

Лечение метаболического синдрома: фокус на акарбозу

И.Е. Чазова, В.Б. Мычка

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Росмедтехнологии. Москва, Россия

Metabolic syndrome treatment: focusing on acarbose

I.E. Chazova, V.B. Mychka

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Сравнить эффективность применения ингибитора α -глюкозидазы акарбозы в дозах 150 мг/сут. и 300 мг/сут. и немедикаментозных мероприятий по изменению образа жизни на течение артериальной гипертонии (АГ), показатели углеводного и липидного обменов и массу тела (МТ) у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и АГ.

Материал и методы. В исследование включены 380 больных АГ I или II степеней (ст.), абдоминальным типом ожирения (АО) и НТГ. Пациенты были рандомизированы на 3 равные по численности группы: принимавших акарбозу в дозе 150 мг/сут. (I), 300 мг/сут. (II) и группа контроля (ГК). До лечения и через 24 недели терапии всем больным определяли антропометрические данные, показатели углеводного, липидного обменов, суточного мониторирования артериального давления (АД).

Результаты. МТ у лиц, принимавших акарбозу, снизилась в 2 раза больше по сравнению с лицами ГК. Во всех группах достоверно снизились уровни глюкозы в крови натощак и более выражено через 2 часа после нагрузки, общего холестерина (ХС) и триглицеридов. ХС липопротеидов низкой плотности достоверно снизился лишь во II группе, а достоверное увеличение уровня ХС липопротеидов высокой плотности только в I группе. В I и II группах пациентов систолическое АД (САД) и диастолическое (ДАД) снизились достоверно ниже по сравнению с ГК. Целевого уровня глюкозы натощак и после нагрузки достигло большинство пациентов, лечившихся акарбозой, в отличие от ГК. Более 80% пациентов в каждой из групп, принимавших акарбозу, достигли целевого уровня САД и ДАД.

Заключение. У больных с метаболическим синдромом терапия акарбозой снизила МТ, выраженность АО, уровни глюкозы натощак и постпрандиально, улучшила показатели липидного обмена, что сопровождалось достоверным снижением АД.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, инсулинорезистентность, акарбоза.

Aim. To compare the effectiveness of alpha-glucosidase inhibitor acarbose (150 or 300 mg/d) and non-pharmaceutical lifestyle modification in controlling arterial hypertension (AH), carbohydrate and lipid metabolism, and body weight (BW) among patients with impaired glucose tolerance (IGT) and AH.

Material and methods. The study included 380 patients with Stage I-II AH, abdominal obesity (AO), and IGT. All participants were randomized into three equal groups: two groups receiving acarbose (150 or 300 mg/d) and a control group. At baseline and after 24 weeks of the treatment, anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism parameters, as well as 24-hour blood pressure (BP) monitoring data were assessed.

Results. In participants receiving acarbose, BW reduction was twice as effective as in the controls. In all groups, the levels of fasting and especially postprandial glucose, total cholesterol (CH), and triglycerides were significantly reduced. Substantial reduction of low-density lipoprotein CH was observed only in those receiving 300 mg/d of acarbose, and high-density lipoprotein cholesterol level increased significantly only in patients receiving 150 mg/d of acarbose. In both acarbose groups, systolic and diastolic BP (SBP, DBP) reduction was significantly greater than in the control group. Target fasting and postprandial glucose levels were achieved in most individuals receiving acarbose, in contrast to the controls. More than 80% of those from both acarbose groups achieved target SBP and DBP levels.

Conclusion. In patients with metabolic syndrome, acarbose therapy decreased BW, AO, BP, fasting and postprandial glucose levels, at the same time improving lipid profile.

Key words: Arterial hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance, acarbose.

В первых Российских рекомендациях по диагностике и лечению метаболического синдрома (МС) он характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые нарушают углеводный, липидный, пуриновый обмены и способствуют развитию артериальной гипертензии (АГ) [1]. Одним из проявлений МС является гипергликемия, которая развивается вследствие инсулинорезистентности. Особое значение придается постпрандиальному уровню глюкозы плазмы, как самостоятельному фактору риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), мозговых инсультов (МИ) и преждевременной смерти. Результаты крупных международных исследований DECODE (Diabetes Epidemiologi: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe) и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Studi) показали, что риск ССО и преждевременной смерти значительно повышен именно при высоком постпрандиальном уровне глюкозы плазмы, чем ассоциированным с уровнем глюкозы плазмы натощак [2,3].

Одним из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и ИР является акарбоза (Глюкобай®, БАЙЕР ХЕЛСКЭР АГ Германия), представитель класса ингибиторов α -глюкозидаз. Механизм действия акарбозы — обратимая блокада α -глюкозидаз (глюкомилазы, сахаразы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это нарушает ферментативное расщепление поли- и олигосахаридов и всасывание моносахаридов, вследствие чего предупреждается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина.

Эффективность применения акарбозы для предотвращения развития сахарного диабета типа 2 (СД-2) у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) была продемонстрирована в крупных клинических исследованиях. Одно из них выполнено в Китае [4]. В течение 3 лет пациенты с НТГ находились на терапии акарбозой ($n=88$), либо метформином ($n=88$), части больных ($n=60$) были назначены только диета и физические нагрузки (ФН), контрольная группа (ГК) не получала лечения ($n=83$).

В группе пациентов, принимающих акарбозу, только у 6% развился СД-2, в то время как у больных ГК — в 34,9% случаев, у тех, кто соблюдал диету и был физически активен — в 24,6%, а при применении метформина — в 12,4% случаев. В группе акарбозы был наибольший процент лиц, у которых на фоне лечения нормализовалась толерантность к глюкозе — 71,1%, в то время как в группе метформина — только у 44,4%, при соблюдении диеты — у 28,1%, в ГК — у 27,7%.

В 2002г было завершено еще одно исследование, наглядно продемонстрировавшее высокую эф-

фективность акарбозы в предотвращении СД-2 у больных с НТГ — STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) [5]. Это было двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование; в нем участвовали мужчины и женщины в возрасте 40-70 лет с индексом массы тела (ИМТ) = 25-40 кг/м², НТГ и гипергликемией натощак. Пациенты в течение 3 лет получали акарбозу первоначально в дозе 50 мг/сут., с последующим увеличением ее максимально до 100 мг 3 раза в сутки. Первичной конечной точкой исследования служили случаи развития СД-2, диагноз которого устанавливался, если уровень сахара в крови через 2 часа после приема 75 г глюкозы > 11,1 ммоль/л.

Всего были рандомизированы 1429 пациентов: 714 находились на лечении акарбозой и 715 получали плацебо. Пациенты, активно лечившиеся и получавшие плацебо, достоверно не различались по соотношению полов, возрасту, расовой принадлежности, МТ и ИМТ, окружности талии (ОТ), уровням глюкозы и инсулина натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, липидному спектру, уровню диастолического и систолического артериального давления (САД и ДАД), числу курящих. У 46% пациентов, включенных в исследование, была АГ и у 58% — дислипидемия (ДЛП). Средняя доза акарбозы составила 194±87 мг/сут.

Главным итогом исследования STOP-NIDDM было то, что у больных, находившихся на активном лечении, относительный риск (ОР) развития СД-2 был на 25% меньше, чем в группе плацебо. При этом снижение ОР развития СД-2 при применении акарбозы было достигнуто как у более молодых пациентов (< 55 лет) — на 21%, так и в более старших возрастных группах (> 55 лет) — на 30%; у мужчин — на 23% и у женщин на 29%; при ИМТ > 30 кг/м² — на 23%, при ИМТ < 30 кг/м² — на 30%.

На фоне назначения акарбозы, в среднем по группе МТ снизилась с 87,6±15,2 кг до 87,1±15,3 кг, в то время как при применении плацебо увеличилась с 87,0±14,1 кг до 87,3±15,2 кг. При математическом анализе было определено, что снижение МТ на фоне активной терапии внесло определенный вклад в уменьшение риска развития СД-2, но в полной мере не определило полученные результаты.

Вторичными конечными точками исследования STOP-NIDDM были частота случаев инфаркта миокарда (ИМ), ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных болезней (ЦВБ) и МИ, заболеваний периферических артерий и сердечно-сосудистой смертности.

Как и предполагали, уменьшение ИР при назначении акарбозы приводило не только к снижению риска развития СД-2, но и сокращению числа ССО. ОР развития АГ на фоне активного лечения снизился на 34%, ИМ — на 91%, ИБС — на 55%, процедур по реваскуляризации — на 39%, ЦВБ и

Метаболические нарушения

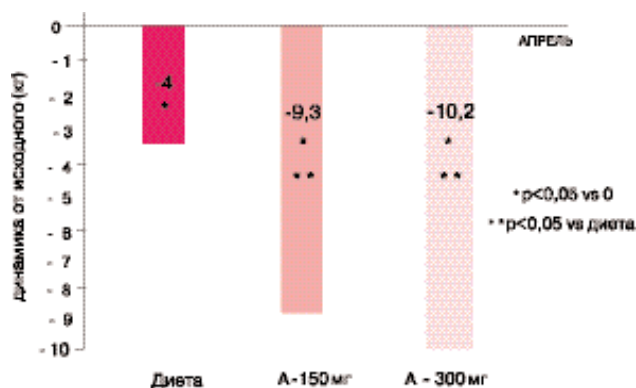


Рис. 1 Динамика МТ на фоне терапии.

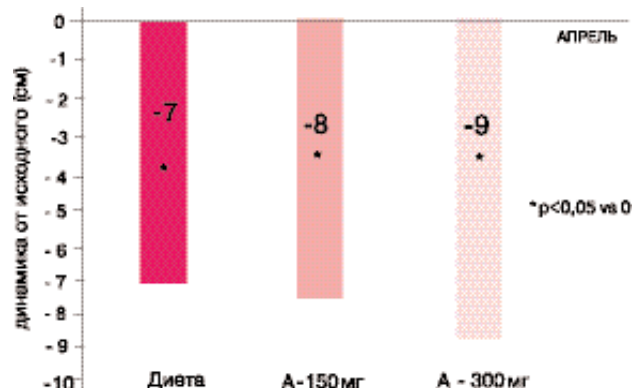


Рис. 2 Динамика длины ОТ на фоне терапии.

МИ — на 44%, сердечно-сосудистой смерти — на 45% и любого зафиксированного сердечно-сосудистого события — на 49%.

Таким образом, накопленный в настоящее время опыт, основанный на результатах крупномасштабных исследований, позволяет сделать вывод, что предотвращение развития СД-2 у пациентов с НТГ возможно при применении комплекса немедикаментозных: соблюдение диеты, повышение ФН, и медикаментозных (акарбоза) средств. При этом заметно уменьшается вероятность ССО, в первую очередь ИМ, МИ, АГ у этой категории больных, и в конечном счете снижается риск смерти как общей, так и сердечно-сосудистой.

Собственный опыт применения акарбозы у больных АГ с НТГ и ожирением убедил в ее способности позитивно влиять не только на углеводный обмен, но и на уровень АД у данной категории больных [6]. В исследовании принимали участие пациенты, у которых имели место основные симптомы, характерные для МС: абдоминальное ожирение (АО), НТГ, АГ I степени (ст.), гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия. Ни у кого из пациентов еще не было выявлено каких-либо серьезных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. атеросклероза и СД-2. У этого контингента больных монотерапия акарбозой привела к снижению МТ, нормализации постпрандиального уровня глюкозы и гликированного гемоглобина, что сопровождалось достоверным сниже-

нием САД и ДАД; наметилась тенденция к снижению холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ).

Результаты собственных научных работ и крупных международных исследований по изучению влияния терапии акарбозой на развитие ССЗ и СД-2 послужили основанием для проведения Российской многоцентровой программы АПРЕЛЬ (Акарбоза у Пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией) [7]. Программа стартовала в ноябре 2003г. и завершилась в июле 2004г. Ее проводили 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. Цель программы состояла в сравнительной оценке эффективности акарбозы (Глюкобая®) в дозах 150 мг/сут., 300 мг/сут. и немедикаментозных мероприятий по изменению образа жизни и стереотипов питания на течение АГ, показатели углеводного и липидного обменов и МТ у пациентов с НТГ и АГ.

После предварительного скрининга пациенты были рандомизированы «методом конвертов» на 3 равные по численности группы: принимающих акарбозу в дозе 150 мг/сут. (группа А-150), 300 мг/сут. (группа А-300) и ГК. Все пациенты должны

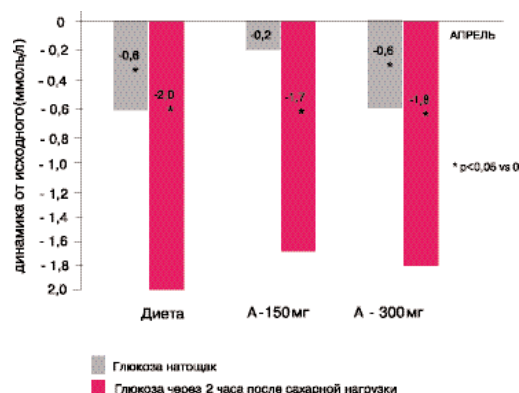


Рис. 3 Динамика содержания глюкозы в плазме на фоне терапии.

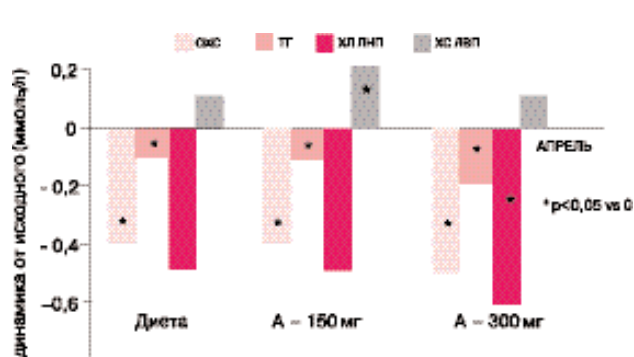


Рис. 4 Динамика содержания липидов на фоне терапии.

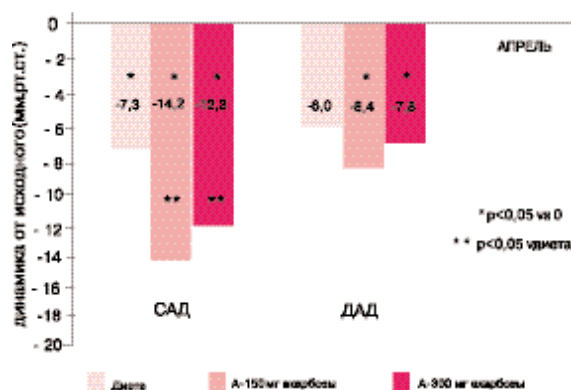


Рис. 5 Динамика САД и ДАД на фоне терапии.

были выполнять немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение МТ. Предшествующая антигипертензивная терапия не могла меняться на протяжении всего исследования. Общая продолжительность участия каждого пациента в исследовании составляла 24 недели.

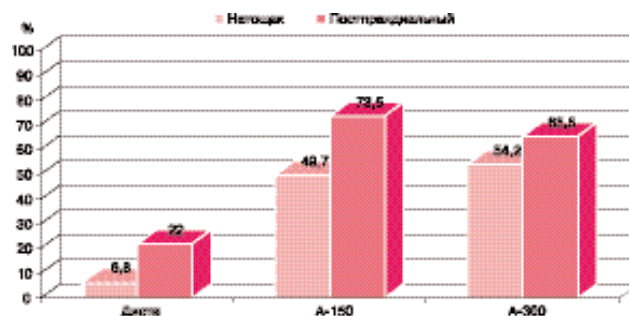
Пациенты, рандомизированные в группу А-150, начинали принимать препарат по 50 мг 1 раз в сутки до еды (во время ужина) в течение первой недели, со 2 недели — по 50 мг 2 раза (завтрак и ужин) и с 3 недели — по 50 мг 3 раза в сутки перед едой до окончания программы. Пациентам, рандомизированным в группу А-300, доза препарата с 5-ой недели постепенно увеличивалась до 300 мг/сут. (100 мг 3 раза в сутки) и сохранялась до окончания исследования при хорошей переносимости лечения.

В программу были включены 383 пациента, из которых в анализ вошли 380: 245 женщин (64%) и 135 мужчин (36%), средний возраст — $48 \pm 6,8$ лет; ГК составили 132 человека, группу А-150 — 132 человека, группу А-300 — 116.

У всех пациентов, согласно критериям включения, были АО, мягкая или умеренная форма АГ и НТГ.

В результате назначенного лечения достоверно снизились МТ и показатели АО во всех трех группах пациентов, при этом в группах А-150 и А-300 эти показатели уменьшились достоверно больше, чем в ГК (рисунки 1, 2). МТ у лиц, принимавших акарбозу 150 мг/сут. и 300 мг/сут., снизилась в 2 раза больше по сравнению с лицами ГК, к которым применяли 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.

В группах А-150 и А-300 достоверно снизилось содержание глюкозы в крови натощак: $\Delta = -0,2 \pm 0,01$ ммоль/л, $\Delta = -0,6 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$), 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. Существенная разница между этими группами отсутствовала, как между ними и ГК: $\Delta = -0,6 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,5$) и $\Delta = -2,0 \pm 1,3$ ммоль/л ($p < 0,05$), со-

Рис. 6 Достижение пациентами целевых уровней глюкозы натощак ($< 6,1$ ммоль/л) и постприандиального ($< 7,8$ ммоль/л).

ответственно (рисунок 3).

Уровень общего ХС (ОХС) снизился достоверно и равнозначно во всех исследуемых группах: группа А-150 — $\Delta = -0,4 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$); группа А-300 — $\Delta = -0,5 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$); ГК — $\Delta = -0,4 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$) (рисунок 4).

Значимое снижение концентрации ТГ было отмечено во всех трех исследуемых группах, а ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) только в группе А-300: $\Delta = -0,5 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$); $\Delta = -0,5 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$), соответственно, в отличие от групп А-150 и ГК.

Достоверное повышение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) наблюдали только в группе А-150: $\Delta = -0,2 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$).

У пациентов групп А-150 и А-300 САД и ДАД снизились достоверно больше по сравнению с ГК: 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 различия между группами — $p < 0,05$; ДАД — $\Delta = -8,4 \pm 0,3$ мм рт.ст. ($p < 0,05$); $\Delta = -7,8 \pm 0,5$ мм рт.ст. ($p < 0,05$); $\Delta = -6,0 \pm 1,3$ мм рт.ст., соответственно, достоверность разницы между группами — $p < 0,05$ (рисунок 5).

Целевого уровня глюкозы натощак и после нагрузки достигло подавляющее большинство пациентов, лечившихся акарбозой, в отличие от ГК (рисунок 6). Причем число пациентов, достигших целевых уровней глюкозы плазмы, было практически равным в обеих группах: А-150 и А-300.

Анализ эффективности влияния акарбозы на АД

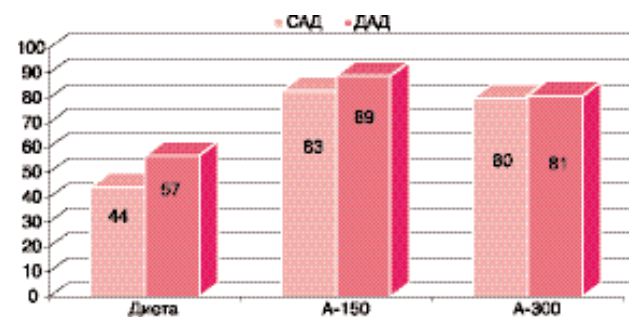


Рис. 7 Достижение целевых уровней АД.

Метаболические нарушения

показал, что > 80% пациентов в каждой из групп, лечившихся акарбозой, достигли целевого уровня САД и ДАД в отличие от ГК, в которой целевого уровня АД достигли значительно меньшее число пациентов (рисунок 7). Частота нежелательных явлений у больных, получавших акарбозу, была сопоставима с ГК.

Таким образом, в программе АПРЕЛЬ у больных с МС терапия акарбозой привела к снижению МТ, степени выраженности АО, уменьшению постприандиального и натощак уровней глюкозы, улучшила показатели липидного обмена, что сопровождалось достоверным снижением САД и ДАД. Уменьшение МТ и величины АД у лиц, принимавших акарбозу, было значительно большим (~ в 2 раза), чем у лиц ГК. Положительная динамика показателей липидного обмена — ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ была достоверно лучше на фоне приема акарбозы по сравнению с только диетическими мероприятиями. Существенной разницы в динамике всех изучаемых показателей между группами А-150 и А-300 не отмечалось.

При этом отсутствовало достоверное различие в динамике средних показателей глюкозы плазмы между всеми тремя группами, что, вероятно, связано с непродолжительным сроком наблюдения.

Литература

1. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации ВНОК 2007г. Прилож 2 к журналу Кардиоваск тер профил 2007; 6(6).
2. 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: 654-74.
3. 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: 703-13.
4. Kado S, Murakami T, Aoki A, et al. Effect of acarbose on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1998; 41(1): 49-55.
5. Chiasson J. 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: 1720-5.
6. 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.
7. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Беленков Ю.Н. Основные результаты программы АПРЕЛЬ. Cons med 2005; 2: 18-21.
8. Malaguarnera Y, Giugno I, Ruello P, et al. Acarbose is an effective adjunct to dietary therapy in the treatment of hypertriglyceridemias. Br J Clin Pharmacol 1999; 48: 605-9.

Поступила 07/02-2008