменений в других звеньях его патогенеза. К основным задачам лечения МС относятся: борьба с ожирением, коррекция метаболических нарушений и оптимизация уровня АД.

Несомненно, что краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела и нормализацию обменных нарушений. Однако в большинстве случаев

одними немедикаментозными мероприятиями трудно достичь желаемого результата и тогда возникает необходимость присоединения медикаментозной терапии. Медикаментозная терапия должна проводиться параллельно с немедикаментозными мероприятиями. Очень важно, чтобы лекарственный препарат, применяемый для лечения у больных с уже имеющимися факторами сердечно-сосудистого риска, был не только эффективен, но и максимально безопасен. В кардиологической практике предпочтение необходимо отдавать препаратам периферического действия.

Одним из таких лекарственных средств является акарбоза (Глюкобай®). Акарбоза подавляет α -глюкозидазы — сахаразу, мальтазу, глюкамилазу, ферменты, которые способствуют расщеплению сложных сахаров, поступающих с пищей. Таким образом, акарбоза препятствует всасыванию глюкозы и других простых сахаров в тонком кишечнике. Это приводит к снижению постпрандиального уровня гипергликемии и не сопровождается повышенной секрецией инсулина, что и способствует снижению массы тела и повышению чувствительности тканей к инсулину.

Выбор акарбозы для лечения больных с МС, сопровождающимся НТГ, обусловлен особым значением, которое придается постпрандиальному уровню глюкозы плазмы в сердечно-сосудистой заболеваемости. Постпрандиальная гипергликемия относится к самостоятельному фактору риска развития сердечно-сосудистых осложнений, мозговых инсультов и преждевременной смерти, как показали результаты крупных международных исследований DECODE и UKPDS [3, 16].

Результаты научного исследования, проводимого в отделе системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова у больных с АГ, нарушенной толерантностью к глюкозе и ожирением, продемонстрировали способность акарбозы позитивно влиять не только на углеводный обмен, но и на липидный обмен, массу тела и уровень АД. Масса тела на фоне терапии акарбозой снизилась на 7%, а целевого уровня АД достигли 73% пациентов [1].

Эффективность применения акарбозы для предотвращения развития СД типа 2 у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) была продемон-

* **Соисследователи:** Аметов А.С., Архипов М.В., Батулин А.К., Волкова Э.Г., Глезер М.Г., Горностаев В.В., Закирова А.Н., Ивлева А.Я., Карпов Р.С., Комиссаренко И.А., Кошельская О.А., Кривокубов Е.Ф., Лазебник Л.Б., Медведева И.В., Мезенцева Н.Г., Недогода С.В., Ратова Л.Г., Соколова Л.А., Спиридопулос Н.А., Фурсов А.Н., Чорбинская С.А., Шестакова М.В.

стрирована в крупных клинических исследованиях. Так, крупное международное исследование STOP-NIDDM продемонстрировало высокую эффективность акарбозы в предотвращении СД типа 2 у больных с НТГ. Относительный риск развития СД типа 2 снизился на 36% у лиц, принимавших акарбозу, по сравнению с группой плацебо [13]. В этом исследовании впервые были получены данные о возможности акарбозы предотвращать развитие сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с нарушениями углеводного обмена. 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%.

Результаты научных работ Отдела системных гипертензий НИИ кардиологии РК НПК МЗ РФ и крупных международных исследований по изучению влияния терапии акарбозой на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и СД типа 2 послужили основанием для проведения Российской многоцентровой программы АПРЕЛЬ. Она была инициирована Отделом системных гипертензий НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова РК НПК МЗ РФ под руководством профессора И.Е. Чазовой. Программа стартовала в ноябре 2003 года и завершилась в июле 2004 года. Она проводилась в Москве и ряде регионов России: Центральном, Северо-Западном, Южном, Поволжье, Уральском, Западной Сибири и республике Башкортостан. В программе принимали участие 17 исследовательских центров из 10 городов России: Москвы, Санкт-Петербурга, Волгограда, Екатеринбурга, Краснодара, Новосибирска, Томска, Тюмени, Уфы, Челябинска. Исследование проводили как кардиологи/терапевты, так и врачи эндокринологи.

Цель программы состояла в сравнительной оценке эффективности ингибитора α -глюкозидазы акарбозы (глюкобай) в дозах 150 мг/сутки и 300 мг/сутки и немедикаментозных мероприятий по изменению образа жизни и стереотипов питания на течение артериальной гипертензии, показатели углеводного и липидного обмена и массу тела у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией.

Дизайн программы представлял собой открытую рандомизированную двойную многоцентровую программу на параллельных группах пациентов с избыточной массой тела, нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией.

После предварительного скрининга пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 3 равные по

численности группы: принимающих акарбозу в дозе 150 мг, 300 мг в сутки и «группу контроля». Все пациенты должны были выполнять немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела. Предшествующая антигипертензивная терапия не могла меняться на протяжении всего исследования (рис. 1).

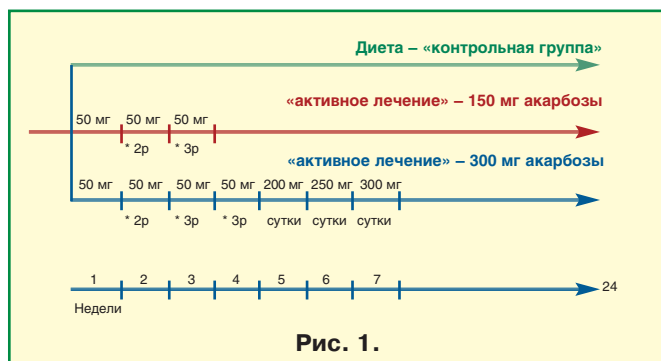
Общая продолжительность участия каждого пациента в исследовании составляла 24 недели. По условиям протокола все пациенты проходили полное обследование до начала и после окончания исследования с проведением осмотра, измерения АД, ЧСС, измерения массы тела, окружности талии, определения глюкозы плазмы натощак и через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы, показателей липидного обмена, уровня мочевого кислоты и трансаминаз. Во время всех визитов врачом проводились беседы с пациентом, оценивался дневник питания и фиксировались любые побочные явления.

Немедикаментозные мероприятия включали в себя гипокалорийную диету со сниженным содержанием углеводов, жиров и повышение физической активности. Гипокалорийная диета с дефицитом в 500–600 Ккал рассчитывалась индивидуально для каждого больного. На первом визите больным выдавались методические рекомендации по изменению образа жизни и питания.

Критерии включения

В программу планировалось включить 408 человек из разных регионов России. Подходящими для исследования считались пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 60 лет включительно, имеющие индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², нарушенную толерантность к глюкозе (согласно определению, глюкоза плазмы натощак <7 ммоль/л, глюкоза плазмы после перорального приема 75 г глюкозы $\geq 7,8$ и < 11,1 ммоль/л), и мягкую АГ (согласно определению, систолическое АД в положении сидя ≥ 140 мм рт.ст. и < 160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД в положении сидя ≥ 90 мм рт.ст. и < 100 мм рт.ст.). Пациенты могли принимать любую гипотензивную терапию. В программу могли быть включены пациенты, не принимающие гипотензивной терапии. В момент рандомизации систолическое АД должно было быть ≥ 130 мм рт.ст., а диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст.

Критериями исключения являлись: непереносимость акарбозы, участие в любом другом исследовании в течение 30 дней перед отбором, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, включающие острый инфаркт миокарда, стенокардия 3–4 ФК, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, клинически значимые изменения ЭКГ, требующие немедленной терапии, заболевания или лекарства, нарушающие кишечную проходимость и/или абсорбцию, а также статины. В программу не включались больные, имеющие сахарный диабет 1 типа или 2 типа, вторичные АГ: реноваскулярная, феохромоцитомы, болезнь Иценко-Кушинга, тиреотоксикоз, хроническая почечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени (превышение уровня трансаминаз в 2 раза и более нормы), беременность и период лактации, онкологические заболевания, использование больным любых медикаментозных препара-



ратов и биологически активных добавок для снижения веса в течение 3 месяцев перед отбором.

Дозировка и способ применения препарата: пациенты, рандомизированные в группу активного лечения (принимающие акарбозу) начинали принимать препарат по 50 мг 1 раз в день до еды (во время ужина) в течение первой недели, со 2-й недели — по 50 мг 2 раза (завтрак и ужин) и с 3-й недели — по 50 мг 3 раза в сутки перед едой до окончания программы. Пациентам, рандомизированным на прием 300 мг акарбозы, доза препарата с 5-й недели постепенно увеличивалась до 300 мг в сутки (100 мг 3 раза в день) и сохранялась до окончания исследования при хорошей переносимости лечения.

Статистическая обработка: в настоящей работе проводилось сравнение групп пациентов (организованных по разным группирующим признакам) с использованием статистических непараметрических критериев, не зависящих от характера распределения — точного метода Фишера и критерия хи-квадрат (параллельно вычислен также традиционно используемый в биомедицинских исследованиях t-критерий Стьюдента для нормально распределенных переменных).

Критериями эффективности являлись: число и процент пациентов, достигших целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.), число и процент лиц, достигших целевого уровня глюкозы натощак и через 2 часа после приема 75 г глюкозы на дозе акарбозы 150 мг; дозе акарбозы 300 мг и в группе «контроля», снижение диастолического АД в положении сидя (в %), снижение систолического АД в положении сидя (в %), динамика показателей липидного спектра, динамика ИМТ и отношения окружность талии/окружность бедер.

Безопасность лечения оценивалась согласно регистрации нежелательных явлений, артериального давления и пульса, ЭКГ в 12 отведениях, результатов физического обследования, показателям гликемии, протеинурии, АСТ и АЛТ.

Результаты исследования

В программу было включено 383 пациента, из которых в анализ вошло 380 человек: 245 женщин (64%) и 135 мужчин (36%), возраст их в среднем составлял $48 \pm 6,8$ лет. В группу контроля вошло 132 человека, в группу приема акарбозы в дозе 150 мг — 132 человека и в группу приема акарбозы в дозе 300 мг — 116 человек.

У всех пациентов согласно критериям включения была избыточная масса тела или ожирение, мягкая или умеренная форма АГ и нарушенная толерантность к глюкозе по пероральному глюкозотолерантному тесту. ИМТ в среднем составлял $33,76 \pm 0,17$ кг/м². В подавляющем большинстве случаев у пациентов определялся абдоминальный тип ожирения, окружность талии (ОТ) в среднем составляла $106,9 \pm 11,3$ см. Давность ожирения в среднем составляла $16 \pm 5,4$ лет. По показателям, отражающим абдоминальный тип ожирения и ИМТ, пациенты контрольной группы и групп активного лечения достоверно не различались (табл. 1).

Длительность АГ в среднем составляла $10,3 \pm 7,34$ лет. Антигипертензивную терапию принимали 52% пациентов, 22% из них в виде монотерапии, 57% —

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов при первом осмотре

	Диета n = 132	A-150 n = 132	A-300 n = 116
ИМТ, кг/м ²	32,0 $\pm$ 4,3	33,0 $\pm$ 5,2	33,0 $\pm$ 5,4
ОТ/ОБ	0,94 $\pm$ 0,12	0,93 $\pm$ 0,09	0,95 $\pm$ 0,1
САД, мм рт.ст.	144,2 $\pm$ 11,5	147,0 $\pm$ 12,2*	147,0 $\pm$ 10,8*
ДАД, мм рт.ст.	89,0 $\pm$ 7,3	90,0 $\pm$ 8,2	92,0 $\pm$ 7,4
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,1 $\pm$ 0,7	6,0 $\pm$ 0,8	6,1 $\pm$ 0,8
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	8,7 $\pm$ 0,9	8,9 $\pm$ 0,9	9,0 $\pm$ 1

* $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля

двумя препаратами, 19% — тремя и 2% — четырьмя и более. 80% пациентов принимали бета-адреноблокаторы, 45% — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, 25% — диуретики, 16% — блокаторы кальциевых каналов, 1% — агонисты имидазолиновых рецепторов и 5,7% — адельфан. Пациенты продолжали принимать исходную антигипертензивную терапию в неизменном виде на протяжении всего исследования, что являлось обязательным условием протокола исследования. Уровень систолического АД (САД) в группах активного лечения был достоверно выше, чем в группе контроля (табл. 1).

У 83% пациентов была отягощена наследственность по АГ, у 75% — по ожирению и у 31% — по сахарному диабету типа 2. Табакокурение отмечено у 22% пациентов, у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин.

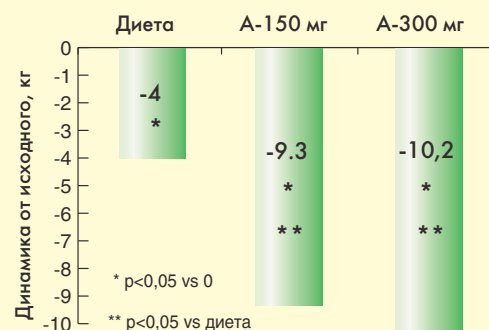


Рис. 2. Динамика массы тела на фоне терапии

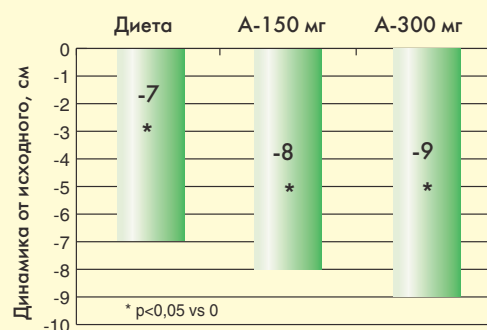


Рис. 3. Динамика длины окружности талии на фоне терапии

Таблица 2

Достижение целевых уровней глюкозы

Достижение целевых уровней глюкозы плазмы	Диета	A - 150	A - 300
Натощак	9 (6,8%)	65 (49,7%)	63 (54,2%)
Постприандиальный	29 (22%)	97 (73,5%)	79 (65,5%)

В результате проводимого лечения достоверно снизилась масса тела и показатели абдоминального ожирения во всех трех группах пациентов, при этом в группах активного лечения эти показатели уменьшились достоверно больше, чем в контрольной группе (рис. 2, 3). Масса тела у лиц, принимавших акарбозу как 150 мг, так и 300 мг в сутки, снизилась в 2 раза больше по сравнению с лицами контрольной группы, к которым применялись только немедикаментозные мероприятия ($\Delta = -9,3 \pm 1,5$ кг, $p < 0,05$, $\Delta = -10,2 \pm 1,3$ кг, $p < 0,05$ и $\Delta = -4 \pm 1,07$ кг, $p < 0,05$ соответственно).

На фоне терапии акарбозой в дозах 150 мг и 300 мг в сутки достоверно снизился уровень глюкозы в крови натощак ($\Delta = -0,2 \pm 0,01$ ммоль/л, $\Delta = -0,6 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,5$ соответственно) и более выражено через 2 часа после нагрузки глюкозой ($\Delta = -1,7 \pm 0,6$ ммоль/л, $p < 0,05$ и $\Delta = -1,8 \pm 0,4$ ммоль/л, $p < 0,05$ соответственно). Существенной разницы между этими группами не отмечалось (рис. 4), как и между ними и группой контроля ($\Delta = -0,6 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,5$ и $\Delta = -2,0 \pm 1,3$ ммоль/л, $p < 0,05$ соответственно).

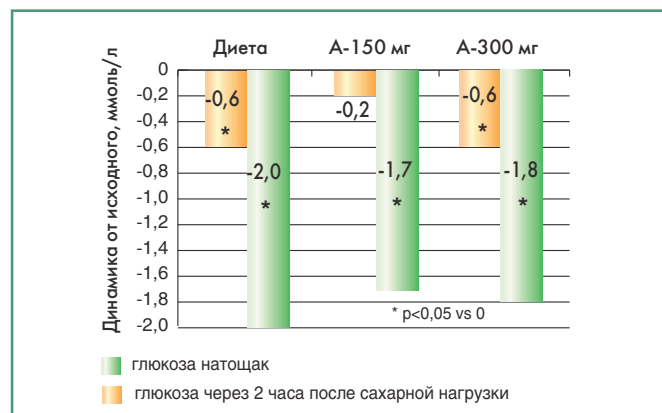


Рис. 4. Динамика глюкозы плазмы на фоне терапии

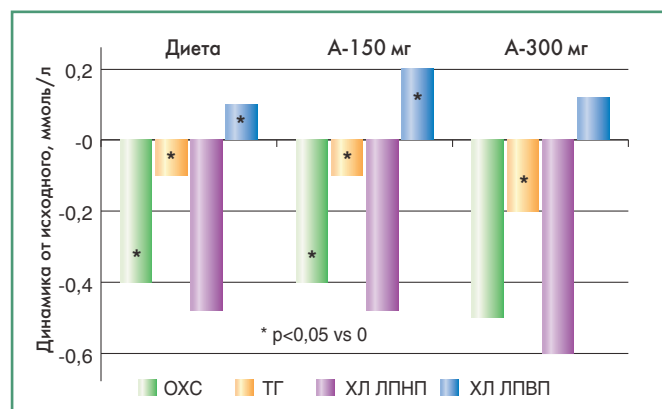


Рис. 5. Динамика липидов на фоне терапии

Таблица 3

Достижение целевых значений АД

Достижение целевых уровней глюкозы плазмы	Диета		A - 150		A - 300	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
Число больных	59	75	110	117	93	100
% от подгруппы	44	57	83	89	80	81

Уровень общего ХС снизился достоверно и равнозначно во всех исследуемых группах (группа акарбозы 150 мг — $\Delta = -0,4 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,05$, группа акарбозы 300 мг — $\Delta = -0,5 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,05$ и группа контроля — $\Delta = -0,4 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,05$) (рис. 5).

Значимое снижение уровня триглицеридов было отмечено во всех трех исследуемых группах (рис. 5), а холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) лишь в группе лиц, принимавших 300 мг акарбозы в сутки ($\Delta = -0,5 \pm 0,01$ ммоль/л, $p < 0,05$, $\Delta = -0,5 \pm 0,02$ ммоль/л, $p < 0,05$ соответственно), в отличие от принимавших 150 мг акарбозы и группы контроля.

Достоверное повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) отмечалось только в группе пациентов, принимавших 150 мг акарбозы в сутки ($\Delta = -0,2 \pm 0,01$ ммоль/л, $p < 0,05$).

В группах пациентов, принимавших акарбозу 150 мг и 300 мг в сутки, уровень САД и ДАД снизился достоверно ниже по сравнению с группой контроля: САД ($\Delta = -14,2 \pm 1,6$ мм рт. ст., $p < 0,05$, $\Delta = -12,3 \pm 0,6$ мм рт. ст., $p < 0,05$, $\Delta = -7,3 \pm 1,1$ мм рт. ст., $p < 0,05$ соответственно, достоверность разницы между группами — $p < 0,05$), ДАД ($\Delta = -8,4 \pm 0,3$ мм рт. ст., $p < 0,05$ и $\Delta = -7,8 \pm 0,5$ мм рт. ст., $p < 0,05$, $\Delta = -6,0 \pm 1,3$ мм рт. ст. соответственно, достоверность разницы между группами — $p < 0,05$) (рис. 6).

Целевого уровня глюкозы натощак и после нагрузки — критерий эффективности — достигло подавляющее большинство пациентов, принимающих акарбозу, в отличие от группы контроля (табл. 2). Причем число пациентов, достигших целевых уровней глюкозы плазмы, было практически равным в обеих группах больных, как принимающих 150 мг, так и 300 мг акарбозы.

Анализ эффективности влияния акарбозы на артериальное давление показал, что более 80% пациентов в каждой из групп, принимающих акарбозу, достигли целевого уровня САД и ДАД, в отличие от группы контроля, в которой значительно меньшее число пациентов достигли целевого уровня АД (табл. 3).

Нежелательные явления, связанные с приемом акарбозы, в виде метеоризма, диареи и боли в области живота отмечались у 53 пациентов, у одного из них — кожная сыпь в виде крапивницы (табл. 4). Появление нежелательных явлений послужило основанием для снижения дозы акарбозы с 300 мг до 150 мг в сутки только у 9 пациентов (7,8%). По причине метеоризма досрочно вышли из программы 14 человек (5,6%). Из них 5 человек принимали 150 мг акарбозы и 9 человек — 300 мг. Из контрольной группы досрочно выбыли из программы по разным причинам, в том числе и с нежеланием соблюдать диету, 7 человек (5,3%). К окончанию программы СД типа 2 был диагностирован у 2

человек, получавших 150 мг акарбозы, у 2, получавших 300 мг, и у 2 из группы контроля.

Обсуждение

МС представляет собой чрезвычайно актуальную проблему, которой уделяют внимание большинство современных ученых кардиологов и эндокринологов. Повышенный интерес к этой проблеме обусловлен высоким риском развития СД типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории больных. Одним из важных вопросов изучения МС является поиск эффективных и безопасных методов его лечения и профилактики осложнений. Определяя медикаментозную тактику лечения ожирения необходимо помнить о высокой степени сердечно-сосудистого риска у больных МС и учитывать влияние на него лекарственных средств.

Иногда МС протекает с преобладанием нарушения либо углеводного, либо липидного обмена, но чаще всего бывает их сочетание.

В случае преобладания изменений углеводного обмена, заключающихся в нарушении толерантности к углеводам, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД или атеросклероза, показано присоединение препаратов, влияющих на чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен периферического действия. При этом препарат должен быть не только эффективным, но и максимально безопасным. Этими соображениями мы руководствовались при выборе акарбозы для лечения больных с НТГ, артериальной гипертонией (АГ) и абдоминальным ожирением в программе АПРЕЛЬ.

Безопасность акарбозы определяется отсутствием системного действия. Известно, что она обладает только периферическим действием. Механизм действия акарбозы — обратимая блокада альфа-глюкозидазы, ключевого фермента расщепления поли- и олигосахаридов, благодаря чему снижается возможность образования глюкозы в кишечнике и ее всасывание. Вследствие этого предотвращается чрезмерный подъем постпрандиальной гликемии без стимуляции секреции инсулина [11]. Последнее делает акарбозу безопасным препаратом, т.к. при ее использовании отсутствует опасность развития гипогликемических состояний.

В программе АПРЕЛЬ принимали участие пациенты, у которых присутствовали основные симптомы, определяющие понятие метаболический синдром: абдоминальное ожирение, НТГ, АГ, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия. Терапия акарбозой (Глюкобасм) привела к снижению массы тела, выраженности абдоминального ожирения, снижению постпрандиального уровня глюкозы и ее уровня натощак, улучшением показателей липидного обмена, что сопровождалось достоверным снижением как систолического, так и диастолического АД. Снижение массы тела и АД у лиц, принимавших акарбозу, было значительно большим (почти в 2 раза), чем у лиц контрольной группы. Кроме того, положительная динамика показателей липидного обмена — ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ — была достоверно лучше на фоне приема акарбозы по сравнению с только диетичес-

Таблица 4

Сравнительная характеристика групп пациентов при первом осмотре

Нежелательное явление	Диета	A-150	A-300
Метеоризм	0	20 (5,2%)	22 (5,8%)
Диарея	0	6 (1,5%)	11 (2,9%)
Боль в животе	0	5 (1,3%)	5 (1,3%)
Аллергическая сыпь	0	1 (0,3%)	0
Изжога	0	1 (0,3%)	0
Переход в сахарный диабет 2	2 (0,5%)	2 (0,5%)	2 (0,5%)
ИБС (госпитализация)	2 (0,5%)	0	0
Мерцание предсердий	2 (0,5%)	0	0
Гипертонический криз	1 (0,3%)	0	0
Обострение хр. бронхита	1 (0,3%)	0	0
ОРВИ	2 (0,5%)	0	0
Фиброзно-кистозная мастопатия	0	1 (0,5%)	0
Пояснично-крестцовый радикулит	0	1 (0,5%)	0

кими мероприятиями. Существенной разницы в динамике всех изучаемых показателей между группами лиц, получавших акарбозу 150 мг и 300 мг, не отмечалось.

При этом не отмечалось достоверной разницы в динамике средних показателей глюкозы плазмы между всеми группами, что вероятно связано с непродолжительным сроком наблюдения за пациентами. Однако, целевых значений как уровня глюкозы натощак, так и через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста, достигло подавляющее большинство пациентов, принимающих акарбозу, в отличие от группы контроля.

В группах пациентов, принимавших акарбозу, отмечалось более значимое улучшение показателей липидного обмена в виде достоверного повышения ХС ЛПВП, снижения ХС ЛПНП и ТГ в сравнении с контрольной группой. Возможно, эти позитивные эффекты обусловлены не только уменьшением абдоминального ожирения, но и в значительной степени снижением уровня глюкозы натощак и после пероральной нагрузки глюкозой. Известно, что между показателями углеводного и липидного метаболизма существует тес-

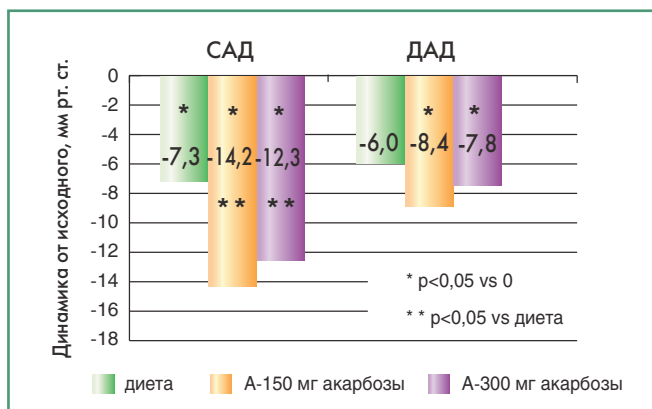


Рис. 6. Динамика САД и ДАД на фоне терапии

ная взаимосвязь. У пациентов с ИР была выявлена прямая корреляция между уровнем глюкозы в крови и ТГ [2]. Повышенное содержание глюкозы в крови в сочетании с усиленным высвобождением свободных жирных кислот из висцеральной жировой ткани у больных с абдоминальным ожирением дает дополнительное количество субстрата для образования в печени ТГ.

Гипергликемия, особенно постпрандиальная, является важным фактором в развитии не только дислипидемии, но и атеросклероза при МС [9]. Повышенное содержание глюкозы в крови приводит к образованию модифицированных гликозилированных липопротеидов [15], которые обладают замедленной способностью удаляться из кровотока, в результате чего они быстрее и легче захватываются макрофагами с образованием пенистых клеток, что является ключевым моментом в патогенезе атеросклероза [10]. Результаты STOP-NIDDM, продемонстрировавшие значительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений подчеркивают важное значение постпрандиальной гипергликемии в развитии атеросклероза и его последствий.

Снижению уровня АД на фоне терапии акарбозой вероятно способствовало как уменьшение абдоминального ожирения, так и улучшение углеводного обмена и повышение чувствительности тканей к инсулину, повлекшие за собой снижение повышенной активности симпатической нервной системы и нормализации эндотелиальной функции.

Таким образом, результаты Российского исследования АПРЕЛЬ продемонстрировали, что акарбоза (Глюкобай®) позитивно воздействует на основные факторы сердечно-сосудистого риска — избыточную массу тела, постпрандиальную гипергликемию, дислипидемию и АГ. Снижение массы тела, уровня постпрандиальной гликемии, улучшение показателей липидного обмена и АД на фоне терапии акарбозой суммарно снижает степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений, что ранее доказано результатами исследования STOP-NIDDM [6].

Акарбоза обладает уникальным механизмом периферического действия, т.е. способностью препятствовать всасыванию углеводов на уровне тонкого кишечника [13]. Периферическое действие акарбозы и от-

сутствие системного действия определяет ее безопасность для больных МС, т.е. больных с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска.

Выводы:

1. Эффективность доз акарбозы 150 и 300 мг в сутки в отношении показателей углеводного, липидного обмена и уровня АД существенно не различалась. По числу нежелательных явлений в виде диспептических расстройств также не отмечалось значительной разницы в группах лиц, принимавших 150 и 300 мг акарбозы в сутки.
2. Целевого уровня глюкозы натощак достигли 50% лиц, принимающих 150 мг акарбозы в сутки, 54% — 300 мг акарбозы и 7% — немедикаментозные мероприятия. Целевого постпрандиального уровня глюкозы достигли 74% пациентов, применяющих 150 мг акарбозы, 66% — 300 мг акарбозы и только 22% — соблюдающих немедикаментозные мероприятия.
3. На фоне терапии акарбозой достоверно снизилась масса тела в равной мере как у больных, принимающих 150 мг, так и 300 мг препарата в сутки, но более чем в 2 раза по сравнению с группой контроля. Снижение массы тела сопровождалось достоверным снижением выраженности абдоминального ожирения во всех трех группах пациентов.
4. Через 24 недели терапии во всех трех группах пациентов достоверно снизился уровень общего ХС и ТГ. На фоне терапии акарбозой в дозе 150 мг в сутки достоверно повысился уровень ХС ЛПВП. В группе лиц, принимавших акарбозу в дозе 300 мг в сутки, достоверно снизился уровень ХС ЛПНП.
5. К окончанию программы во всех группах больных достоверно снизилось САД, однако у больных, принимавших акарбозу в дозах 150 и 300 мг, это снижение было в 2 раза больше, чем в группе контроля. ДАД достоверно снизилось только у больных, получавших акарбозу. Целевых уровней САД и ДАД достигли почти в 2 раза больше пациентов, получавших акарбозу, по сравнению с группой контроля.
6. Нежелательные явления, связанные с приемом акарбозы (метеоризм, диарея и боли в области живота), отмечались у 53 пациентов (21%), но только у 9 пациентов это явилось основанием для снижения дозы акарбозы до 150 мг в сутки. По причине метеоризма досрочно вышли из программы 14 человек (5,6%). В контрольной группе досрочно выбыли из программы по разным причинам, в том числе и с нежеланием соблюдать диету, 7 человек (5,3%).

Литература

1. Мычка В.Б., Богиева Р.М., Мамырбаева К.М., Чазова И.Е. Терапия акарбозой как профилактика множественных сердечно-сосудистых факторов риска метаболического синдрома. Артериальная гипертензия 2003;9(2).
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром.
3. DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European Studies. Diabetologia. 1999;42:654-674.
4. Dowse G.K., Zimmet P.Z., Gareebo H. et al. Abdominal obesity and physical inactivity as risk factors for NIDDM and impaired glucose tolerance in Indian, Creole, and Chinese Mauritians. Diabetes Care 1991; 14:271-82.
5. Everhart J.E., Pettitt D.J., Benneth P.H. et al. Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. Diabetes 1992; 41:235-240.
6. Chiasson J. et al. The STOP-NIDDM trial. An international study on efficacy of an α -glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with IGT. Diabetes Care, 1998, 21, 1720-1725.
7. Howard B. V. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. J Lipid Res 1987; 28: 613-628.
8. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. Circulation. 1979; 59:8-13.
9. Malaguarnera Y., Giugno I., Ruello P. et al. Acarbose is an effective adjunct to dietary therapy in the treatment of hypertriglyceridemia. Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 605-9.
10. Mamo J., Szeto L., Steiner G. Glycation of very low density lipoprotein from rat plasma impairs its catabolism. Diabetologia 1990; 33:339.
11. McKay S.V. et al. Acarbose decreases glucose entry rate and increase glucose oxidation, a U13C-glucose study. Diabetes 1999; 48, suppl V, A 110.
12. Mikhail N., Golub M., Tuck M. Obesity and hypertension. Prog Cardiovasc Dis 1999; 42 (1): 39-58.
13. Rosak C. et al. The effect of the timing and the administration of acarbose on postprandial hyperglycaemia. Diab Med 1995; 12: 979-84.
14. Stamler J. Epidemic obesity in the United States. Arch Intern Med 1998; 150: 1040-1044.
15. Steiner G. Altering triglyceride concentration changes insulin-glucose relationships in hypertriglyceridemic patients. Double-blind study with gemfibrozil with implications for atherosclerosis. Diabetes Care 1991; 14:1077-1081.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998;317:703-713.