

Постпрандиальная гипергликемия и сердечно-сосудистые осложнения. Применение акарбозы у больных коронарной болезнью сердца с нарушенным углеводным обменом

Н.А. Логунова, М.Г. Бубнова, Н.В. Перова

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

Postprandial hyperglycemia and cardiovascular events. Acarbose therapy in patients with coronary heart disease and impaired carbohydrate metabolism

N.A. Logunova, M.G. Bubnova, N.V. Perova

State Research Center for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Статья посвящена роли постпрандиальной гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Изложены современные представления о механизмах развития постпрандиальной гипергликемии, ее влиянии на прогрессирование сахарного диабета типа 2 и ССО. Рассмотрен вопрос контроля постпрандиальной гипергликемии с помощью ингибитора альфа-глюкозидазы – акарбозы, и приведены результаты исследования влияния этого препарата на показатели физической работоспособности и метаболические факторы атерогенеза у больных коронарной болезнью сердца с нарушенным углеводным обменом.

Ключевые слова: постпрандиальная гипергликемия, сахарный диабет типа 2, коронарная болезнь сердца, акарбоза.

The article is focused on postprandial hyperglycemia role in cardiovascular event (CVE) development. Modern views on postprandial hyperglycemia pathogenetic mechanisms, its effects on type 2 diabetes mellitus progression and CVE are presented. Postprandial hyperglycemia control with an alpha-glucosidase inhibitor acarbose is discussed, and data are presented on acarbose influence on physical fitness and atherogenic metabolic factors in patients with coronary heart disease and impaired carbohydrate metabolism.

Key words: Postprandial hyperglycemia, Type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, acarbose.

Во многих развитых странах мира сахарный диабет типа 2 (СД-2) – национальное бедствие, требующее колоссальных финансовых затрат на лечение и ежегодно уносящее жизни сотен тысяч людей. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила в XXI веке СД-2 “эпидемией” среди неинфекционных заболеваний. Если в 2003г в мире насчитывалось ~ 189 млн. больных СД, то к 2010г прогнозируется увеличение их числа до 220 млн. [1]. В России в 2006г было зарегистрировано 2,5 млн. больных СД. Однако реальная цифра с учетом не выявленных больных достигает порядка 8 млн. человек, т. е. 5 % населения страны имеет СД, причем 90 % из них – СД-2 [2]. Особенностью СД-2 является высокая вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), приводящих у 70 % больных к катастрофическим последстви-

ям. Экспертами Американской Диабетической Ассоциации (АДА) было установлено, что более чем в 60 % случаев продолжительность жизни больных СД-2 сокращается в связи с ранним развитием атеросклероза и коронарной болезни сердца (КБС) [6]. Смертность вследствие макрососудистых осложнений СД: инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ) в 70 раз превышает таковую от микрососудистых осложнений СД: нефропатии, ретинопатии и нейропатии. Это дало основание Американской кардиологической ассоциации приписать СД к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [1].

В 90-х годах прошлого века эксперты ВОЗ предложили использовать новый термин “предиабет”, включающий два нарушения углеводного обмена (НУО): высокую гликемию натощак (ВГН)

и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [3]. По данным эпидемиологических исследований, в западных странах 8–14 % взрослого населения имеют НТГ, у 4–7 % обнаружена ВГН, а сочетание этих нарушений встречается у 3–4 % [4]. По данным мета-анализа 8 крупномасштабных, популяционных исследований в мире ~ 300 млн. человек страдают НТГ, к 2025г. прогнозируется их увеличение до 500 млн. человек [5].

При НТГ риск возникновения СД достаточно высок: ~ 50 % за 10–15 лет [3]. По данным ряда проспективных исследований, ежегодно у 4–9 % лиц с НТГ развивается СД, а у остальных состояние “предибета” может сохраняться на протяжении длительного времени [4].

Атеросклеротические поражения у пациентов с НТГ и СД-2 развиваются в результате взаимодействия таких факторов риска (ФР), как дислипидемия (ДЛП) и артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ), гиперкоагуляция и сниженный фибринолиз [10].

Механизм развития постпрандиальной гипергликемии

Ключевым фактором неадекватного контроля гликемии при СД-2 является невозможность контролировать связанные с приемом пищи пики глюкозы. Аккумуляция и замедленный клиренс глюкозы после приема пищи ведут к поддержанию выраженной гипергликемии в течение дня. Это в значительной степени обусловлено нарушением секреции инсулина в постпрандиальной стадии. Исследования показали, что невозможность организма справиться с острой пищевой нагрузкой углеводами вследствие относительного дефицита инсулина приводит к накоплению глюкозы в крови у больных СД-2 [7,9]. В результате развивается плохо контролируемая постпрандиальная гипергликемия.

У здоровых людей существует отлаженный механизм секреции инсулина на появление глюкозы в крови, т.е. инсулиновый ответ быстрый и по потребности. В норме в ответ на пищевую нагрузку глюкозой происходит немедленная секреция инсулина (первая, ранняя фаза секреции инсулина), которая достигает максимального значения в течение 10 мин. Затем следует вторая фаза секреции инсулина, максимум которой развивается через ~ 20 мин. У больных с НТГ и СД-2 ранняя фаза секреции инсулина на углеводную нагрузку (УН) частично или полностью отсутствует (инсулиновый ответ замедленный и недостаточный). Это приводит к выраженной постпрандиальной гипергликемии, которая стимулирует вторую фазу инсулиновой секреции. Эта фаза секреции инсулина зависит от тяжести заболевания: она может быть сохранена, и тогда инсулин секретируется в избытке, или нарушена вследствие истощения β -клеток поджелудочной железы. Благодаря ранней

фазе секреции инсулина есть возможность “подготовить” периферические ткани к началу утилизации глюкозы и преодолеть ИР, а также подавить продукцию глюкозы печенью и тем самым предотвратить или ограничить постпрандиальную гипергликемию. По мере прогрессирования НТГ или СД-2 β -клетки поджелудочной железы истощаются и утрачивают свою функцию по секреции инсулина, вследствие чего гликемия становится более выраженной, а значит, ускоряется развитие осложнений.

Установлено, что еще до диагностики ВГН ~ 75 % β -клеток поджелудочной железы утрачивают свою секреторную функцию. Механизм такого снижения функциональной активности β -клеток поджелудочной железы до конца не ясен. Хроническая гипергликемия может повреждать β -клетки за счет нарушения как глюкозо-сенсорного механизма, так и экспрессии гена инсулина [12]. Врачам следует обращать внимание на постпрандиальную гипергликемию и искать пути снижения пика глюкозы, связанного с приемом пищи. Снижение секреторной функции β -клеток при гипергликемии не надежно и может быть обратимо. Определено, что β -клетки поджелудочной железы в организме человека существуют в динамическом состоянии, т.е. происходит их постоянное обновление, и они могут адаптироваться к различным потребностям организма в инсулине. Однако при хронической персистирующей гипергликемии способность оставшихся (без дефекта) β -клеток отвечать адекватной секрецией инсулина на острую стимуляцию глюкозой значительно снижается. Отсутствие ответа β -клеток на поступающую в организм глюкозу сопровождается нарушением первой и второй фаз секреции инсулина [9]. При этом хроническая гипергликемия потенцирует влияние на β -клетки неглюкозных секретогенов (аминокислот). Нарушенная секреция инсулина при хронической гипергликемии может быть обратима при нормализации углеводного обмена. Способность глюкозы при повышенном ее уровне вызывать токсическое действие, как на β -клетки поджелудочной железы, так и на другие клетки организма, названа глюкозотоксичностью [12].

Глюкозотоксичность при длительной гипергликемии является одной из причин развивающейся компенсаторной ГИ. Помимо этого, глюкозотоксичность способствует десенситизации β -клеток поджелудочной железы, что проявляется ухудшением их секреторной активности, а также приводит к нарушению функции других клеток организма.

Самые распространенные показатели контроля гликемии — концентрация глюкозы в крови натощак и уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), не всегда объясняют повышенный риск ССЗ у больных СД-2 [10]. У большинства больных СД-2 при установлении диагноза выявляются признаки микроциркуляторных и макрососудистых

поражений, что указывает на существование повышенного сердечно-сосудистого риска уже в течение достаточно продолжительного времени.

Величина пиков глюкозы, связанных с приемом пищи, т. е. постпрандиальная гипергликемия, при СД-2 в плане оценки риска ССЗ имеет даже более важное значение, чем уровень глюкозы натощак [11]. Постпрандиальный уровень глюкозы часто повышается еще до выявления клинического СД. Этот показатель включен в международные руководства по лечению СД как критерий, отражающий состояние углеводного обмена [10]. Критерии, рекомендуемые для глюкозометаболической классификации “предиабета” и СД, разработанные совместно Европейским Обществом кардиологов и Европейской Ассоциацией по изучению диабета, представлены в таблице 1. В настоящее время в клинике более привычным является измерение уровня глюкозы натощак и HbA1c, чем постпрандиального уровня глюкозы. Однако необходимо помнить, что существует много больных с нарушенным контролем постпрандиальной гликемии, но при этом у них отсутствует гипергликемия натощак.

Очевидно, следует стремиться к лучшему контролю гликемии не только натощак, но и в постпрандиальной стадии. Отсюда существует необходимость более активного внедрения в клиническую практику определения постпрандиальной гликемии, в первую очередь, отвечающей за глюкозотоксическое действие. Отсутствие ранней фазы секреции инсулина в ответ на прием пищи является, вероятно, одной из первых стадий в развитии СД-2. Имеется прямая связь между уровнем постпрандиальной гликемии и риском развития и прогрессирования СД-2 [10].

Постпрандиальная гипергликемия и сердечно-сосудистый риск

Человек лишь небольшие периоды времени проводит в голодном состоянии и гораздо более длительные — в состоянии после приема пищи, (в постпрандиальном), которое обычно длится 6–8 часов. Это означает, что постпрандиальный статус более продолжителен, чем состояние голода (“натощак”).

Гипергликемия может быть первичным фактором поражения эндотелия коронарных сосудов [19]. В развитии эндотелиальной дисфункции (ЭД) большое значение имеет повышение в крови содержания глюкозы и проинсулина, а также развитие окислительного стресса (ОС) [6]. Гипергликемия усиливает выработку ферментов, участвующих в синтезе коллагена, а также задерживает репликацию эндотелиоцитов и способствует гибели клеток, отчасти за счет активизации процессов окисления и гликозилирования. В результате эндотелий сосудов теряет способность к адекватному синтезу вазодилаторов, наряду с этим достоверно увели-

чивается уровень вазоконстрикторов, эндотелинов и прокоагулянтов.

При СД эндотелий поражается очень рано. В последнее время появилось много работ, в которых было изучено влияние гипергликемии на обмен оксида азота (NO) — основного звена в развитии ЭД и патогенезе диабетической нейропатии [15,16]. NO, присутствуя в сосудистой стенке, регулирует базальный тонус сосудов и скорость нервной проводимости. При СД, в особенности при хронической гипергликемии, происходит локальное снижение скорости синтеза NO в клетках эндотелия сосудов и симпатических ганглиях, что непосредственно способствует развитию ишемии миокарда и нарушению нервной проводимости [14]. В условиях экспериментального СД у животных, у которых не происходило нарушения синтеза NO и сохранялась функция эндотелиальных клеток, процессы энергообеспечения миокарда страдали в меньшей степени, и осложнения СД возникали позже.

Фоновая и постпрандиальная гипергликемия запускают ряд патологических механизмов, участвующих в развитии осложнений СД. Гипергликемии принадлежит основная роль в развитии аутоокисления глюкозы, неферментативного гликирования белков и липопротеидов, ОС, вовлеченных в патогенез диабетической ангиопатии. В условиях хронической гипергликемии происходит интенсивное образование свободных радикалов (СР), способных связываться с липидами и вызывать их перекисное окисление. Активное окисление липопротеидов низкой плотности (ЛНП) при СД-2 усиливает процессы атерогенеза. Связывание молекулы NO, мощного вазодилатора, секретлируемого эндотелием, СР еще более усугубляет ЭД и ускоряет развитие ангиопатий [13].

Определенное количество СР в физиологических условиях образуется в организме постоянно, но при этом имеется баланс между уровнем СР (окислителей) и активностью системы антиокислительной защиты (антиокислители). Гипергликемия — мощный индуктор ОС, в условиях которого происходит повреждение биологических молекул в клетках. ОС в различной степени выраженности сопровождает дефицит инсулина или ИР [19].

При СД НУО сочетается с изменениями постпрандиального уровня липидов, прежде всего, триглицеридов (ТГ) [6,17]. Наиболее вероятной причиной этого является ИР, лежащая в основе СД-2. Атерогенная ДЛП при СД-2 характеризуется высоким уровнем ТГ, низкой концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), образованием большого количества мелких плотных частиц — окисленных и гликированных ЛНП. Она прямо или опосредованно участвует в патогенезе ангиопатий при СД-2. Нарушения в системе транспорта липидов с повышенным высвобождением

неэтерифицированных жирных кислот из жировых клеток, преимущественно абдоминального депо, их накоплением в островках поджелудочной железы может снижать функциональную активность β -клеток (феномен липотоксичности) при СД-2. В итоге нарушается секреция инсулина и изменяется его влияние на распределение глюкозы в организме, т. е. повышается гликемия и инсулинемия, что усугубляет ИР при СД-2 [12,18].

Гипергликемия и ДЛП усиливают предтромботическое состояние. На фоне гипергликемии в крови происходит сдвиг в сторону гиперкоагуляции в виде повышения концентрации вазоактивных и тромбогенных производных арахидоновой кислоты — простагландинов и тромбоксанов, одновременно снижается содержание веществ, обладающих антиагрегационным и антитромбогенным действием [10]. Таким образом, гипергликемия и ГИ могут рассматриваться как независимые ФР ССЗ [8].

Доказана связь между повышенным постпрандиальным уровнем глюкозы в крови и развитием ССЗ. Постпрандиальный уровень глюкозы является более важным сердечно-сосудистым ФР, чем уровень глюкозы натощак. Сегодня установлено, что постпрандиальный статус оказывает значительное влияние на развитие ССЗ и фатальных ССО у лиц с НТГ и СД-2.

В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe) при наблюдении в течение 10 лет за 2500 участниками выявлена корреляционная зависимость между уровнем глюкозы через 2 часа после еды и показателем сердечно-сосудистой смертности (ССС) [20]; уровень глюкозы натощак не был идентифицирован в качестве фактора, влияющего на ССС. Гликемия через 2 часа после еды оказалась более значимым предиктором развития макроангиопатий и не зависела от содержания глюкозы в крови натощак. В исследовании Chicago Heart Association Detection Project in Industry с участием 1300 пациентов и продолжительностью наблюдения 22 года, показатель ССС был наибольшим и достигал 20 %, если уровень глюкозы в крови после еды $> 11,1$ ммоль/л [21]. Первым исследованием, в котором оценивалась роль постпрандиальной гликемии (через 1 час после еды) в развитии ССО было исследование DIS (Diabetes Intervention Study) — $n=1100$, наблюдение 11 лет, с недавно диагностированным СД-2 [22]. Многофакторный анализ показал, что пациенты с уровнем постпрандиальной глюкозы > 10 ммоль/л имели на 40 % больший риск ИМ, чем пациенты с уровнем глюкозы ≤ 8 ммоль/л. Это дало основание рассматривать показатель гликемии через 1 час после приема пищи как независимый индикатор смертности от ССО.

Доказательства роста смерти от ССЗ по мере увеличения выраженности и длительности постпрандиальной гликемии были получены также

в ряде других исследований: HHS (Honolulu Heart Study) — $n=6394$, наблюдение 12 лет [23]; PPS (Paris Prospective Study) — $n=7018$, наблюдение 17 лет [24]; RBS (Rancho-Bernardo Study) — $n=1704$, наблюдение 7 лет [25]; Hoorn Study — $n=2363$, наблюдение 8 лет [26].

Контроль постпрандиальной гипергликемии

В настоящее время предпринимаются попытки предотвратить развитие СД-2 или отдалить его манифестацию посредством лекарственных средств.

Все сахароснижающие препараты: производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, меглитиниды, инсулин и др., в той или иной степени могут влиять на постпрандиальную гликемию. Одним из основных регуляторов постпрандиальной гликемии являются ингибиторы альфа-глюкозидаз, в частности, акарбоза (Глюкобай®, Байер Шеринг Фарма АГ, Германия). Альфа-глюкозидазы — это ферменты кишечной каемки энтероцитов, которые превращают невсасывающиеся олиго- и полисахариды в моносахариды и, соответственно, определяют рост гликемии после еды. Акарбоза представляет собой псевдотетрасахарид бактериального происхождения, который обладает высоким сродством к альфа-глюкозидазам и конкурирует с пищевыми полисахаридами за места связывания с этими ферментами [27]. Следствием такой конкуренции является замедление темпов кишечного расщепления полисахаридов до моносахаридов и снижение их всасывания в кровь. По данным мета-анализа 13 плацебо-контролируемых исследований, монотерапия акарбозой снижала содержание глюкозы в плазме крови как натощак (на $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л), так и после нагрузки глюкозой (на $2,9 \pm 0,8$ ммоль/л) [28,29]. Предотвращая подъем гликемии после приема пищи, акарбоза достоверно снижает уровень инсулина в крови, способствуя улучшению качества метаболической компенсации. В отличие от других сахароснижающих средств, акарбоза не всасывается в кишечнике и не провоцирует гипогликемию. Чтобы добиться максимального эффекта, препарат необходимо принимать непосредственно перед едой (с первой ложкой).

Акарбоза не вызывает системных нежелательных явлений, хотя при ее применении нередко возникают метеоризм, диарея и боли в животе. Данные побочные эффекты не опасны и заложены в механизме действия препарата, т. к. нерасщепленные углеводы в дистальных отделах кишечника подвергаются брожению. Ограничение в диете углеводов сводит к минимуму подобные нежелательные эффекты акарбозы.

Способность длительной терапии акарбозой задерживать или предупреждать развитие СД-2 и целый ряд ССО специально изучалась в многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом

Таблица 1

Критерии для глюкозометаболической классификации [10]

Глюкозометаболическая категория	Источник рекомендации	Концентрация глюкозы в плазме венозной крови, ммоль/л
Нормогликемия	АДА	Натощак <5,6
	ВОЗ	<6,1
Нарушение гликемии натощак	АДА	Натощак $\geq 5,6$ и <7,0
	ВОЗ	$\geq 6,1$ и <7,0
НТГ	ВОЗ	Через 2 часа* после теста <7,8
	ВОЗ	Натощак <7,0
СД		Через 2 часа* после теста $\geq 7,8$ и <11,1
	АДА	Натощак $\geq 7,0$
	ВОЗ	$\geq 7,0$
	ВОЗ	Через 2 часа * после теста $\geq 11,1$

Примечание: АДА – рекомендации Американской Диабетической Ассоциации 2003; ВОЗ – рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения 1999; * – через 2 часа после теста с 75 г глюкозы, разведенной в 250 мл воды и принятой в течение 5 минут.

исследовании STOP-NIDDM (Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus). В исследование включены 1429 пациентов с НТГ в сочетании с избыточной массой тела (МТ) и ожирением [30]. Пациенты после рандомизации получали акарбозу или плацебо в среднем в течение 3,3 года. В конце исследования частота развития СД-2 среди лиц, лечившихся акарбозой, была на 25 % ($p < 0,0015$) ниже по сравнению с группой плацебо. Применение акарбозы способствовало полному восстановлению НТГ у 35 % больных ($p = 0,0001$).

Одной из главных задач исследования было изучение влияния акарбозы на развитие целого ряда ССО: ИМ, сердечной недостаточности (СН), цереброваскулярной патологии, впервые возникшей стенокардии, необходимости коронарной реваскуляризации. Акарбоза снижала суммарный показатель всех сердечно-сосудистых событий на 49 % ($p = 0,03$). Этот эффект был наиболее ощутим в предотвращении риска развития ИМ – уменьшения на 91 % ($p = 0,02$). Акарбоза в дозе 300 мг/сут. способствовала небольшому снижению систолического артериального давления (САД) на 3 мм рт.ст., что выражалось в сокращении риска развития новых случаев АГ на 34 % ($p = 0,006$). На протяжении всего периода лечения отмечено небольшое, но достоверное уменьшение МТ (в среднем на 2 кг) и достоверное снижение концентрации ТГ крови.

Интересные данные были получены при изучении динамики толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий с помощью ультразвукового метода у 132 больных [31]. Через 3,9 лет толщина КИМ увеличилась только на 0,02 мм в группе акарбозы, тогда как в группе плацебо – на 0,05 мм ($p = 0,027$). Прием акарбозы

замедлил ежегодное увеличение этого показателя на ~ 50 % в группе акарбозы (0,007 и 0,013 мм/год, соответственно). Такой эффект акарбозы может являться одним из основных маркеров снижения вероятности нарушения мозгового кровообращения [31].

Был выполнен мета-анализ 7 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований акарбозы длительностью минимум 52 недели [32]. Активный препарат получали 1248 больных СД-2, а плацебо – 932 больных. В результате лечения акарбозой риск ССО, включая ССЗ, мозговой инсульт (МИ), окклюзию периферических сосудов, стенокардию, ИМ, СН и реваскуляризацию, уменьшился на 35 % ($p = 0,0061$), главным образом за счет снижения риска развития ИМ на 74 % ($p = 0,0120$). Такой кардиопротективный эффект акарбозы был сопоставим со статинами [33].

Следовательно, акарбозу можно рассматривать не только как препарат широкого метаболического действия, способствующий нормализации постпрандиальной гипергликемии, но и как профилактическое средство, снижающее риск ССО.

В раннее проведенных работах по изучению влияния пищевой УН и ее комбинации с физической нагрузкой (ФН) было показано, что комбинированная УН и ФН у лиц без КБС оказывала благоприятное влияние на показатели липидного спектра крови, приводя к снижению уровней общего холестерина (ОХС) и ТГ, повышению антиатерогенного ХС ЛВП, а также способствовала увеличению синтеза NO. В тоже время у больных КБС с нормальной толерантностью к углеводам на фоне комбинированной УН и ФН в липид-транспортной системе крови отмечались изменения атерогенно-

Таблица 2

Показатели физической работоспособности в условиях приема углеводов у больных КБС с НУО исходно и через 3 месяца наблюдения

Показатели M±SD	ОГ (n=20)		p	ГК (n=10)		p
	исходно	через 3 месяца		исходно	через 3 месяца	
САД в покое, мм рт.ст.	134,40±14,90	135,94±14,90	нд	136,00±13,50	127,78±22,80	нд
САД макс на ФН, мм рт.ст.	207,90±24,23	197,00±19,55	=0,03	207,20±24,28	197,78±22,80	нд
Скорость прироста САД, мм рт.ст./мин	21,36±5,01	19,12±3,75	=0,025	20,67±4,51	21,13±6,30	нд
ДАД в покое, мм рт.ст.	85,40±6,39	83,00±10,03	=0,02	86,40±6,17	84,89±7,88	нд
ДАД макс на ФН, мм рт.ст.	100,10±11,81	97,44±11,27	=0,003	104,0±7,36	101,11±8,55	нд
Скорость прироста ДАД, мм рт.ст./мин	10,26±2,38	9,49±2,00	<0,05	10,37±1,97	10,72±2,67	нд
ДП в покое, усл.ед.	103,10±27,07	95,06±18,34	нд	102,11±15,12	94,72±10,30	нд
ДП макс на ФН, усл.ед.	281,46±65,76	258,34±53,27	<0,05	273,53±66,34	261,10±65,14	нд
Скорость прироста ДП, усл.ед./мин	28,80±6,84	24,83±5,43	=0,001	26,99±7,05	27,41±8,19	нд

Примечание: p – достоверность различий внутри групп; нд – недостоверно.

го характера в виде повышения содержания ОХС и атерогенного ХС ЛНП, а также уменьшение продукции NO [34].

Исследование влияния акарбозы на физическую работоспособность и метаболические ФР у больных КБС

Цель настоящего исследования – изучение влияния акарбозы на показатели физической работоспособности и некоторые метаболические факторы атерогенеза у больных КБС с НУО.

Материал и методы

В исследование были включены 30 больных стабильной стенокардией напряжения I-II функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов в возрасте 47–68 лет (средний возраст 58,6±7,6). 15 пациентов имели НТГ и 15 – СД-2 легкого течения, компенсированный диетотерапией. В исследование не были включены больные с ожирением, т. е. с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Пациенты были рандомизированы на 2 группы: основную (ОГ; n=20), принимавшую ингибитор α -глюкозидазы – акарбозу в течение 3 месяцев, и контрольную (ГК; n=10), пациенты которой не получали акарбозу. Другое лечение не различалось. Акарбоза была назначена в течение 3 месяцев по схеме: первые 3 дня – 50 мг один раз в сутки вечером; последующие 3 дня – 50 мг 2 раза в сутки утром и вечером; еще 3 дня – 50 мг 3 раза в сутки утром, в обед и вечером; следующие 7 дней 50 мг утром и в обед, 100 мг вечером; следующие 7 дней 100 мг утром, 50 мг в обед и 100 мг вечером, далее до конца курса по 100 мг 3 раза в сутки. Принимать препарат необходимо перед едой или в начале приема пищи. Всем пациентам в период лечения и наблюдения не рекомендовали менять характер питания.

Включенным в исследование пациентам проводили тест толерантности к глюкозе (ТТГ) в виде приема натошак водного раствора (200–300 мл) 75 г глюкозы – УН, после чего через 1 и 2 ч повторно были взяты образцы крови для анализов.

Всем больным до включения в исследование и после 3 месяцев лечения и наблюдения через 1 час после

УН была выполнена непрерывная ступенеобразно возрастающая велоэргометрическая проба на аппарате фирмы “Schiller AT-60” (Германия) до достижения не менее 90–95 % от максимальной для соответствующего возраста частоты сердечных сокращений (ЧСС) по Andersen KL. Начальная мощность ФН составляла 300 кгм/мин (50Вт) с последующим увеличением на 150 кгм/мин (25 Вт) и длительностью каждой ступени 3 мин под контролем электрокардиограммы и АД.

Пациентам натошак брали кровь из локтевой вены, из которой после 20 мин центрифугирования получали сыворотку венозной крови. Концентрацию ОХС и ТГ определяли на автоанализаторе “Aigone-200” с помощью ферментативных наборов фирмы “Human” (Германия), ХС ЛВП – на том же автоанализаторе после осаждения из сыворотки ЛНП и липопротеинов очень низкой плотности смесью 0,35 % фосфовольфрамата натрия с 0,5 М хлоридом магния. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald W.

Определение концентрации глюкозы сыворотки крови было проведено глюкозооксидазным методом на том же автоанализаторе с помощью диагностических наборов Диаком Глюкоза ГО 200 ЗАО “Диаком ВНИИМДЛ”. Инсулин сыворотки определяли радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов “РИО-ИНС-ПГ 12–5 I” производства “ХОПИБОХ” (Беларусь) на гамма-счетчике “Minigamma 1275” фирмы “LKB”. Уровень фибриногена (ФГ) оценивали методом Clauss A. по стандартной таблице, измеряя время образования сгустка в плазме в ответ на добавление раствора тромбина. Фибринолитическая активность (ФА) эуглобиновой фракции цитратной плазмы определялась путем измерения времени спонтанного лизиса сгустка. Продукты метаболизма NO определяли измерением концентрации в сыворотке крови нитрит иона, количество которого рассчитывается в мкМ по калибровочной кривой, построенной со стандартным раствором NaNO₂. Уровень С-реактивного белка (СРБ) сыворотки измеряли высокочувствительным методом иммунонефелометрии на автоанализаторе “Behring Nephelometer Analyser” (Германия). Результаты оценивали по калибровочной кривой, полученной при определении концентрации СРБ в стандартных растворах СРБ производства той же фирмы.

Таблица 3

Динамика метаболических показателей у больных КБС с НУО исходно и через 3 месяца наблюдения

Показатели $M \pm SD$	Точки	ОГ (n=20)		p	ГК (n=10)		p
		исходно	после акарбозы		исходно	через 3 месяца	
ОХС, мг/дл	т.0	231,60±72,60	218,00±57,42	нд	226,60±62,94	240,88±94,23	нд
ТГ, мг/дл	т.0	143,56±64,78	122,44±58,85	нд	177,00±120,34	186,63±140,94	нд
ХС ЛНП, мг/дл	т.0	148,50±63,40	141,19±55,07	нд	138,78±57,17	152,34±79,84	нд
ХС ЛВП, мг/дл	т.0	43,90±11,15	43,80±9,27	нд	48,80±9,90	39,63±6,21	=0,04
ОХС / ХС ЛВП, усл.ед.	т.0	5,80±3,08	5,47±3,00	нд	4,82±1,54	6,19±2,63	нд
ХС ЛНП/ ХС ЛВП, усл.ед.	т.0	3,37±1,82	3,18±1,41	нд	2,91±1,25	3,34±2,33	нд
Глюкоза, мг/дл	т.0	125,74±20,57	122,06±24,27	нд	127,90±34,45	141,63±43,28	нд
	т.1	213,74±52,43 *	210,00±49,51 *	нд	238,40±49,26 *	251,50±55,33 *	нд
Инсулин, мкМЕ/мл	т.0	14,83±8,65	13,16±6,67	нд	24,74±40,16	17,32±13,66	нд
	т.1	47,36±31,83 *	55,80±28,80 *	нд	64,80±95,26 *	50,63±50,75	нд
НО, мкМ	т.0	52,16±16,17	66,63±26,57	<0,05	59,83±22,97	63,64±20,59	нд
СРБ, г/л	т.0	4,19±4,58	2,60±2,05	=0,04	4,01±3,09	2,17±1,85	нд
ФГ, г/л	т.0	3,33±0,62	3,29±0,62	нд	3,46±0,71	3,37±1,06	нд
ФА, мин.	т.0	269,40±52,56	256,80±23,67	<0,05	230,00±71,61	255,00±49,06	нд

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с предыдущей точкой; точки забора крови: 0т. – натощак, 1т. – через 1 ч после УН; нд – недействительно.

При статистической обработке результатов была использована компьютерная программа “Microsoft EXCEL”. Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Достоверность различий оценивали по непарному при определении достоверности различий между группами и парному t-критерию Стьюдента при анализе динамики изучаемых показателей между группами. Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые.

Результаты

Исходно больные ОГ и КГ не различались по показателям антропометрии и уровню физической работоспособности, параметрам УО и гемостаза. После 3-месячного лечения акарбозой у больных КБС с НУО вес тела снизился на 3,6 кг ($p < 0,01$), ИМТ – на 5,4 % ($p < 0,05$), окружность талии (ОТ) – на 5,6 см ($p < 0,01$), окружность бедер (ОБ) – на 5,9 см ($p < 0,01$). Более выраженные положительные изменения показателей антропометрии отмечены у больных (n=10) с избыточной МТ (ИМТ ≥ 27 кг/м²): вес тела уменьшился на 4,4 кг vs 2,4 кг при ИМТ < 27 кг/м², ОТ – на 7,4 см vs 3 см, соответственно, ОБ – на 6,9 см vs 3,8 см. У больных ГК эти параметры не изменялись.

У больных КБС с НУО через 3 месяца лечения акарбозой в ОГ и ГК не отмечалось достоверного изменения мощности и продолжительности ФН, выполняемой через 1 час после приема глюкозы (таблица 2). Хотя через 3 месяца в ОГ у 60 % больных увеличилась продолжительность ФН после

приема глюкозы и ни у одного больного не было ее сокращения. Одновременно в ГК через 3 месяца продолжительность ФН в условиях УН у 40 % даже уменьшилась, а увеличилась у 40 % больных.

После приема акарбозы достижение того же уровня ФН, выполняемой на фоне УН, сопровождалось снижением САД и диастолического АД (ДАД) на пике ФН, меньшим приростом величины САД и ДАД, чем до начала лечения. В течение ФН у больных с избыточной МТ на фоне снижения АД в период комбинированной УН + ФН отмечался менее выраженный прирост ЧСС – $12,9 \pm 3,11$ уд/мин vs $14,16 \pm 3,52$ уд/мин до лечения ($p = 0,009$). В группе контроля такая благоприятная динамика АД и ЧСС отсутствовала.

В ряде работ показано, что прием углеводной пищи может повышать активность симпатoadреналовой системы, увеличивать концентрацию норадреналина, что ведет к увеличению АД и ЧСС [35]. Можно полагать, что акарбоза, снижая всасывание углеводов (глюкозы в кишечнике), нивелирует их влияние на симпатическую нервную систему.

Снижение величины двойного произведения (ДП) = ЧСС (уд/мин) • САД (мм рт.ст.) / 100 (усл.ед.), а также скорости его прироста на фоне терапии акарбозой у больных КБС при достижении дотерапевтического уровня ФН может указывать на более экономичное использование миокардом кислорода, поступающего с кровью.

В таблице 3 представлена динамика исследуемых метаболических параметров в двух группах. Через 3 месяца приема акарбозы некоторое снижение ОХС отмечалось у больных с нормальным весом, т. е. ИМТ < 27 кг/м² (-6,4 %, $p < 0,01$) и гиперхолестеринемией (-9,5 %, $p < 0,05$). В ОГ и ГК отсутствовала динамика содержания ТГ и ХС ЛНП. В то же время концентрация антиатерогенного ХС ЛВП в сыворотке крови натошак оставалась стабильной у больных, лечившихся акарбозой, и достоверно снижалась у больных ГК на 17,8 % ($p = 0,04$).

У 45 % больных ОГ уровень глюкозы через 1 час после УН снизился до целевого (<120 мг/дл). В ГК целевого уровня глюкозы не достиг ни один пациент.

Через 3 месяца постпрандиальный уровень глюкозы (через 1 час после УН) на фоне акарбозы в ОГ не отличался от значения до лечения, а у больных с исходной гипертриглицеринемией (ТГ ≥ 150 мг/дл) даже заметно снизился (-14,3 %, $p < 0,05$). При этом выброс инсулина в течение 1 ч после УН на фоне акарбозы увеличился: скорость нарастания содержания инсулина в сыворотке крови составила $0,71 \pm 0,37$ мкг/дл/мин vs $0,54 \pm 0,29$ мкг/дл/мин до лечения ($p < 0,05$). В ГК, напротив, через 3 месяца скорость нарастания содержания инсулина в сыворотке крови в ответ на УН к первому часу имела тенденцию к снижению – $0,56 \pm 0,68$ мкг/дл/мин vs $0,67 \pm 1,37$ мкг/дл/мин исходно.

После 3-месячного приема акарбозы достоверно увеличивалось содержание метаболитов NO в сыворотке крови, что может свидетельствовать о некотором улучшении NO-продуцирующей функции эндотелия сосудов. В ГК этот показатель через 3 месяца не изменился. Было обнаружено

влияние акарбозы на маркер воспаления – СРБ, содержание которого достоверно снижалось через 3 месяца на 38 % ($p = 0,04$).

Достоверное повышение ФА крови отмечено только у больных КБС с НУО, принимавших в течение 3 месяцев акарбозу. Причем заметная активация фибринолиза: исходно ФА крови $276,11 \pm 43,07$ с и после акарбозы $268,84 \pm 14,31$ с, наблюдалась, в т.ч. у больных с избыточной МТ. В исследовании не было отмечено динамики содержания ФГ и агрегационной активности тромбоцитов за период наблюдения в обеих группах.

Заключение

Таким образом, НУО играет важную роль в патогенезе ССЗ. С целью выявления постпрандиальных нарушений необходимо проводить ТТГ. Этот тест не менее важен, чем определение уровня глюкозы крови натошак; он позволяет выявить дополнительные стороны нарушения метаболизма углеводов.

Постпрандиальная гипергликемия – важный фактор развития ССЗ, в связи с чем целесообразна ее коррекция. Лечение начальных нарушений УО можно начинать с диеты и ФН. При неэффективности немедикаментозных методов обосновано назначение фармакотерапии. С целью коррекции постпрандиальной гипергликемии и гиперлипидемии врачам общей практики и кардиологам можно использовать ингибитор-глюкозидазы – акарбозу, которая улучшает показатели УО, липидного транспорта и NO-продуцирующую способность эндотелия в постпрандиальном состоянии, в т.ч., выявляемые при комбинации УН и ФН. Этот препарат обладает доказанной эффективностью в профилактике не только СД, но и ССО, прежде всего ИМ и МИ.

Литература

1. Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539–53.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Москва, изд-во “МИА” 2006; 320–9.
3. Expert Committee of the Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–7.
4. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status of definition and intervention. *Diabet Med* 2002; 19:1–17.
5. Zimmet P, Alberti K, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782–7.
6. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004; 53: 701–10.
7. Hanefeld M, Temelkova-Kurkschiev T. The postprandial state and the risk of atherosclerosis. *Diabet Med* 1997; 14(Suppl 3): S6–11.
8. Yamagishi SI, Nakamura K, Matsui T, et al. Role of postprandial hyperglycemia in cardiovascular disease in diabetes. *Int J Clin Pract* 2007; 61(1): 83–7.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl. 1): S5–10.
10. Members TF, Ryden L, Standl E, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
11. Owens DR, Luzio SD, Coates PA. Postprandial level of glucose: the key factor of risk for diabetes mellitus type 2. *Diabet Med* 1996; 13(Suppl 6): S19–24.
12. Polonsky K, Given B, Hirsch L, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1998; 318: 1231–9.
13. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, et al. Pathophysiology and Pharmacological Treatment of Insulin Resistance. *Endocr Rev* 2000; 21(6): 585–618.
14. Alipour A, Elte JW, van Zaanen HC, et al. Postprandial inflammation and endothelial dysfunction. *Review Biochem Soc Trans* 2007; 35(Pt3): 466–9.

15. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524–6.
16. Tiritilli A. Nitric oxide (NO), vascular protection factor. *Biology, physiological role and biochemistry of NO*. Press Med 1998; 27(21):1061–4.
17. Kondo K, Taguchi C, Kishimoto Y. Postprandial hyperlipidaemia. *Nippon Rinsho* 2007; 65(Suppl 7): 375–8.
18. Haffner SM. Abdominal obesity, insulin resistance, and cardiovascular risk in pre-diabetes and type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2006; 8(Suppl B): B20–5.
19. Nitenberg A, Cosson E, Phan I. Postprandial endothelial dysfunction: role of glucose, lipids and insulin. *Diabet Metab* 2006; 32(Spec 2): 2S 28–33.
20. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161(3): 397–405.
21. Lowe LP, Liu K, Greenland P, et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia and 22-year mortality in black and white men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997; 20(2): 163–9.
22. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39(12): 1577–83.
23. Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1998; 22(8): 1262–5.
24. Balkau B, Forhan DM, Eschwege E. Two hour plasma glucose is not unequivocally predictive for early death in men with impaired fasting glucose: more results from the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 2002; 45(9): 1224–30.
25. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21(8): 1236–9.
26. De Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, et al. Hyperglycemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn study. *Diabetologia* 1999; 42(8): 926–31.
27. Lebovitz H. Alpha-glucosidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 539–51.
28. Мкртумян АМ, Давыдов АЛ, Подачина СВ, Шукина ВН. Влияние постпрандиальной гликемии на сердечно-сосудистую заболеваемость больных сахарным диабетом 2 типа и её коррекция. *Cons Med* 2004; 06(9): 25–32.
29. Breuer H-W. Review of acarbose therapeutic strategies in the long-term treatment and in the prevention of type 2 diabetes. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 421–40.
30. Chiasson J, Josse R, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2072–7.
31. Hanefeld M, Chiasson J, Koehler C, et al. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004; 35: 1073–8.
32. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowisch T, et al. Acarbose reduced the risk of myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10–6.
33. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Разнообразие механизмов действия акарбозы и её роль в профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин фармакотер* 2004; 13(4): 26–30.
34. Бубнова М.Г., Перова Н.В., Логунова Н.А., Потапова В.В. Влияние комбинированной углеводной и физической нагрузок на метаболические показатели у лиц без КБС и больных КБС. Тезисы VI Российской научной конференции “Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии” 2005; 5: 122–3.
35. Baliga RR, Burden L, Sidhu MK. Effects of components of meals (carbohydrate, fat, protein) in causing postprandial exertional angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1397–400.

Поступила 29/04–2008