

J. Hewitt, L.C. Guerra, M.C. Fernandez-Moreno, C. Sierra, университет г. Кардифф, Великобритания

Сахарный диабет и профилактика инсульта: обзор литературы

Инсульт и сахарный диабет (СД), являясь отдельными заболеваниями, имеют много общих черт. Оба характеризуются постоянным ростом распространенности, оба поражают кровеносные сосуды и оба тесно связаны с другими сосудистыми факторами риска, такими как артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия. Различные нарушения углеводного обмена, одним из которых является СД, выявляют почти у двух третей людей с инсультом. Интересно, что агрессивная коррекция уровня гликемии после острого инсульта не показала способности улучшать исходы заболевания или снижать частоту рецидивов. В то же время активное влияние на другие сердечно-сосудистые факторы риска обеспечивает эффективную профилактику инсульта и улучшает его исходы у больных СД.

СД является глобальной медико-социальной проблемой. Его распространенность постоянно увеличивается из-за старения населения и эпидемии ожирения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность СД в мировой популяции оценивается приблизительно в 2,8%, а общее количество людей с диабетом согласно прогнозам вырастет с 171 млн в 2000 году до 366 млн в 2030 году. Только в США более 23 млн человек страдают СД, и по оценкам экспертов количество таких больных в период между 2000 и 2050 годами увеличится на 165%.

Нарушение регуляции уровня гликемии может иметь место в нескольких различных клинических ситуациях: СД, нарушенная толерантность к глюкозе, а также во время острых заболеваний.

Диабет характеризуется хроническим повышением уровня глюкозы в крови. Он может долго оставаться невыявленным у бессимптомных лиц, но при этом являться серьезным фактором риска развития инсульта.

Нарушенной толерантностью к глюкозе называют состояние, при котором уровень гликемии не регулируется должным образом, но показатели глюкозы крови остаются ниже критериев диагностики СД. Нарушение толерантности к глюкозе, как правило, протекает бессимптомно, но при этом является фактором риска развития инсульта, а также часто переходит в явный СД.

Во время острых заболеваний и патологических состояний также может развиваться гипергликемия, в том числе у лиц без диабета или нарушенной толерантности к глюкозе.

Доказано, что СД является независимым фактором риска развития инсульта. По сравнению с лицами без диабета у больных СД риск инсульта повышен как минимум в два раза. Около 20% больных СД умирают от инсульта, что делает его одной из ведущих причин смерти в этой группе населения. Было также показано, что риск ишемического инсульта возрастает с увеличением длительности диабета — примерно на 3% каждый год. От степени гипергликемии зависит размер очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте и его клинические исходы.

Ведение пациентов с СД и инсультом имеет много общего, в первую очередь потому, что диабет оказывает негативное влияние на кровеносные сосуды (в дополнение к другим органам) и инсульт является заболеванием сосудов. Кроме того, и СД, и инсульт обычно ассоциируются с другими сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как АГ и дислипидемия.

Первостепенное значение в ведении пациентов с СД с точки зрения профилактики инсульта имеет агрессивная коррекция сердечно-сосудистых факторов риска. Например, в исследовании UKPDS, в котором принимала участие большая когорта больных СД, было показано, что пожилой возраст, курение, повышенное систолическое артериальное давление (АД), наличие фибрилляции предсердий являются предикторами развития инсульта. За исключением

возраста, все они являются модифицируемыми факторами риска и признаны основными мишенями при проведении профилактики инсульта в популяции лиц без диабета.

Распространенность цереброваскулярных заболеваний у лиц с СД

Показатели распространенности СД и инсульта в разных источниках значительно варьируют. Это обусловлено различиями в методах диагностики СД и инсульта или же в методах оценки их распространенности. Тем не менее согласно результатам большинства исследований СД выявляется примерно у 10-25% лиц с инсультом, а стресс-индуцированная гипергликемия — приблизительно у двух третей.

Например, в исследовании Minnesota Heart Survey распространенность СД у лиц, госпитализированных с инсультом, составила 22,4% у мужчин и 24,7% — у женщин. Barzilay et al. (2001) отобрали 5712 человек в возрасте старше 65 лет для участия в исследовании Cardiovascular Heart Study, провели у них скрининг на наличие цереброваскулярных заболеваний и определили уровень глюкозы крови натощак. Среди лиц, у которых был выявлен СД, распространенность цереброваскулярных заболеваний составила 12,6% для мужчин и 12,7% — для женщин. В исследовании MRC Study of Older People, в котором был проведен опрос более 15 тыс. человек в возрасте старше 75 лет, распространенность инсульта в анамнезе составила 15,5% у мужчин и 12,6% — у женщин.

Механизмы негативного влияния гипергликемии на сердечно-сосудистую систему и головной мозг

Для объяснения негативного влияния повышенного уровня глюкозы крови на сердечно-сосудистую систему было предложено несколько косвенных и прямых путей, которые в конечном итоге приводят к ускоренному развитию атеросклероза. Косвенные пути, запускаемые гипергликемией, включают усугубление дислипидемии, особенно развитие атерогенной дислипидемии (повышение уровня мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышение уровня триглицеридов), и нарушение функции симпатической нервной системы. Прямым механизмом ускорения атеросклеротического процесса вследствие гипергликемии является вызываемая ею эндотелиальная дисфункция, которая в свою очередь оказывает вазоконстрикторный, провоспалительный и протромботический эффекты, что способствует формированию атеросклеротической бляшки и ее разрыву.

Патофизиология цереброваскулярных заболеваний у лиц с СД изучена не до конца, однако известно, что при СД поражаются и крупные, и мелкие кровеносные сосуды головного мозга. В ряде исследований не было выявлено связи между СД и определенным подтипом ишемического инсульта.

Профилактика инсульта у лиц с диабетом

Гликемический контроль

Доказано, что улучшение гликемического контроля снижает риск развития таких распространенных осложнений СД, как ретинопатия, нефропатия, нейропатия. Однако не удалось показать, что улучшение гликемического контроля снижает частоту инсульта или повышает выживаемость после него. Многочисленные обсервационные и рандомизированные контролируемые исследования не продемонстрировали никакой выгоды от жесткого контроля гликемии в отношении снижения риска развития инсульта.

В частности, три масштабных рандомизированных клинических исследования, посвященных изучению эффективности и безопасности интенсивного гликемического контроля у лиц с СД и наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта или дополнительных сосудистых факторов риска, не показали снижения частоты неблагоприятных кардиоваскулярных событий, в том числе инсульта или смерти, в группах пациентов, подвергшихся интенсивной коррекции уровня гликемии. Это такие известные исследования, как ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial).

В исследовании ACCORD принимали участие 10 251 пациент с СД 2 типа и наличием сосудистого заболевания или множественных факторов сосудистого риска. Они были рандомизированы в группы интенсивного контроля гликемии (целевой уровень $HbA_{1c} < 6\%$) или стандартного лечения (целевой уровень HbA_{1c} 7-7,9%). Данное исследование было досрочно остановлено в среднем через 3,5 года после начала в связи с достоверным повышением смертности пациентов, рандомизированных в группу интенсивного лечения (отношение риска 1,22; 95% доверительный интервал 1,01-1,46). При этом не было выявлено статистически значимой разницы между группами по частоте нефатального инсульта (ОР 1,06, 95% ДИ 0,75-1,50, $p=0,72$), как и по первичной комбинированной конечной точке, включавшей нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистую смерть (ОР 0,90; 95% ДИ 0,78-1,04, $p=0,16$).

Исследование ADVANCE также не смогло показать преимуществ интенсивного контроля гликемии во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий. В этом исследовании принимали участие 11 140 пациентов с СД 2 типа и наличием в анамнезе макрососудистых заболеваний или иных сосудистых факторов риска. Они были рандомизированы для интенсивного контроля гликемии (целевой уровень $HbA_{1c} < 6,5\%$) или стандартного лечения (целевой уровень $HbA_{1c} \leq 7\%$). Тридцать два процента участников исследования имели в анамнезе серьезные кардиоваскулярные заболевания, из них 9% ранее перенесли инсульт. В ADVANCE не было отмечено достоверного

снижения частоты неблагоприятных макрососудистых событий (ОР 0,94, 95% ДИ 0,84-1,06, $p=0,32$) и нефатального инсульта в частности (по 3,8% в обеих группах лечения). В отличие от исследования ACCORD в ADVANCE не было достоверных различий по смертности между группами интенсивного и стандартного лечения.

И наконец, в исследовании VADT ветераны-участники ($n=1791$) с СД 2 типа были также рандомизированы для получения интенсивной и стандартной сахароснижающей терапии. Как и в упомянутых выше исследованиях, в нем не было обнаружено достоверных различий между группами по любому из компонентов комбинированной первичной конечной точки, включившей время до возникновения первого серьезного сердечно-сосудистого события и общую смертность (ОР 1,07, 95% ДИ 0,81-1,42, $p=0,62$).

Таким образом, результаты этих исследований показали, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или наличием сосудистых факторов риска не следует устанавливать очень жесткие целевые уровни гликемии, в частности $HbA_{1c} < 6,5\%$.

В случае уже развившегося инсульта агрессивная коррекция гликемии также не продемонстрировала преимуществ. Наиболее крупное из проведенных на сегодняшний день исследований по этой проблеме GIST (Glucose Insulin in Stroke Trial) включило 933 пациента. Они были рандомизированы в группы инфузии раствора глюкозы, инсулина и калия (ГИК) или отсутствия вмешательства. Это исследование не показало преимуществ ГИК в отношении 90-дневной смертности (первичная конечная точка) или риска развития тяжелой инвалидности (вторичная конечная точка).

Отсутствие преимуществ жесткого гликемического контроля в отношении первичной и вторичной профилактики инсульта еще не до конца понятно и, по всей видимости, имеет несколько причин.

Одной из гипотез является повышение риска развития гипогликемических состояний при жестком контроле гликемии. Прямой связи между гипогликемией и инсультом нет. Однако в исследовании GRASP, в котором оценивали возможности агрессивного контроля гликемии при инсульте, была показана четкая корреляция между жестким контролем уровня глюкозы крови и гипогликемическими состояниями. Кроме того, гипогликемии, особенно тяжелые и повторяющиеся, ассоциируются с когнитивными нарушениями. Предполагается, что цереброваскулярные нарушения, развивающиеся вследствие гипогликемии, могут быть результатом прямого повреждения нейронов.

Еще одно возможное объяснение отсутствия преимуществ жесткого контроля гликемии — неблагоприятное влияние сахароснижающих препаратов, например задержка жидкости и повышение риска развития сердечной недостаточности, отмеченные для тиазолидиндионов, или связанное с инсулинотерапией увеличение веса пациентов.

Артериальная гипертензия

В отличие от контроля гликемии оптимизация лечения АГ показала способность уменьшать частоту инсульта у больных СД в ряде рандомизированных контролируемых исследований. Одним из знаковых в этом направлении стало исследование HOPE с участием 3577 лиц с СД в возрасте 55 лет и старше, наличием сердечно-сосудистых событий в анамнезе или, по крайней мере, с одним фактором кардиоваскулярного риска. Пациентов рандомизировали для получения рамиприла или плацебо. Было показано, что в группе, получавшей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) рамиприл, риск инсульта снизился на 33% по сравнению с плацебо. В еще одном хорошо

Продолжение на стр. 29.

J. Hewitt, L.C. Guerra, M.C. Fernandez-Moreno, C. Sierra, университет г. Кардифф, Великобритания

Сахарный диабет и профилактика инсульта: обзор литературы

Продолжение. Начало на стр. 27.

известном исследовании PROGRESS сравнивали периндоприл с плацебо. Анализ результатов лечения подгруппы пациентов с СД показал, что они получили такую же пользу от активного лечения АГ, как и лица без диабета.

В настоящее время ведутся дискуссии относительно оптимальных уровней АД у больных СД. До недавнего времени клинические руководства предлагали достаточно низкие целевые уровни АД для больных СД, как правило, ниже 130/80 мм рт. ст. Однако эта позиция была поставлена под сомнение после получения результатов антигипертензивной ветви исследования ACCORD. Это исследование, в котором применялись самые разнообразные препараты для лечения АГ и их комбинации, показало отсутствие преимуществ снижения систолического АД менее 120 мм рт. ст. по сравнению со снижением до 140 мм рт. ст. в популяции лиц с СД, средний возраст которых составил 62 года. Возможно, в будущем это найдет отражение в клинических руководствах и окончательно будет согласован приемлемый уровень АД для больных СД, по крайней мере для его систолического компонента. У пожилых людей с диабетом часто отмечается постуральная гипотензия и полипрагмазия, поэтому определение оптимального целевого уровня систолического АД для них особенно актуально.

Практические рекомендации по антигипертензивной терапии отличаются в разных странах, у разных научных организаций, а также для разных категорий пациентов. Их рассмотрение не входит в задачи данной публикации. Однако следует четко понимать, что агрессивное лечение АГ у лиц с СД является принципиально важным независимо от используемых для достижения целевого уровня АД препаратов.

Что же касается выбора препаратов, то следует принимать во внимание тот факт, что β-адреноблокаторы могут ухудшать контроль гликемии, поэтому по возможности их назначения лучше избегать. В связи с тем что большая часть доказательной базы по лечению АГ у пациентов с СД получена при использовании ингибиторов АПФ, большинство клинических руководств предлагают использовать препараты именно этой группы в качестве первой линии терапии АГ с целью первичной и вторичной профилактики инсульта у больных СД. При наличии диабетической нефропатии (микро- или макроальбуминурии, нарушений клубочковой фильтрации) в качестве терапии первой линии рекомендованы препараты, ингибирующие ренин-ангиотензиновую систему. Это могут быть либо ингибиторы АПФ, либо блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Обе группы препаратов продемонстрировали способность сохранять и улучшать функцию почек у лиц с СД и АГ. При использовании любого из этих препаратов важно титровать дозу до максимально переносимой, поскольку их положительный эффект при этом повышается. К сожалению, в клинической практике данные препараты обычно назначают в более низких дозах, чем это необходимо.

Дислипидемия

Исследование Heart Protection Study помимо прочих выводов подтвердило пользу снижения уровня холестерина в отношении профилактики инсульта. Авторы этого исследования (Collins et al., 2003) сравнили эффективность симvastатина в дозе 40 мг и плацебо

в отношении профилактики первого инсульта в большой когорте пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска. Субанализ результатов лечения подгруппы больных СД, среди которых были также лица без других факторов сердечно-сосудистого риска, продемонстрировал преимущества симvastатина в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов, в том числе инсульта, как части комбинированной первичной конечной точки. Исследователи обнаружили, что даже у больных СД с исходно низким уровнем общего холестерина (<3 ммоль/л) любое его снижение было эффективным с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых событий. Таким образом, каждый пациент с СД нуждается в длительной гипоплипидемической терапии независимо от начального уровня холестерина в крови.

Роль снижения уровня ЛПНП для вторичной профилактики инсульта была до недавнего времени неизвестной. Для прояснения этого вопроса было проведено исследование SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels). В этом исследовании пациенты (n=4731), перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку, но без диагностированной ишемической болезни сердца или фибрилляции предсердий, были рандомизированы в группу плацебо или аторвастатина в дозе 80 мг/сут. Исследование показало снижение риска фатального и нефатального инсульта на 16% (p=0,03) и снижение риска транзиторной ишемической атаки и инсульта на 23% (p=0,001) в результате терапии аторвастатином. Также было отмечено снижение риска развития коронарных событий (OR 0,58; p<0,001). Вторичный анализ исследования SPARCL, в котором изучали эффективность аторвастатина в снижении риска инсульта у пациентов с СД 2 типа или метаболическим синдромом с недавно перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой, продемонстрировал, что у пациентов с СД 2 типа исходно выше риск повторного инсульта (OR 1,62, 95% ДИ 1,33-1,98, p<0,001) и сердечно-сосудистых событий по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена. В свою очередь, эффективность аторвастатина в отношении профилактики указанных событий у пациентов с диабетом не отличалась от таковой у лиц без диабета.

Антиагрегантная терапия

Тромбоциты играют важную роль в процессе атерогенеза и развитии атеротромботических осложнений у пациентов с СД. При этом важно отметить, что тромбоциты у пациентов с СД, особенно с СД 2 типа, обладают повышенной активностью. Причины этого явления не до конца изучены. Предполагается, что повышению активности тромбоцитов способствуют метаболические нарушения, такие как гипергликемия, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция.

Кроме того, у больных с СД снижена клиническая эффективность аспирина по сравнению с лицами без диабета, то есть наблюдается так называемая аспиринорезистентность. Одним из механизмов формирования данного феномена считается гипергликемия. Усиление гликозилирования белков тромбоцитов и факторов свертывания крови у больных диабетом может влиять на ацетилирование аспирина.

Для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД антиагрегантные препараты назначают на основании комплексной оценки степени сердечно-сосудистого риска с помощью

специальных шкал. Одной из широко применяемых является Фрамингемская шкала, в которой среди прочих факторов риска используются СД и инсульт в анамнезе для расчета вероятности сердечно-сосудистых событий в будущем, включая тот же инсульт. Следует подчеркнуть, что решение об использовании аспирина в качестве первичной профилактики у больных СД остается за врачом, поскольку клинические контролируемые исследования не смогли убедительно показать преимуществ регулярного применения аспирина с этой целью, хотя такая терапия является достаточно безопасной, без существенного повышения риска кровотечений. Кроме того, в настоящее время существует мало доказательств в пользу применения других антиагрегантных препаратов, например клопидогреля, с целью первичной профилактики инсульта у больных СД.

Что касается выбора препарата для вторичной профилактики у лиц, уже перенесших инсульт, доказательная база сравнения аспирина и клопидогреля у пациентов с СД 2 типа весьма скромная. Сравнению этих препаратов было посвящено исследование CAPRIE, включившее лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, треть из которых уже перенесли ранее инсульт. Post hoc анализ результатов лечения подгруппы больных СД показал, что клопидогрель имеет преимущества перед аспирином у этих больных. Тем не менее вторичная профилактика, как правило, проводится в соответствии с локальными клиническими руководствами и обычно заключается в назначении аспирина (с или без добавления дипиридамола) или клопидогреля.

В настоящее время нет веских оснований полагать, что сочетание аспирина и клопидогреля дает терапевтическое преимущество, даже у лиц высокого риска, к которым относятся диабетики, а фактически такая комбинация может оказаться вредной. Например, в исследовании MATCH принимали участие пациенты высокого риска — с инсультом или ТИА в анамнезе и еще как минимум одним дополнительным фактором риска. Лица, которые уже принимали клопидогрель, были рандомизированы для приема в дополнение либо аспирина, либо плацебо. В исследовании не удалось показать снижения первичной комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (которая включала и инсульт), но в то же время отмечена более высокая частота кровотечений при использовании комбинации двух препаратов. Еще одно исследование, CHARISMA, в котором принимали участие более 15 тыс. лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, не показало никаких преимуществ комбинации клопидогреля и аспирина по сравнению с монотерапией аспирином по влиянию на первичную комбинированную конечную точку, включавшую инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистую смерть. Однако следует отметить, что это исследование не показало роста частоты кровотечений при комбинированной терапии.

Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий является фактором риска развития эмболического инсульта. Риск инсульта варьирует у разных людей с мерцательной аритмией и обычно в клинической практике рассчитывается с помощью специальных утвержденных шкал, таких как CHADS₂. СД является одним из дополнительных факторов риска развития инсульта у лиц с фибрилляцией предсердий и включен во многие шкалы.

В зависимости от степени риска, определенной с помощью специальной шкалы, можно рекомендовать использование варфарина, который убедительно показал способность снижать риск инсульта у лиц с мерцательной аритмией. Однако следует помнить, что варфарин повышает риск кровотечения, для развития его эффекта требуется время, и, наконец, он подходит не всем пациентам.

Поэтому часто таким пациентам назначают аспирин в качестве приемлемой, хотя и менее эффективной альтернативы.

Недавно в качестве альтернативы варфарину были предложены ингибиторы фактора Ха (тромбина). Ряд клинических исследований, например RE-LY, показал, что эти препараты так же эффективны, как варфарин. Хотя это и подобные ему исследования включали в том числе больных СД, пока нет отдельных данных об эффективности данных препаратов именно у диабетиков.

Хирургическое лечение

Каротидная эндартерэктомия имеет преимущества перед медикаментозной терапией в остром периоде у пациентов с симптомным инсультом и хирургически значимым стенозом сонной артерии. Эта рекомендация относится и к лицам с СД.

Закрытие открытого овального окна также рекомендуется в определенных клинических ситуациях. Но существует мало доказательств эффективности в общей популяции лиц с инсультом, а для больных диабетом и вовсе отсутствуют отдельные рекомендации и доказательная база по этому методу.

Курение и модификация образа жизни

Курение и инсульт представляют собой очень опасную комбинацию. Еще больший вред эта комбинация наносит лицам с СД, поскольку добавляется дополнительный фактор риска. Всем без исключения пациентам, в том числе лицам с СД и особенно перенесшим инсульт, необходимо рекомендовать отказаться от курения.

Кроме того, здоровый образ жизни, рациональное питание, физические упражнения, умеренность потребления алкоголя и нормализация веса так же важны с точки зрения профилактики инсульта, как для пациентов с диабетом, так и для лиц без него. Эти рекомендации должны быть даны всем пациентам и являться обязательной частью рутинной клинической практики.

Выводы

Инсульт часто развивается у больных СД. Это неудивительно, поскольку диабет является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза. Что действительно удивительно, так это то, что агрессивный контроль гипергликемии не показал преимуществ с точки зрения как первичной, так и вторичной профилактики инсульта у больных СД.

В то же время АГ, напротив, особенно эффективно у лиц с СД с точки зрения профилактики инсульта. Имеющиеся в настоящее время доказательства позволяют определить уровень 140/80 мм рт. ст. как верхнюю границу целевого диапазона АД для больных СД, а 120 мм рт. ст. рассматривать как нижнюю границу целевого диапазона систолического АД. Препаратами первой линии для антигипертензивной терапии у пациентов с СД 2 типа сегодня считаются ингибиторы АПФ.

Уровень холестерина следует снижать у больных СД независимо от его исходного значения.

Другие факторы риска развития инсульта у больных СД также требуют коррекции, при этом практически нет отличий при ведении пациентов с СД по сравнению с общей популяцией. Полученные до сегодняшнего дня доказательства для когорты больных СД убедительно показывают, что они в такой же или даже большей степени выигрывают от тщательного контроля факторов риска инсульта по сравнению с лицами без диабета.

Список литературы находится в редакции. Stroke Res Treat. 2012; 2012: 673187.

Перевод с англ. Наталии Мищенко

Напечатано при поддержке Представительства Пфайзер Ейч. Си. Пи. Корпорейшн в Украине.