

Акарбоза снижает риск развития инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (мета-анализ 7 рандомизированных исследований)

О.Ю. Брескина, М.В. Шестакова

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

В настоящее время распространенность сахарного диабета (СД) в мире приняла масштабы эпидемии и продолжает неуклонно возрастать. На сегодняшний день накоплены многочисленные доказательства тесной взаимосвязи между СД и сердечно-сосудистыми осложнениями. Показано, что по сравнению с общей популяцией сердечно-сосудистая смертность среди больных диабетом значительно выше (в 2-3 раза у мужчин и почти в 5 раз у женщин) [8, 21, 22]. У лиц с СД риск кардиальной смерти столь же высок, как у пациентов без сахарного диабета, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда (до 20% за 10 лет), а перенесенный инфаркт миокарда у больных СД увеличивает этот риск до 60% за 10 лет [9]. Немецкое исследование MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) показало, что частота возникновения острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) также значительно выше, чем в общей популяции. Например, среди женщин в возрасте 65-74 лет с ОКС, страдали СД 2 40%, тогда как в общей популяции в этой возрастной группе лица с СД 2 составляют только 12% [18]. Исследование OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) выявило, что сахарный диабет является независимым фактором риска высокой кардиальной смертности после эпизода нестабильной стенокардии [19]. С учетом этих данных закономерным является тот факт, что после установления диагноза СД 2 ожидаемая продолжительность жизни снижается на 30% [24]. Таким образом, СД 2 может быть приравнен к сердечно-сосудистым заболеваниям.

В настоящее время ведущим фактором риска в развитии сердечно-сосудистой патологии при СД признают гипергликемию в целом и постпрандиальную гипергликемию в частности. По данным мета-регрессионного анализа (Coutino M. и соавт., 1999), охватывавшего результаты обследования свыше 95 тыс. человек без СД, оказалось, что даже постпрандиальная гликемия 7.8 ммоль/л («диабетический порог») уже характеризовалась увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий в 1.58 раза [6]. Аналогичные закономерности обнаружены и у больных СД [1, 7, 11, 15, 17, 23].

Одним из эффективных методов контроля постпрандиальной гипергликемии является применение акарбозы

(глюкобая). Этот препарат является ингибитором альфа-глюкозидазы (фермента, расщепляющего в кишечнике сложные углеводы до глюкозы). Таким образом, нерасщепленные углеводы не всасываются в тонком кишечнике и выводятся через ЖКТ, вследствие чего происходит уменьшение постпрандиального уровня гликемии. Эффективность акарбозы при лечении СД 2 (как при монотерапии, так и в комбинации с другими антидиабетическими средствами) была подтверждена во многих исследованиях [12, 16, 20]. Через 3-6 мес постоянного приема акарбозы наблюдается уменьшение показателя гликированного гемоглобина, постпрандиального уровня гипергликемии, улучшается чувствительность к инсулину, что не сопровождается прибавкой массы тела. Снижение постпрандиальной гипергликемии опосредованно оказывает гиполипидемический эффект, приводит к уменьшению коагуляционной активности крови, подавлению окислительного стресса и снижению систолического артериального давления. Основываясь на современных патофизиологических представлениях о влиянии постпрандиального уровня гликемии на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, было сделано предположение, что акарбоза может оказывать профилактическое воздействие на эндотелий и сосудистое русло и предупреждать развитие как самого СД, так и сердечно-сосудистых заболеваний.

В 2003 г. были представлены результаты исследования STOP-NIDDM (Study TO Prevent Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus), главной целью которого являлось определить эффективность профилактического применения акарбозы среди лиц с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) [3]. За период наблюдения (3,3 года) заболеваемость СД 2 в группе лечения акарбозой снизилась на 25% по сравнению с группой плацебо. Однако наиболее впечатляющие результаты были получены после анализа влияния акарбозы на сердечно-сосудистую заболеваемость. За время наблюдения в группе лечения акарбозой риск развития любого сердечно-сосудистого события снизился на 49% ($p=0,03$), риск развития артериальной гипертензии — на 34% ($p=0,005$), инфаркта миокарда — на 91% ($p=0,02$) [4]. Эти обнадеживающие данные, полученные у пациентов на стадии «предиабета», послужили основанием для проведения мета-анализа, выполненного M.Hanefeld

(Centre for Clinical Studies, GWT, Technical University, Dresden, Germany) и M.Cagatay, T.Petrowitsch, D.Neuser и M.Rupp (Bayer AG) с целью оценить возможное снижение риска сердечно-сосудистых событий при лечении акарбозой пациентов с СД 2 [10].

Все исследования, включенные в мета-анализ, являлись рандомизированными, двойными слепыми, плацебоконтролируемыми; проводились с 1987 по 1999 г. и длились не менее 52 недель; включали не менее 50 пациентов. В табл. 1 представлены исследования, удовлетворяющие этим критериям.

Эти исследования были выполнены среди взрослых пациентов с СД 2 (кроме исследования, которое также включало пациентов с СД 1, но их данные не были включены в настоящий анализ). Другие критерии включения, такие как метаболические параметры или сопутствующие препараты для лечения, менялись согласно первичным целям этих исследований. Критериями исключения в большинстве исследований являлись: СД 1 типа, недавно перенесенные сердечно-сосудистые катастрофы, злокачественные опухоли, почечная или печеночная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия, сопутствующие инфекционные заболевания, документированные желудочно-кишечные заболевания и употребление лекарств, которые могут влиять на абсорбцию и моторику ЖКТ, а также участие в любом другом клиническом испытании менее чем за 30 дней до скрининга. Также не подлежали включению женщины детородного возраста, не пользующиеся медицински одобренными средствами контрацепции, беременные и кормящие. Все исследования следовали рекомендациям GCP (Good Clinical Practice), протоколы были одобрены соответствующими этическими комитетами, у всех участников было получено письменное информированное согласие. Минимальная суточная доза акарбозы, использовавшаяся в исследованиях, составляла 150 мг, а максимальная 600 мг в сутки. Доза акарбозы во всех исследованиях увеличива-

лась постепенно, от 3 до 8 недель, принимать препарат рекомендовалось с первым глотком во время 3 основных приемов пищи.

Как первичный исход в данном мета-анализе оценивалось время развития сердечно-сосудистого события (в оригинальных исследованиях они были доложены как нежелательные явления). При проведении анализа эти события были распределены на следующие группы: сердечно-сосудистая смерть, инсульт/церебрососудистая катастрофа, заболевания периферических сосудов/окклюзия, стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, реваскуляризационные процедуры. Такое распределение было проведено с учетом классификации сердечно-сосудистых нежелательных явлений, использовавшейся в STOP-NIDDM, и было выполнено «вслепую» до проведения статистической обработки материала.

Статистический анализ проводился для совокупной популяции пациентов всех 7 исследований. Частота возникновения сердечно-сосудистых событий рассчитывалась как число пациентов, у которых произошли соответствующие нежелательные явления в течение 30 дней после окончания лечения по отношению к общему числу пациентов. Анализировалось первое выявление каждого вида события. Если какое-либо событие имело место несколько раз и в итоге приводило к смертельному исходу, то это учитывалось только в категории «сердечно-сосудистая смерть». Если за время лечения с одним пациентом происходило два или более событий, то каждое из них учитывалось как отдельный случай.

Результаты мета-анализа

В настоящий анализ было включено 2180 пациентов (акарбоза — 1248 и плацебо — 932) (см. табл. 1). Основные демографические и клинические характеристики совокупной исследуемой популяции были сопоставимы в обеих группах (см. табл. 2 и 3).

В группе, получавшей акарбозу, отягощенный анамнез по сердечно-сосудистой патологии исходно имели 88,5% участников по сравнению с 87% в группе плацебо. Анамнез считался отягощенным, если сердечно-со-

Таблица 1

Исследования, использованные для проведения мета-анализа				
Исследование	Страны-участники	Число пациентов		Длительность (нед)
		акарбоза	плацебо	
No 541 *	Израиль	69	70	78
Chiasson et al., 1994 [5]	Канада	172	182	52
No 656 **	США	190	96	56
Hasche et al., 1999 [22]	Германия	35	38	104
Campbell et al., 1998 [2]	Великобритания	507	259	164
Bachmann et al. ***	Австрия, Германия, Греция, Латвия, Литва	183	188	78
Josse et al., 2003 [14]	Канада	92	99	52

* Неопубликованные данные (Bayer AG)

** Также описано Holman et al., 1994 [13]

*** Готовится к опубликованию

Таблица 2

Основные демографические характеристики совокупной исследуемой популяции		
Показатель	Акарбоза (n=1248)	Плацебо (n=932)
Возраст, лет	61,2±10,2	61,5±10,0
Пол, % мужчин	59,8	55,7
Этническая принадлежность, % белой расы	92,1	92,5
Длительность диабета, мес	76,5±75,8	84,6±75,1
Длительность лечения, дни	403±293	412±407

Таблица 3

Метаболические и антропометрические характеристики пациентов					
Показатель	Акарбоза		Плацебо		p
	исходно	окончание	исходное	окончание	
НbA1C, %	8,48	7,91	8,5	8,51	<0,001
Глюкоза плазмы, мг/дл					
натощак	193,1	182,7	194,4	197,6	<0,001
через 1 ч	271,0	251,2	276,0	285,8	<0,001
через 2 ч	250,6	197,0	250,0	238,3	<0,001
Триглицериды, мг/дл	215,1	194,7	211,0	214,7	<0,001
Вес, кг	81,3	80,2	80,5	79,7	0,042
ИМТ, кг/м ²	28,8	28,4	28,5	28,3	0,043
АД систолическое, мм рт.ст.	139,5	136,8	136,6	135,9	0,024

судистые события произошли во время включения или имелись соответствующие указания в медицинской документации (57,5% в группе акарбозы и 56,1% в группе плацебо), или пациенты принимали гипотензивную терапию до начала приема исследуемого препарата. Более чем 80% пациентов в обеих группах получали сопутствующую терапию во время лечения (акарбоза 84,9% и плацебо 86,4%). Сахароснижающая терапия состояла из препаратов сульфонилмочевины (31 и 38%), метформина (4 и 5%) и инсулина (11 и 12%) в группе акарбозы и плацебо соответственно. Большое число пациентов получали сопутствующую терапию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний: 56,5% в группе акарбозы и 60,2% в группе плацебо. Данные о проводимом лечении в обеих группах были сопоставимы: в отношении гиполипидемической терапии (10,3% в группе акарбозы и 9,3% в группе плацебо); препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (18,8 и 17,1%), других антигипертензивных препаратов (5 и 4,9%) и антитромботических средств (23,9 и 24,4%).

Эффективность лечения акарбозой

При лечении акарбозой значительно увеличилось время, в течение которого у пациентов не развивалось никаких новых сердечно-сосудистых событий (log rank test, $p=0,0057$) (см. рисунок). Всего было зафиксирова-

но 164 сердечно-сосудистых события: 76 (6,1%) в группе акарбозы и 88 (9,4%) в группе плацебо ($p=0,0061$). Модель пропорциональных рисков Кокса продемонстрировала снижение относительного риска развития любого сердечно-сосудистого события на 35% (hazard ratio 0,65; $p=0,0061$).

Необходимо особо подчеркнуть, что при терапии акарбозой относительный риск развития инфаркта миокарда снизился на 64% ($p=0,012$) (табл. 4).

Длительное лечение акарбозой значительно улучшало гликемический контроль в совокупной исследуемой популяции: достоверно уменьшились показатель гликированного гемоглобина, уровень гликемии натощак и постприандиальный уровень гликемии (см. табл. 3). Уровень триглицеридов также значительно снизился во время лечения акарбозой по сравнению с плацебо ($p<0,001$). В обеих группах отмечалась небольшая потеря веса (акарбоза 1,1 кг и плацебо 0,8 кг), которое было достоверным для группы акарбозы ($p=0,042$). Систолическое артериальное давление при лечении акарбозой также достоверно снизилось.

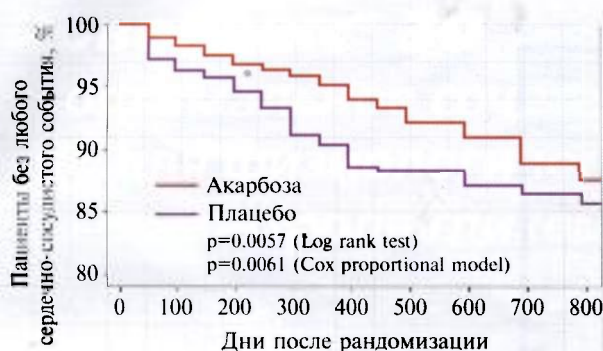
Побочные эффекты и безопасность

Наиболее частыми жалобами являлись желудочно-кишечные побочные эффекты, такие как метеоризм, диарея и боли в животе. Частота всех побочных эффек-

Таблица 4

Влияние акарбозы на развитие сердечно-сосудистых событий				
Сердечно-сосудистое событие	Количество пациентов (в скобках % от общего числа пациентов в группе)		Относительный риск (CI 95%)	p
	акарбоза (n=1248)	плацебо (n=932)		
Сердечно-сосудистая смерть	5 (0.40)	6 (0.64)	0.62 (0.19-2.05)	0.4368
Инфаркт миокарда	9 (0.72)	19 (2.04)	0.36 (0.16-0.80)	0.0120
Стенокардия	26 (2.08)	25 (2.68)	0.79 (0.45-1.36)	0.3883
Сердечная недостаточность	7 (0.55)	10 (1.07)	0.55 (0.21-1.45)	0.2251
Реваскуляризационные процедуры	6 (0.48)	5 (0.54)	0.78 (0.24-2.56)	0.6784
Периферические сосудистые заболевания	14 (1.12)	14 (1.50)	0.75 (0.36-1.58)	0.4558
Инсульт/цереброваскулярная катастрофа	10 (0.80)	10 (1.07)	0.75 (0.31-1.81)	0.5269
Любое сердечно-сосудистое событие	76 (6.09)	88 (9.4)	0.65 (0.48-0.88)	0.0061

* Различия достоверны при $p<0.05$.



Кривая Kaplan-Meier для времени развития любого сердечно-сосудистого события во время лечения акарбозой и плацебо.

тов отличалась в разных странах: в Германии 52,7% в группе акарбозы и 29,2% в группе плацебо, в Канаде 73,2% и 39% соответственно. О серьезных побочных эффектах, связанных с приемом акарбозы, не сообщалось.

В мета-анализе, выполненном М. Hanefeld и соавт., показано, что лечение ингибитором α -глюкозидазы акарбозой может оказывать протективное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД 2 типа. Эти результаты хорошо сопоставимы с результатами STOP-NIDDM у пациентов с НТГ. В обоих исследованиях лечение акарбозой было связано с достоверным снижением относительного риска любых сердечно-сосудистых событий (на 35% для пациентов с СД 2 и 49% для пациентов с НТГ). Улучшения были наиболее ярко выраженными в категории «инфаркт миокарда», риск развития которого снизился на 64% у пациентов с СД 2 и на 91% у лиц с НТГ. Эффект исследуемого препарата в отношении других исследуемых событий не был достоверным, однако тенденция к преимуществу терапии акарбозой была постоянной. Снижение относительного риска для отдельных событий было несколько выше в группе НТГ (в категории «стенокардия» на 22% у лиц с СД 2 и на 55% у лиц с НТГ; «реваскуляризационные процедуры» 22 и 39%; «сердечно-сосудистая смерть» 38 и 45%; инсульт/цереброваскулярная катастрофа 25 и 44% соответственно). В целом данные STOP-NIDDM и мета-анализа исследований пациентов с СД 2 последовательно согласуются друг с другом. Большой протективный эффект акарбозы у лиц с НТГ

объясняется, наиболее вероятно, тем фактом, что при сахарном диабете имеет место более тяжелая стадия атеросклеротического процесса в целом.

Эффект акарбозы был доказан несмотря на высокую частоту сопутствующей терапии по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение акарбозой значительно улучшало контроль гликемии и снижало уровень триглицеридов, массу тела, ИМТ и систолическое артериальное давление (эти факторы связаны с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2). До сих пор не существует доказательств вовлечения других механизмов действия акарбозы, кроме общеизвестного (ингибитор α -глюкозидазы акарбоза действует, замедляя ферментативное расщепление углеводов в тонком кишечнике и, таким образом, уменьшает постпрандиальный уровень гликемии). То же относится к влиянию препарата на уровень липидов и артериальное давление, которые являются вторичными по отношению к улучшению регуляции глюкозы. Такие эффекты акарбозы, как уменьшение уровня инсулина или улучшение чувствительности к инсулину, вероятно, являются следствием устранения глюкозотоксичности. Показано, что гипергликемия запускает каскад атерогенных механизмов, приводящих к изменениям функции эндотелия сосудов, мезангия ткани почек, перититов сосудов сетчатки, гладких мышечных клеток и макрофагов, что является причиной микро- и макрососудистой патологии [23]. Таким образом, метаболические эффекты акарбозы могут приводить к защите эндотелия и к уменьшению сердечно-сосудистой заболеваемости, что подтверждают результаты настоящего мета-анализа и исследования STOP-NIDDM.

Заключение

Лечение акарбозой пациентов с СД 2 типа оказывает профилактический эффект в отношении развития любого сердечно-сосудистого события (снижение риска на 35%) и снижает риск развития инфаркта миокарда на 64%. Это связано с уникальным механизмом действия препарата, который, не обладая системным воздействием, уменьшает постпрандиальную гипергликемию и посредством этого улучшает другие метаболические и антропометрические показатели.

Литература

- Barrett-Connor E, Ferrara A. // *Diabetes Care* 1998; 21: 1236-9.
- Campbell I, Robertson-MacKay F, Streets E et al. // *Diabetic med* 1998; 15 (Suppl 2): S29-30.
- Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R et al. // *Lancet* 2002; 359: 2072-7.
- Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R et al. // *JAMA* 2003; 290: 486-94.
- Chiasson J-L, Josse RG, Hunt JA et al. // *Ann Intern Med* 1994; 121: 928-35.
- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. // *Diabetes care* 1988; 22: 233-240.
- DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. // *Arch Intern Med* 2001; 161: 397-404.
- Donahue RP, Orchard TJ (1992) // *Diabetes care* 15: 1141-1155.
- Haffner SM, Lehto S, Rinonemms T, Pyorala K, Laakso M (1998) // *MI. N Engl J Med* 339: 229-234.
- Hanefeld M., Cagatay M., Petrowitch T., Neuser D., Petzhinna D., Rupp M. // *European Heart Journal* 2004; 25: 10-16.
- Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelsch HJ, Lindner J. // *Diabetologia* 1996; 39: 1577-83.
- Hasche H, Mertes G, Bruce C et al. // *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12: 277-85.
- Holman R, Robertson-MacKay F, Gibbons F et al. // *Clin Sci* 1999; 96: 7p.
- Josse RG, Chiasson J-L, Ryan EA et al. // *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59: 37-42.
- Kawamori R. // *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40(Suppl): S532-42.
- Laube H. // *Clin Drug Invest* 2002; 22: 141-56.
- Lebovitz HE. // *Am J Cardiol* 2001; 88 (Suppl): 20H-5H.
- Lowel H., Stieber J, Koenig W et al. // *Diab Stoffw* 8: 11 - 21.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. // *Circulation* 2000; 102: 1014-9.
- Mertes G. // *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 52: 193-204.
- Panzram G (1987) // *Diabetologia* 30: 123-131.
- Raman M, Nesto RW (1996) // *Endocrinol Metab Clin North Am* 25: 425-438.
- Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E et al. // *Diabetes Care* 2000; 23: 1830-4.
- Thielke H, Meusel K (1994) // *Senatsverwaltung für Gesundheit erlin, Diskussionsbeiträge zur Gesundheitsforschung* 19: 1-33.