

## САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА, ЧТО НАМ СЕГОДНЯ ИЗВЕСТНО?

Янишевский С.Н.

*ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

структуре заболеваемости современной популяции особо выделяется неуклонное увеличение количества пациентов с сосудистыми заболеваниями. На медицинских форумах постоянно обсуждаются кардиоваскулярные и цереброваскулярные болезни. Несмотря на то, что тратится много сил и средств на профилактику поражения жизненно-важных органов и систем, количество инфарктов миокарда и инсультов в целом не уменьшается. Для некоторых стран можно отметить увеличение выживаемости, снижение степени инвалидизации после перенесенных инфарктов и инсультов, но число их даже растет. По данным Всемирной организации здравоохранения в странах, к группе которых относится и Россия, в общей структуре смертности до 55% приходится на инфаркты миокарда и мозговые инсульты (Дедов И.И. с соавт., 2008; Гусев Е.И. с соавт., 2007).

Инсульт – третья по частоте причина смертности и одна из главных причин инвалидности (Суслина З.А. с соавт., 2007). Полиморфизм инсульта, как клинического синдрома, зависит не только от многообразия причин, его вызывающих, но и от патофизиологических особенностей этого процесса – темпов формирования инфаркта, состояния коллатерального кровообращения, локализации и степени стеноза магистральных артерий головы и шеи, а также их протяженности, состояния общей гемодинамики, цереброваскулярной реактивности, механизмов ауторегуляции, реологических свойств крови, индивидуальной устойчивости к гипоксии. Все вместе эти факторы определяют локализацию, величину, характер ишемического повреждения и размеры ишемической полутени. Величина остаточного неврологического дефицита во многом определяется состоянием гемодинамического, коллатерального, перфузионного и метаболического резервов головного мозга (Одинак М.М., 2013).

По данным исследования EuroHeart survey, в котором участвовали 110 центров из 25 стран, более 60% пациентов с острой сосудистой патологией имели нарушение углеводного обмена, а у 25% был диагностирован сахарный диабет 2 типа (Bartnik M., 2004). В структуре смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа ведущие места занимают инфаркт миокарда (55%) и мозговой инсульт (29%), что в десятки раз превышает смертность от непосредственного нарушения обмена глюкозы (от комы умирает 3,1% пациентов с диабетом) и микрососудистых осложнений (от гангрены умирает 2,7% пациентов с диабетом). Микрососудистые осложнения приводят в итоге к другим проблемам, связанным с нарушением функции почек, потере зрения и поражению нервной системы. При вовлечении в процесс нервной системы развиваются расстройства чувствительности и движения, нарушения высшей нервной деятельности. Учитывая прогрессивное увеличение пациентов с сахарным диабетом 2 типа, вряд ли можно ожидать уменьшения общего числа инфарктов и инсультов, несмотря на успехи в лечении артериальной гипертензии, дислипидемии и других сосудистых факторов риска.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом в 3 раза превышает аналогичный показатель для популяции в целом. У пациентов с диабетом риск развития острого инфаркта миокарда в 6-10 раз, а мозговых инсультов – в 4-7 раз выше по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием (Чугунова Л.А., 2006). После перенесенного инсульта риск развития смертельного исхода в течение 5 лет в группе пациентов, страдающих диабетом, выше, чем при остальных факторах риска сосудистой патологии (Варакин Ю.Я. с соавт., 2012; Кулеш С.Д. с соавт., 2012).

Инсульт является заболеванием с предотвратимым риском, имеющим высокое социальное и экономическое значение. В настоящее время большое внимание уделяется пониманию взаимоотношений СД2 и кардиоваскулярной патологии, в то время как освещение проблем инсульта и СД2 недостаточно. Существенной недооценкой вклада СД2 в развитие инсульта является тот факт, что во многих исследованиях диабет защищался только при ранее диагностированном заболевании. При поправках на возраст, заболеваемость инсультом у пациентов с СД2

2,9 раза выше, чем у пациентов без СД2 (Суслина З.А. с соавт., 2007; Kissela B. et al., 2005). Исследование в США (Greater Cincinnati–Northern Kentucky Stroke Study (GCNKSS)) обнаружило увеличение риска развития инсульта у пациентов с СД2 в возрасте 45-54 лет более чем в 5 раз, у афроамериканцев риск еще больший в возрастной группе 35-44 лет, составивший 9,9 раз. Это максимальные риски инсульта в США (Kissela B. et al., 2005). Несмотря на то, что инсульты часто встречаются у пациентов с СД2, многие исследователи отмечают существенно низкую частоту развития ТИА у таких пациентов. Вариант «инсульт-диабет» характеризуется низкой вероятностью обратимости неврологической симптоматики. Это особенно подчеркивает проблему профилактики инсульта в этой группе пациентов.

При любом обсуждении сахарного диабета и его осложнений всегда возникает вопрос – связан ли высокий риск инсульта с хронической гипергликемией. Опубликованные исследования дают противоречивые данные. Lehto et al. (1996), исследовав 1059 пациентов с СД2, обнаружили корреляционную связь между риском развития инсульта и базовой концентрацией глюкозы, содержанием гликированного гемоглобина, длительностью СД2 более 7 лет. Причем именно гипергликемия более 13,4 ммоль/л оставалась значимой после учета других кардиоваскулярных факторов риска, отношение шансов составляло 2,6 по отношению к пациентам с нормогликемией. Похожие данные были обнаружены после исследования Honolulu Heart Program, в котором риск развития инсульта

на фоне гипергликемии был выше в 1,4 раза (Abbott R. et al., 2007). Финские исследователи, используя многовариантный анализ, обнаружили значимую зависимость между уровнем гликированного гемоглобина и риском развития инсульта (Kuusisto J. et al., 1994). Более поздние исследования (ARIC – исследование посвященное изучению риска развития атеросклероза и его осложнений) также подтвердили существование связи между гликированным гемоглобином и высоким риском развития инсульта, причем как в группе пациентов с СД2, так и без него. В противовес этому исследование EPIC не выявило связи между повышенным уровнем гликированного гемоглобина пациентов без диагностированного СД2 и риском развития инсульта, что можно объяснить ранними стадиями течения диабета без развития ангиопатических осложнений.

Концентрация глюкозы плазмы натощак более 5,5 ммоль/л имеет сильную корреляционную связь между риском развития инсульта и существующим атеросклеротическим поражением артерий, есть данные, что стресс-индуцированная гипергликемия ассоциирована с худшими исходами ишемического инсульта. Хроническая гипергликемия ассоциирована с повышением риска развития инсульта на 17% на каждый 1% увеличения гликированного гемоглобина (Selvin E. et al., 2004).

Клиническое исследование влияния жесткого контроля гликемии на вероятность развития инсульта проведено в исследовании UKPDS (UK Prevention in Diabete Study). Обнаружено статистически недостоверное снижение риска развития инсульта ( $p=0,52$ ) в группе с достигнутым уровнем гликозилированного гемоглобина 7,0%, что говорит о недостаточности только контроля гликемии для профилактики инсульта при СД2. В исследовании AC-CORD, приостановленном в 2008 году, обнаружено существенное снижение частоты инсультов и инфарктов миокарда при концентрации гликозилированного гемоглобина менее 6%, но при этом сохранялась высокая смертность. Таким образом, нет четкой взаимосвязи между гипергликемией и инсультом. По-видимому, пациенты с СД2 имеют повышенный риск развития инсульта независимо от уровня метаболического контроля. По данным исследования UKPDS применение метформина в качестве основного препарата терапии СД2 снижало риск развития инсульта у пациентов с ожирением на 44% ( $p=0,03$ ) по сравнению с остальными пациентами, но в качестве фактора сравнения использовалось изменение стиля жизни, то есть прямого сравнения с другими сахароснижающими препаратами в то время не проводили. Впоследствии 5-летнее наблюдательное исследование ADOPT не обнаружило разницы между группой метформина и росиглитазоном или глибуридом. Мета-анализ 4 исследований (>10000 пациентов с СД2) по точке «все инсульты» не имело достоверных различий на терапии метформином ( $p=0,18$ ). Субанализ ряда клинических исследований выявил, что применение метформина перед инсультом ассоциировано с развитием не-тяжелых инсультов, при этом функциональные исходы не улучшались (данный результат полностью соответствует парадигме развития инсульта при сахарном диабете 2 типа с основным подтипом – лакунарный). Применение препаратов сульфонилмочевины связано с замедлением прогрессирования микрососудистых осложнений, но риск инсульта при такой терапии повышался на 38%, но статистически это было недостоверно ( $p=0,12$ ). Мета-анализ 13 исследований не выявил достоверного влияния использования сульфонилмочевины на риск развития инсульта, причем данная позиция была характерна как для рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), так и для наблюдательных. Использование у пациентов препарата Репаглинид было ассоциировано с уменьшением толщины комплекса интима-медиа, но данных по инсультам не существует. Другой препарат из группы глинидов

– Натеглинид – в 6-летнем исследовании NAVIGATIR не смог уменьшить риск развития инсульта в сравнении с плацебо. Один из современных способов преодоления гипергликемии – ингибирование фермента альфа-глюкозидазы препаратом Акарбоза существенно снижал скорость развития атеросклероза, но статистику по инсультам не улучшал. В исследовании Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events (PROactive) 5238 пациентов через 34,5 месяца использования пиоглитазона показали уменьшение встречаемости комбинированной вторичной точки: все случаи смерти, нефатальные инфаркты и инсульты в сравнении с плацебо на 16%,  $p=0,027$ . Но число инсультов не уменьшилось. Впоследствии оказалось, что пиоглитазон оказался эффективным в качестве вторичной профилактики инсульта (-47%,  $p=0,0085$ ), но не для первичной (+6%  $p=0,7$ ). Другой представитель группы глитазонов – тиазолидиндион – показал возможность улучшать функциональные исходы после инсульта в дополнении к уменьшению риска развития деменции. Но по-прежнему не уменьшил риск развития инсульта. Одни из наиболее распространенных антигипергликемических препаратов – глиптины в ходе рандомизированных клинических исследований и последующих мета-анализов не продемонстрировали статистически достоверной эффективности в отношении инсульта. Обнадеживающие данные были получены в ходе РКИ SUSTAIN-6, изучавшего Семаглутид ( $OR=0,61$ ,  $p=0,04$ ), но в реальной клинической практике это не подтвердилось.

Принципиально новый подход в лечении гипергликемии осуществлен в препаратах – ингибиторах натрий-глюкозного котранспортера типа 2 или глифлозинах, приводящего к увеличению экскреции почками глюкозы и натрия. Исследование EMPAREG-OUTCOME (эмпаглифлозин) обнаружило снижение тройной композитной точки (кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) на 14% ( $p<0,001$ ), снижение смертности на 38% ( $p<0,001$ ), что является лучшими на сегодняшний день достижениями. Но отдельно снизить частоту инсультов все-таки не удалось ( $p=0,26$ ).

Вместо заключения. Сегодня постепенно меняются и дополняются представления о сахарном диабете 2 типа, как многофакторном заболевании с поливалентным поражающим действием. Вклад различных факторов в развитии патологических изменений различен. Гипергликемия является одним из базовых патофизиологических факторов, который «запускает» каскад реакций, обуславливающий «сосудистое лицо» диабета. В основе измене-

ния перфузии головного мозга лежит не только гипергликемия, а также морфологические изменения сосудистой стенки, хроническая гипоксия и системный воспалительный процесс, приводящие к дисфункции нейроциркуляторных единиц (Янишевский С.Н. с соавт., 2013). Поэтому изолированный целевой контроль гипергликемии в итоге не привел к уменьшению риска развития инсульта. Следует расширять список контролируемых данных и конечных точек для достижения эффективности в профилактике инсульта, как результирующей патологии. Что, например, и было частично показано в результатах исследования эмпаглифлозина. Сочетание медикаментозной терапии диабета, активная профилактика других ассоциированных факторов риска развития инсульта, изменение образа жизни смогут вместе снизить частоту инсультов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

#### Литература

- Дедов, И.И. Эндокринология : национальное руководство / Под ред. акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, чл. кор. РАМН Г.А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
- Гусев, Е.И. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний в Российской Федерации. / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, В.В. Крылов // Неврологический вестник. – 2007. – Т. XXXIX, вып. 1. – С. 128-133.
- Суслина, З.А. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин // Анн. клин. и эксперимент. неврол. – 2007. – № 1. – С.22–28.
- Одинак, М.М. Нейромедиаторная терапия инсульта: результаты некоторых исследований / М.М. Одинак, С.Н. Янишевский, И.А. Вознюк, Н.В. Цыган // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №45-4. – С. 6-12.
- Bartnik, M. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. / M. Bartnik // Eur Heart J. – 2004. – Vol.25(21). – P.1880–1890.
- Чугунова, Л.А. Цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет 2 типа. / Л.А. Чугунова, П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2006. – № 1. – С.34-40.
- Kissela, B. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. / B. Kissela, J. Houry, D. Kleindorfer [et al] // Diabetes Care. – 2008. – Vol.28. – P.355–359.
- Selvin, E. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. / E. Selvin, S. Marinopoulos, G. Berkenblit [et al] // Ann Intern Med. – 2004. – Vol. 141. – P.421–431.
- Янишевский, С.Н. Особенности ремоделирования сосудов при сахарном диабете 2 типа и церебральной дегенеративно-дилатационной артериопатии. / С.Н. Янишевский, О.Н. Гайкова, Т.М. Саруханов [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л.Поленова. – 2013. – Т.V, №1. – С. 37–43.