

Влияние акарбозы на сосудистую жесткость у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом

С.В. Недогода, В.А. Цома, И.Н. Барыкина, Г.В. Мазина, У.А. Брель, Т.А. Чаляби, В.Б. Мычка¹, И.Е. Чазова¹

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград; ¹НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрава. Москва, Россия

Acarbose effects on vascular stiffness in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

S.V. Nedogoda, V.A. Tsoma, I.N. Barykina, G.V. Mazina, U.A. Brel, T.A. Chalyabi, V.B. Mychka¹, I.E. Chazova¹

Volgograd State Medical University. Volgograd; ¹ A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Оценить возможность коррекции скорости распространения пульсовой волны (СПВ) при лечении акарбозой больных с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Проведено открытое, клиническое исследование, в которое включены 45 пациентов (18 мужчин и 27 женщин) в возрасте 18–60 лет включительно с индексом массы тела (ИМТ) > 25 кг/м², НТГ и повышением артериального давления (АД). Пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 3 группы: группы активного лечения акарбозой по схеме в максимальной дозе 150 мг/сут. и в максимальной дозе 300 мг/сут. и группа неизменной предшествующей терапии. В каждой группе использовались немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни и снижению МТ — диета, повышение физической активности. Указанное лечение проводилось на протяжении 24 недель. У больных изучались динамика АД, показателей углеводного и липидного обменов, а также СПВ по сосудам различного калибра по протоколу исследования Complior с помощью прибора Colson.

Результаты. Терапия акарбозой не только улучшает показатели углеводного и липидного обменов, но и нормализует эластические свойства артерий у больных АГ с НТГ и избыточной МТ.

Заключение. У больных АГ в сочетании с НТГ и избыточной МТ назначение акарбозы в дозе 150–300 мг/сут. в дополнение к немедикаментозным методам коррекции приводит к нормализации показателя СПВ, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на эластичность сосудов крупного калибра.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нарушенная толерантность к глюкозе, избыточная масса тела, сосудистая жесткость, скорость распространения пульсовой волны, акарбоза.

Aim. To assess perspectives of pulse wave velocity (PWV) correction during acarbose treatment in patients with impaired glucose tolerance (IGT) and arterial hypertension (AH).

Material and methods. An open clinical trial included 45 patients (18 males and 27 females) aged 18–60 years, with body mass index (BMI) > 25 kg/m², IGT, and elevated blood pressure (BP). After envelope method randomization, all patients were divided into three groups: active acarbose treatment groups (maximal dose 150 mg/d or 300 mg/d) and previous therapy group. In all groups, non-pharmaceutical lifestyle modification and weight control measures were performed (diet, increased physical activity). Treatment phase lasted for 24 weeks. Dynamics of BP, carbohydrate and lipid metabolism, PWV for vessels of various diameters, by Complior protocol and with Colson device, were registered.

Results. Acarbose treatment resulted not only in carbohydrate and lipid metabolism improvement, but also in artery elasticity improvement among overweight patients with IGT.

Conclusion. In patients with IGT and excess body weight, acarbose in doses of 150–300 mg/d, added to non-pharmaceutical intervention, was associated with PWV normalization, and could be regarded as a sign of beneficial acarbose influence on large vessel elasticity.

Key Words: Arterial hypertension, impaired glucose tolerance, overweight, vascular stiffness, pulse wave velocity, acarbose.

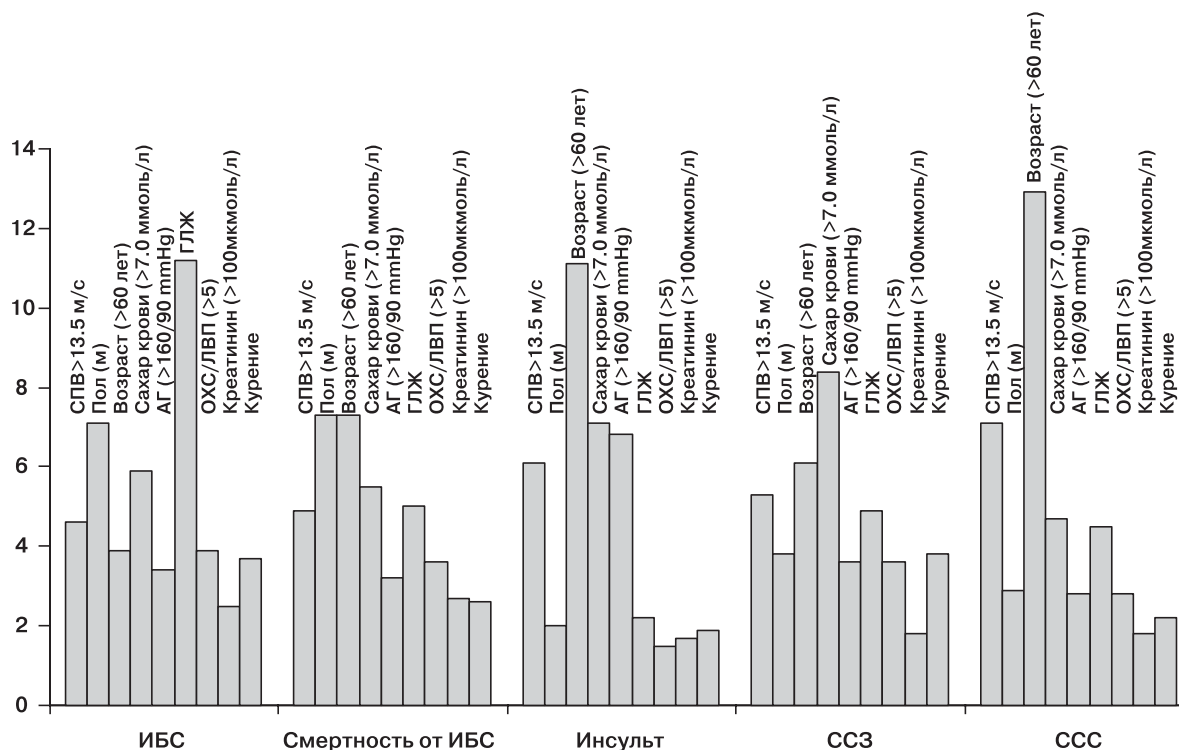
Артериальная гипертония (АГ) является одним из основных факторов риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. от инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ). В последнее время в центре внимания оказалась группа пациентов, у которых повышение артериального давления (АД) сочетается с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) [3,6]. В исследовании АПРЕЛЬ (Российская программа по изучению эффективности применения Акарбозы у Пациентов с наРушенной толЕрантностью к глюкозе и артериАльной гипертонией) было показано, что назначение акарбозы в дозе 150 и 300 мг/сут. оказывает благоприятное влияние на величину индекса массы тела (ИМТ), показатели углеводного и липидного обменов, а также вызывает снижение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) [9,11].

Во многих экспериментальных и клинических исследованиях доказано не только гиполипемическое, но и антиатерогенное действие акарбозы [7,10]. При лечении 1122 больных с НТГ акарбозой в дозе 300 мг/сут. на протяжении 3 лет было обнаружено, что прирост толщины интимы и меди сонных артерий у больных, по-

лучавших акарбозу, был на 50% меньше, чем в группе плацебо [4].

Таким образом, акарбоза способна опосредованно, прежде всего за счет нормализации МТ и уменьшения ИР, снижать АД и оказывать антиатеросклеротическое действие. В этой связи вполне логичной представляется попытка оценить влияние акарбозы на сосудистую жесткость.

Известно, что нарушение механических свойств артерий не только усугубляет функциональные — изменение активности эндотелина и оксида азота, и органические — гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, но является важным и самостоятельным ФР (рисунок 1) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1,2,8]. В настоящее время для оценки эластических свойств магистральных артерий используются такие показатели как растяжимость, жесткость, податливость, эластичность и скорость распространения пульсовой волны (СПВ). При этом установлено, что повышение жесткости и увеличение СПВ обнаруживают уже на начальном этапе сердечно-сосудистого континуума. В настоящее время достоверно известно, что СПВ прямо коррелирует с уровнем



Примечание: ОХС/ЛВП — общий холестерин/липопротеиды высокой плотности.

Рис 1. Вероятность попадания в группу высокого риска ССО при АГ в зависимости от наличия сопутствующих ФР.

смертности от любых причин, в т.ч. и от ССЗ [8], поэтому коррекция ее нарушений может рассматриваться как важная «суррогатная» конечная точка при лечении АГ и атеросклероза.

В этой связи целью настоящего исследования стала оценка возможности коррекции СПВ при лечении акарбозой (Глюкобай®, БАЙЕР АГ, Германия) больных АГ с НТГ.

Материал и методы

В открытое, клиническое исследование были включены 45 пациентов (18 мужчин и 27 женщин) в возрасте 18-60 лет включительно с ИМТ > 25 кг/м². НТГ определяли при ее уровне в плазме крови натощак < 7 ммоль/л и через 2 часа после перорального приема 75 мг глюкозы ≥ 7,8 и < 11,1 ммоль/л. САД согласно критериям включения должно было быть в положении сидя ≥ 140 мм рт.ст. и < 160 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. и < 100 мм рт.ст. В исследование допускалось включение пациентов, не принимавших антигипертензивные препараты. В то же время в ходе исследования антигипертензивная терапия у лиц, получавших ее, не менялась. Дизайн исследования представлен на рисунке 2. Пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 3 группы:

- «А-150» — группа активного лечения (диета+ акарбоза по схеме в максимальной дозе 150 мг/сут). (n=15);
- «А-300» — группа активного лечения (диета+ акарбоза по схеме в максимальной дозе 300 мг/сут.) (n=15);
- «К» — группа контроля (диета+неизменная предшествующая терапия) (n=15).

В каждой группе проводили немедикаментозные мероприятия по изменению образа жизни и снижению МТ — гипокалорийная диета с дефицитом в 500-600 ккал, рассчитываемая индивидуально для каждого больного + повышение физической активности.

По исходным демографическим и антропометрическим характеристикам сравниваемые группы пациентов не различались между собой (таблица 1).

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), измерение СПВ, лабораторное обследование.

СМАД выполняли на аппарате «SpaceLabs 90207» (США). В дневные часы (7:00–23:00) измерения производили каждые 15 мин., в ночные часы (23:00–7:00) — каждые 30 мин.

Определение СПВ осуществлялось с помощью компьютеризированного устройства Colson (протокол исследования и оборудованные аналогичные таковым в исследовании Complior), который автоматически рассчитывал СПВ. Принцип действия этого прибора заключается в следующем: прибор регистрирует и анализирует форму пульсовой волны (ПВ) в сонной и бедренной артериях, а затем время задержки ПВ между сонной и лучевой артериями. При этом с учетом влияния дыхательного цикла на СПВ исследование производится за 10 сердечных циклов, с последующим расчетом среднего значения времени задержки. Расстояние (D), пройденное ПВ измеряется по поверхности тела между точками регистрации: каротидно-фemorальная (КФ) СПВ — от яремной вырезки грудины до пульсации бедренной артерии в паховой области, и каротидно-радиальная (КР) СПВ — от яремной вырезки грудины до пульсации лучевой артерии в области шиловидного отростка. Время (t), за которое ПВ проходит эти расстояния, определяется этим прибором автоматически. СПВ оценивается как отношение D/t. Этот метод позволяет получать достоверные и воспроизводимые результаты и может использоваться в общей клинической практике для оценки индивидуального риска ССО у больных.

При статистической обработке результатов исследования использовали пакет статистических программ BMDP. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — стандартная ошибка. Для определения достоверности изменений до и после лечения применяли парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$. Сравнение межгрупповой эффективности различных методов лечения проводилось с использованием теста Даннетта (Dunnnett's test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ($\alpha = 5\%$).

Результаты

Через 24 недели на фоне соблюдения рекомендаций по диете и здоровому образу жизни, согласно данным СМАД, достоверное снижение среднесуточного САД и ДАД отсутствовало (таблица 2).

При лечении акарбозой в дозе 150 мг/сут. по данным СМАД (таблица 2) наблюдалось выраженное снижение среднесуточного САД и ДАД на 13,1% и 18,3% соответственно ($p < 0,05$), а при назначении 300 мг/сут. на 8,0% и 10,4% ($p < 0,05$).

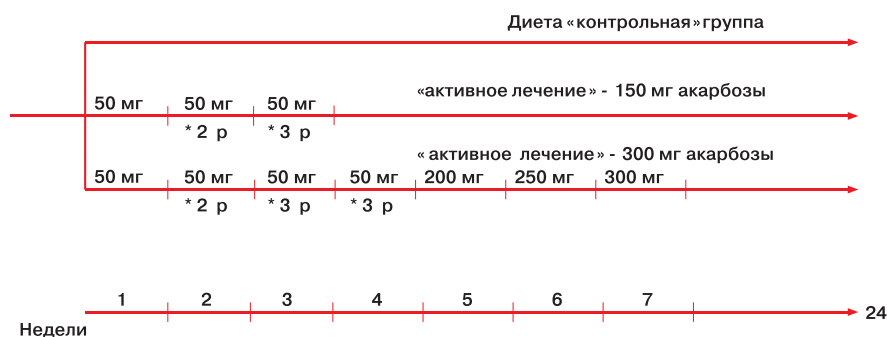


Рис. 2 Дизайн исследования.

Таблица 1

	Диета n = 15	A-150 n = 15	A-300 n = 15
ИМТ (кг/м ²)	31,1±3,9	33,6±4,1	30,9±4,2
ОТ/ОБ	0,89±0,11	0,91±0,11	0,92±0,11
САД (мм рт.ст.)	138,9±12,7	142,1±11,3*	142,3±11,9*
ДАД (мм рт.ст.)	92,6±8,1	93,6±8,6	91,1±7,9
Глюкоза натощак (ммоль/л)	6,2±0,7	6,2±0,8	6,3±0,8
Глюкоза постпрандиальная (ммоль/л)	8,9±0,9	9,1±0,9	9,2±0,9

Примечание: p<0,05 по сравнению с «К» группой; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер.

При этом достоверных изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) ни в одной из групп отмечено не было. Снижение АД наблюдалось на фоне уменьшения веса пациентов в группе «К» на 3,8 кг (p<0,05), в «А-150» – на 9,1 кг (p<0,05) и «А-300» группе – на 9,9 кг (p<0,05) от исходного.

Известно, что СПВ отражает состояние эластичности артерий, поскольку она в значительной степени зависит не только от отношения толщины стенки к их радиусу, но и от растяжимости сосудов [1]. В настоящем исследовании было выявлено, что выполнение комплекса немедикаментозных рекомендаций (таблица 3) сопровождается выраженным снижением КФ и КР СПВ на 8,5% и 5,7% соответственно, (p<0,05). При лечении акарбозой в дозе 150 мг/сут. наблюдалось снижение КФ и КР СПВ на 15,3% и 7,6% соответственно (p<0,05), а при назначении 300 мг/сут. на 15,5% и 9,2% соответственно (p<0,05). При межгрупповом анализе выявлено большее на 6,8% и 7% снижение КФ СПВ при назначении 150 и 300 мг/сут. акарбозы, соответственно, на фоне немедика-

ментозной терапии по сравнению только с проведением немедикаментозного лечения (достоверно по тесту Даннетта при α≥5%).

Крупномасштабные эпидемиологические исследования: Фремингемское и MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) у больных АГ подтвердили, что первичная АГ часто сочетается с нарушениями липидного и углеводного обменов, которые приводят к экспоненциальному росту риска развития ССО. На фоне диеты и терапии акарбозой 150 и 300 мг/сут. было отмечено достоверное снижение содержания глюкозы в крови натощак на 12,5%, 13,6% и 13,8% (p<0,05) соответственно. Обращает на себя внимание, что соблюдение рекомендаций по диете и здоровому образу жизни привело к значительному уменьшению концентрации ОХС и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) крови на 13,6% и 19,7% соответственно (p<0,05). На фоне приема акарбозы 150 и 300 мг/сут. данные показатели снизились на 9,8%, 16,9% (p<0,05) и 7,6%, 11,5% (p<0,05) соответственно; при этом наблюдалось максимальное снижение уровня триглицеридов

Таблица 2

Динамика показателей СМАД при лечении акарбозой

Показатель	Диета (исходно/ 24 недели терапии)	Акарбоза 150 мг/сут. (исходно/24 недели терапии)	Акарбоза 300 мг/сут. (исходно/24 недели терапии)
САДсут., мм рт.ст.	152,0±6,4/ 140,5±10,6	153,0±4,8/ 132,0±10,4*	145,7±4,9/ 134,0±5,3*
ДАДсут., мм рт.ст.	92,5±3,5/ 89,5±7,7	97,0±7,7/ 79,3±10,5*	93,0±3,6/ 83,3±3,2*

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с исходными значениями.

Таблица 3

Изменение СПВ в процессе лечения акарбозой

Показатель	Диета (исходно/ 24 недели терапии)	Акарбоза 150 мг/сут. (исходно/ 24 недели терапии)	Акарбоза 300 мг/сут. (исходно/ 24 недели терапии)
СПВ КФ, м/с	11,7±1,6/ 10,7±1,3*	12,4±2,9/ 10,5±2,1*	10,3±2,4/ 8,7±2,1*
СПВ КР, м/с	10,5±2,2/ 9,9±1,8*	9, 2±2,3/ 8,5±2,2*	9,8±2,1/ 8,9±1,9*

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с исходными значениями.

(ТГ) и повышение ЛВП при приеме акарбозы 150 мг/сут. — на 23,9% и 46,3% соответственно ($p < 0,05$) (таблица 4).

Обсуждение

Опубликованные результаты Российской программы АПРЕЛЬ [11] убедительно продемонстрировали, что акарбоза оказывает положительное влияние на такие факторы сердечно-сосудистого риска как избыточную МТ, постпрандиальную гипергликемию, повышение АД, нарушения липидного спектра крови.

Полученные результаты с использованием СМАД подтвердили, что назначение акарбозы на фоне антигипертензивной терапии оказывает дополнительный антигипертензивный эффект. При этом оба режима назначения акарбозы (150 и 300 мг/сут.) снижали САД и ДАД в достоверно большей степени, чем только немедикаментозные методы лечения. 24-недельная терапия акарбозой также оказала благоприятное влияние на липидный спектр крови и гликемию натощак. Межгрупповой анализ (тест Даннетта) выявил достоверность различий между группами пациентов на немедикаментозной терапии и принимавших акарбозу в дозе 150 и 300 мг/сут.

С позиций снижения риска ССО возможность улучшения эластических свойств сосудов среднего и крупного калибра при лечении акарбозой представляется весьма значимой. В настоящее время СПВ рассматривается как независимый предиктор риска ССО и развития микроальбуминурии [1]. Поэтому нормализация этого показателя, достигнутая у больных с НТГ и повышением АД, имеет большое практическое значение.

Несколько неожиданным, но принципиально важным, стало выраженное улучшение эластичности сосудов при немедикаментозной коррекции, причем, необходимо отметить, что

в этой группе антигипертензивный эффект лечения был наименьшим. По-видимому, такая динамика СПВ обусловлена тем, что этот показатель имеет тесную взаимосвязь с уровнем пульсового АД [1]. В группе «К» пациентов отмечено его максимальное снижение по сравнению с исходным уровнем на 8,5 ммрт.ст. vs 3,3 ммрт.ст. в «А-150» группе и 2 ммрт.ст. во «А-300» группе ($p < 0,05$). Однако максимальное снижение КФ и КР СПВ было достигнуто все же при лечении акарбозой, что обусловлено ее выраженным влиянием на показатели липидного и углеводного обменов. Обращает на себя внимание тот факт, что прием акарбозы в дозе 300 мг/сут. привел к практически полной нормализации показателей КФ и КР СПВ.

Улучшение эластичности сосудов крупного и среднего калибров при лечении акарбозой можно объяснить не только ее благоприятным влиянием на липидный спектр крови, но и позитивным действием на дисфункцию эндотелия [6], в частности через подавление активности протеинкиназы C [5] за счет уменьшения ИР.

В настоящем исследовании, как и в исследовании, АПРЕЛЬ [11] по влиянию на многие показатели — ОХС, ЛНП, ЛВП, ТГ, АД, прием акарбозы 150 мг/сут. был сопоставим и даже несколько превосходил по своей эффективности с приемом 300 мг/сут. Одним из возможных объяснений этого факта можно предположить отсутствие дозозависимого эффекта препарата у исследуемого контингента пациентов. Для окончательного ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, настоящее исследование показало, что 24-недельная терапия акарбозой на фоне немедикаментозного лечения сопровождается не только улучшением антропометрических параметров, снижением АД и улучшени-

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей при лечении акарбозой

Показатель	Диета (исходно/24 недели терапии)	Акарбоза 150 мг/сут. (исходно/24 недели терапии)	Акарбоза 300 мг/сут. (исходно/24 недели терапии)
ОХС, ммоль/л	6,5±1,2/ 5,6±0,8*	5,6±1,3/ 5,1±0,6*	6,2±1,6/ 5,7±1,1*
ТГ, ммоль/л	2,2±0,8/ 1,9±0,6*	2,4±1,6/ 1,8±1,3*	2,3±0,5/ 1,9±0,5*
ХС ЛНП, ммоль/л	4,5±0,9/ 3,6±0,8*	3,7±1,0/ 3,1±0,7*	4,2±1,4/ 3,7±0,9*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,07±0,1/ 1,08±0,2*	0,8±0,2/ 1,2±0,32*	0,9±0,3/ 1,2±0,3*
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,7±0,6/ 5,8±0,4*	6,5±0,6/ 5,6±0,3*	6,8±0,7/ 5,9±0,6*

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями.

ем липидного спектра крови, но и практически полным восстановлением эластичности сосудов крупного и среднего калибров.

Выводы

Назначение акарбозы в дозе 150 и 300 мг/сут. на фоне немедикаментозной терапии через 24

недели нормализует СПВ.

Восстановление нормальных эластических свойств сосудов происходит на фоне снижения АД и улучшения показателей липидного обмена при лечении акарбозой в дозе 150 и 300 мг/сут. на фоне немедикаментозной терапии.

Литература

1. Asmar R, Benetos A, London GM, et al. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Pressure* 1995; 4: 48-54.
2. Blacher J, Asmar R, Djane S. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-7.
3. Donahue R, Abbott R, Reed D, Yano K. Post-challenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. *Honolulu Heart Program Diabetes* 1987; 36: 689-92.
4. Hanefeld M, Chiasson J, Koehler C. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in the subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004; 1073-8.
5. Koya D, King G. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47(6): 859-66.
6. Nappo F, Esposito K. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patient: role of fat and carbohydrate meals. *JACC* 2002; 39: 1145-50.
7. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Разнообразие механизмов действия акарбозы и ее роль в профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин фармак тер* 2004; 13(4): 34-8.
8. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Сеницын В.Е. и др. Расслабимость аорты при артериальной гипертензии. *Кардиология* 2001; 2: 59-65.
9. Мычка В.Б., Богиева Р.М., Мамырбаева К.М., Чазова И.Е. Терапия акарбозой как профилактика множественных сердечно-сосудистых факторов риска метаболического синдрома. *Артер гипертенз* 2003; 9(2): 51-4.
10. Мычка В.Б., Богиева Р.М., Мамырбаева К.М., Чазова И.Е. Акарбоза — средство профилактики множественных сердечно-сосудистых факторов риска у больных с метаболическим синдромом. *Клин фармак тер* 2003; 12(2): 43-9.
11. 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 («АП-РЕЛЬ») *Кардиоваск тер профил* 2004; 3(6), ч. I: 66-73.

Поступила 26/01-2006