



Профилактика инсульта у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Остроумова О.Д.^{1, 2}, Шаталова Н.А.¹, Кочетков А.И.¹, Филиппова Т.В.¹, Кроткова И.Ф.¹, Милованова О.А.¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва

В настоящий момент инсульт занимает второе место среди причин смерти во всем мире. Не только сахарный диабет, но и предиабет увеличивают риски возникновения ишемического инсульта, в том числе повторного. Таким образом, при ведении пациентов с сахарным диабетом и предиабетом важным аспектом является проведение мероприятий по первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта. И первичная, и вторичная профилактика инсульта у пациентов с метаболическими нарушениями включают модификацию образа жизни, контроль и поддержание артериального давления, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и глюкозы крови. У пациентов с сахарным диабетом и предиабетом сахароснижающий препарат группы тиазолидиндионов пиоглитазон, помимо статистически значимого снижения уровня глюкозы крови, уменьшает риск развития первичного и повторного ишемического инсульта.

Ключевые слова: сахарный диабет, предиабет, ишемический инсульт, первичная и вторичная профилактика инсульта, пероральные сахароснижающие препараты, пиоглитазон.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Шаталова Н.А., Кочетков А.И., Филиппова Т.В., Кроткова И.Ф., Милованова О.А. Профилактика инсульта у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом: новые возможности. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(4): 88–95. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-23



Stroke prevention in patients with prediabetes and diabetes mellitus: New opportunities

Ostroumova O.D.^{1, 2}, Shatalova N.A.¹, Kochetkov A.I.¹, Filippova T.V.¹, Krotkova I.F.¹, Milovanova O.A.¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Currently, stroke ranks second among the causes of death worldwide. Not only diabetes mellitus, but also prediabetes increase the risk of ischemic stroke, including recurrent stroke. Thus, in the management of patients with diabetes mellitus and prediabetes, an important aspect is the implementation of measures for the primary and secondary prevention of ischemic stroke. Both primary and secondary prevention of stroke in patients with metabolic disorders include lifestyle modification, control and maintenance of blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol, and blood glucose control. In patients with diabetes mellitus and prediabetes, pioglitazone, a hypoglycemic drug of the thiazolidinedione group, in addition to a statistically significant decrease in blood glucose levels, reduces the risk of primary and recurrent ischemic stroke.

Key words: diabetes mellitus, prediabetes, ischaemic stroke, primary and secondary prevention of ischaemic stroke, oral hypoglycemic drugs, pioglitazone.

For citation: Ostroumova O.D., Shatalova N.A., Kochetkov A.I., Filippova T.V., Krotkova I.F., Milovanova O.A. Stroke prevention in patients with prediabetes and diabetes mellitus: New opportunities. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(4): 88–95. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-23

Введение

Согласно отчету, опубликованному в 2024 г. Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association, АНА), инсульт — вторая по частоте причина смерти во всем мире [1]: в 2021 г. от него умерли 7 439 649 пациентов, что на 47% превышает аналогичный показатель 1991 г. В России с 2015 по 2016 г.

ежегодно регистрировалось от 430 до 470 тыс. случаев инсульта в год, при этом госпитальная летальность варьировалась от 17,6 до 20,7% [2].

В подавляющем большинстве случаев у пациентов встречается ишемический инсульт, в основе которого лежит острое нарушение перфузии клеток головного мозга [3].

К основным предрасполагающим факторам, ассоциированным с возникновением ишемического инсульта, относятся чрезмерное употребление алкоголя, высокий уровень общего холестерина в крови, курение, артериальная гипертензия (АГ), другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и фибрилляцию предсердий (ФП), малоподвижный образ жизни, раса / этническая принадлежность (т.е. генетическая изменчивость) и депрессия [3]. Пол является еще одним определяющим фактором заболеваемости ишемическим инсультом: к его развитию более склонны женщины по сравнению с мужчинами [3]. Кроме того, заболеваемость инсультами увеличивается с возрастом [3].

Немаловажным фактором риска развития инсульта выступает и высокий уровень гликемии / наличие нарушений углеводного обмена [4–6]. Так, результаты систематического обзора и метаанализа Mitsios J.P. et al. [4], объединившего 29 исследований ($n=532\,779$) дизайна «случай – контроль», в которых изучалась возможная связь между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и риском инсульта среди пациентов как с сахарным диабетом (СД), так и без него, показали: на каждый 1% прирост HbA1c отношение рисков (ОР) развития первого инсульта составляет 1,12 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,91–1,39) в когортах пациентов без диабета и 1,17 (95% ДИ: 1,09–1,25) в когортах больных с наличием этого заболевания. Если ограничиться исследованиями, посвященными только впервые возникшему ишемическому инсульту, то в них ОР достигает 1,49 (95% ДИ: 1,32–1,69) и 1,24 (95% ДИ: 1,11–1,39) для когорт пациентов без СД и с СД соответственно. По сравнению со значениями HbA1c $<5,7\%$, уровень этого маркера $\geq 6,5\%$ был статистически значимо ассоциирован с повышенной вероятностью развития первого инсульта (ОР 2,15; 95% ДИ: 1,76–2,63), тогда как показатели HbA1c в диапазоне 5,7–6,5% не были статистически значимо связаны с риском первого инсульта (ОР 1,19; 95% ДИ: 0,87–1,62).

Cai X. et al. [5] в систематическом обзоре и метаанализе 129 исследований ($n=10069\,955$) изучали влияние предиабета (в понятие предиабета включался любой из следующих диагнозов: нарушенная гликемия натощак в соответствии с определением Американской диабетической ассоциации или Всемирной организации здравоохранения, нарушение толерантности к глюкозе или повышенный уровень HbA1c согласно критериям Американской диабетической ассоциации) на риск развития ССЗ и инсульта. Авторы выявили, что у пациентов с предиабетом риск инсульта статистически значимо выше (ОР 1,14; 95% ДИ: 1,08–1,20) по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена. Также было обнаружено, что уровень глюкозы в плазме крови натощак в диапазоне 6,1–6,9 ммоль/л был статистически значимо ассоциирован с повышением риска развития инсульта (ОР 1,18; 95% ДИ: 1,05–1,32).

В своем проспективном исследовании Janghorbani M. et al. [6] в течение 24 лет наблюдали женщин в возрасте от 30 до 55 лет и установили, что в группе пациенток с СД 2 типа (СД2; $n=10766$) риск инсульта был в 2 раза выше по сравнению с женщинами без диабета ($n=105247$; ОР 2,3; 95% ДИ: 2,0–2,6), а в группе пациенток с СД 1 типа ($n=303$) риск возникновения инсульта оказался выше в 6 раз по сравнению с контрольной группой женщин без СД (ОР 6,3; 95% ДИ: 4,0–9,8). Сходная закономерность была обнаружена и в отношении отдельных подтипов ишемического инсульта (атеротромботического и лакунарного) [6]. Наличие СД1 было также статистически значимо связано с повышенным риском развития геморрагического инсульта (ОР 3,8; 95% ДИ: 1,2–11,8), тогда как у пациентов с СД2 подобная закономерность выявлена не была (ОР 1,0; 95% ДИ: 0,7–1,4).

Кроме того, гипергликемия оказывает негативное влияние на течение инсульта, эффективность его лечения, а также продолжительность жизни пациента. Так, Eriksson M. et al. [7] наблюдали (средний период наблюдения – 6,1 года) пациентов ($n=12\,375$) после ишемического инсульта. Согласно полученным данным, медиана выживаемости этих больных при наличии СД составила 5,0 года, а в отсутствие этого заболевания – 9,7 года (различия между группами были статистически значимы, $p < 0,001$). Показатели смертности пациентов с СД / без СД через 28 дней равнялись 15 и 12% соответственно, через 1 год – 25 и 18%, через 5 лет – 50 и 32%, а через 10 лет – 73 и 51% соответственно.

Desilles J.P. et al. [8] в систематическом обзоре и метаанализе (54 наблюдательных исследования и данные регистра пациентов, $n=704$) продемонстрировали связь СД с неблагоприятными исходами ишемического инсульта (сохранение ≥ 3 баллов по шкале Рэнкина на протяжении 90 дней после дебюта симптомов), несмотря на проведение тромболитической терапии в остром периоде ишемического инсульта: отношение шансов (ОШ) для суммы 0–2 баллов по модифицированной по шкале Рэнкина через 90 дней составило 0,76 (95% ДИ: 0,73–0,79). Также у пациентов с СД был выше риск развития симптомного внутричерепного кровоизлияния (ОШ 1,38; 95% ДИ: 1,21–1,56), ассоциированного с тромболитической терапией. В исследовании Wu S. et al. [9] у пациентов с HbA1c $\geq 7,2\%$ риск смерти в течение 1 года после перенесенного ишемического инсульта оказался выше практически в 2,5 раза (ОР 2,45; 95% ДИ: 0,54–11,15).

Патогенетические механизмы влияния гипергликемии на риск развития и неблагоприятное течение инсульта

Ключевая роль в патологическом влиянии гипергликемии на развитие и течение инсульта принадлежит эндотелиальной дисфункции [10]. При этом у пациентов с СД2 эндотелиальная дисфункция, связанная с инсулинорезистентностью, по-видимому, предшествует развитию явной гипергликемии [11].

Эндотелий состоит из единственного клеточного слоя, выстилающего внутреннюю поверхность просвета сосудов и действующего как барьер между кровью и стенкой сосуда [12]. Эндотелиальные клетки выполняют множество функций, включая регуляцию клеточной адгезии, роста и метаболизма тканей, ангиогенеза, воспалительных реакций, целостности сосудов, гемостаза, проницаемости сосудов, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, активации тромбоцитов, фибринолиза, образования тромбов и поддержания текучести крови [13]. Эндотелий отвечает за поддержание сосудистого тонуса путем выработки вазодилаторов, включая оксид азота (NO) и простаглицин (PGI₂), а также сосудосуживающих средств, таких как эндотелин-1, ангиотензин II и активные формы кислорода [13]. В эндотелиальных клетках также синтезируются протромботические молекулы, в том числе фактор Виллебранда (способствует агрегации тромбоцитов), ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1; подавляет фибринолиз) и антитромботические молекулы, включая NO и PGI₂ (ингибирует агрегацию тромбоцитов) [14].

Развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов с СД, а также у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе определяют три основных фактора: гипергликемию, инсулинорезистентность и свободные жирные кислоты.

Гипергликемия

При гипергликемии активируются различные пути (полиоловый, гексозаминовый, диацилглицерол – протеинкиназа С) метаболизма глюкозы. В полиоловом пути окисления активное участие принимает фермент никотинамидадениндинуклеотидфосфоксидаза (НАДФН-оксидаза) – клеточный мембраносвязанный мультимолекулярный ферментный комплекс [15, 16]. При дефиците НАДФН уменьшается синтез NO и возрастает число свободных радикалов [17]. NO обладает вазопротективным действием, ингибируя пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, экспрессию воспалительных цитокинов и агрегацию тромбоцитов; и, напротив, снижение образования NO усиливает экспрессию PAI-1, фактора Виллебранда и молекул адгезии [15].

Результатом активации гексозаминового пути метаболизма глюкозы в условиях гипергликемии становится изменение активности транскрипционных факторов, таких как белок Sp1 (specificity protein 1) и транскрипционный ядерный фактор каппа-би (NF-κB) [17]. Sp1 индуцирует синтез PAI-1, в результате чего ингибируется переход плазминогена в плазмин и, тем самым, предотвращается лизис тромбов [15, 18]. NF-κB влияет на выработку воспалительных цитокинов [15].

Активация сигнального пути диацилглицерол – протеинкиназа С при гипергликемии в конечном итоге приводит к активации протеинкиназы С, в результате

чего увеличивается проницаемость сосудистой стенки, нарушается релаксация сосудов, возникает окислительный стресс, а также возрастает продукция фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермального фактора роста и фактора некроза опухоли-альфа [15]. Протеинкиназа С, воздействуя на NF-κB, подавляет активность растворимой гуанилатциклазы, с помощью которой NO вызывает вазодилатацию [19].

Инсулинорезистентность

Основные сигнальные пути, участвующие в трансдукции, усилении и подавлении сигнала инсулина, включают два основных пути, а именно путь с участием фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ответственный за метаболические и гемодинамические эффекты, и путь с участием митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) для регуляции экспрессии генов, дифференцировки и роста клеток. Как правило, инсулин способствует выработке NO путем активации эндотелиальной NO-синтазы через PI3K-зависимый путь и секреции эндотелина-1 через МАРК-зависимый путь [20].

В условиях инсулинорезистентности нарушается сигнальный путь PI3K. Это вызывает уменьшение продукции NO и активацию сигнального пути МАРК, что, в свою очередь, приводит к увеличению выработки эндотелина-1 и в конечном итоге к развитию эндотелиальной дисфункции [21]. В совокупности эти данные указывают на то, что эндотелиальная дисфункция и инсулинорезистентность способствуют нарушению клеточного поглощения глюкозы, NO-зависимой вазодилатации, усилению окислительного стресса и воспалению.

Наряду с этим в условиях инсулинорезистентности стимулируются пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и избыточное высвобождение свободных жирных кислот в жировой ткани, следствием чего в дальнейшем становятся усиление окислительного стресса и активация протеинкиназ [22].

Свободные жирные кислоты

Повышенные уровни свободных жирных кислот в крови объясняются чрезмерным высвобождением этих веществ из жировой ткани и снижением их поглощения скелетными мышцами [23] в условиях гипергликемии и инсулинорезистентности. Избыточное количество свободных жирных кислот негативно влияет на рецептор-опосредованные сигнальные пути инсулина в жировой ткани, печени и скелетных мышцах. Отложение высокотоксичных свободных жирных кислот в виде избытка триглицеридов на фоне инсулинорезистентности приводит к перекисному окислению липидов и окислительному стрессу, а это, в свою очередь, обуславливает снижение синтеза NO и простаглицина [24]. Кроме того, свободные жирные кислоты активируют NF-κB, который, как уже отмечалось, играет ключевую роль в инициации воспалительной

реакции, индуцируя экспрессию и секрецию хемокинов и цитокинов, которые привлекают и активируют иммунные клетки [24].

Основные принципы профилактики первого и повторного ишемического инсульта у пациентов с сахарным диабетом / предиабетом

Одновременно и к первичной, и ко вторичной профилактике ишемического инсульта можно отнести модификацию образа жизни, нормализацию цифр артериального давления (АД), контроль уровня липидов в крови (достижение целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПНП) и контроль уровня глюкозы крови [25]. При этом ведение пациентов требует комплексного подхода с коррекцией всех модифицируемых факторов риска развития инсульта.

Модификация образа жизни заключается в отказе от курения и злоупотребления алкоголем, снижении массы тела у лиц с ожирением / избыточной массой тела [25].

Достижение и поддержание целевых цифр АД

Как в российских [26], так и в европейских клинических рекомендациях по АГ [27] говорится о необходимости снижать АД до уровня 120–129 / 70–79 мм рт. ст. (при условии хорошей переносимости). Это относится и к больным с сочетанием АГ и СД, и к общей популяции пациентов с АГ (включая лиц с предиабетом). В отдельных случаях могут быть рассмотрены более высокие целевые уровни АД, однако в любом случае необходимо стремиться к снижению АД ниже 140/90 мм рт. ст. [26, 27].

Bangalore S. et al. [28] в систематическом обзоре и метаанализе 13 рандомизированных клинических исследований (n=37 736) обнаружили, что у пациентов с СД2 или с нарушением толерантности к глюкозе риск инсульта статистически значимо снижается при уровне систолического АД <130 мм рт. ст. (p=0,005).

Исходя из вышесказанного, в рамках первичной профилактики инсульта целевые значения АД у пациентов с СД или с нарушенной толерантностью глюкозы должны составлять <130/80 мм рт. ст.

В отношении пациентов с наличием инсульта в анамнезе в качестве целевых цифр АД также рекомендованы его уровни 120–129 / 70–79 мм рт. ст. [26, 27]. В случае плохой переносимости таких показателей рекомендовано достижение уровня АД, максимально близкого к его целевым цифрам [29].

Что касается конкретной схемы антигипертензивной терапии, то, согласно действующим рекомендациям по АГ [26, 27], всем пациентам с СД уже на старте лечения рекомендуется применение комбинации препаратов: ингибитора АПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) в сочетании с блокатором кальциевых каналов (БКК) или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком.

Контроль уровня липидов крови

У всех пациентов с СД должны быть достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП. Именно это позволяет минимизировать риск развития первого и повторного ишемического инсульта [30]. Целевые уровни ХС ЛПНП у пациентов с СД разнятся и зависят от категории сердечно-сосудистого риска (очень высокий, высокий, умеренный) [31]. Больные СД с наличием поражений органов-мишеней и/или ССЗ атеросклеротического генеза и/или хронической болезни почек (ХБП) 4–5 стадий или с наличием ≥ 3 факторов риска ССЗ, а также пациенты с ранним дебютом СД (длительностью заболевания >20 лет) относятся к категории очень высокого риска [31]. В категорию высокого риска входят пациенты с СД без поражения органов-мишеней, с длительностью заболевания >10 лет или с наличием факторов риска ССЗ и/или ХБП 3-й стадии [31]. Группу умеренного риска составляют молодые пациенты с СД (моложе 35 лет при СД 1 типа и моложе 50 лет при СД2) с длительностью СД менее 10 лет без поражения органов-мишеней и без других факторов риска ССЗ [31].

Лицам с предиабетом, так же как и другим пациентам без ССЗ, СД, ХБП, семейной гиперхолестеринемии, с ХС ЛПНП <4,9 ммоль/л рекомендовано рассчитывать сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE2 [32] или SCORE2-OP (для лиц старше 70 лет) [33], больным с СД — по шкале SCORE 2 Diabetes [34].

У пациентов очень высокого риска рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л и снижение его по меньшей мере на 50% от исходного через 8 ± 4 нед. терапии в рамках как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта [31]. Для пациентов высокого риска рекомендован целевой уровень ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного [31]. Для больных умеренного риска целевые значения этого показателя составляют <2,6 ммоль/л в случае первичной профилактики ССЗ, в том числе инсульта [31].

Препаратами первой линии для достижения целевых значений ХС ЛПНП служат статины, при их неэффективности к терапии рекомендовано добавить эзетимиб и/или ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексининовой типа 9 (PCSK9) [35]. Пациентам с СД2 на фоне терапии статином, но с уровнем ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л рекомендован дополнительный прием фенофибрат, предпочтительно в одной таблетке со статином (фиксированная комбинация) [31]. Пациентам с СД, у которых после интенсификации терапии статином целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, рекомендовано добавить к лечению эзетимиб [31].

Критерием эффективности гиполипидемической терапии является достижение через 4–12 нед. целевых цифр ХС ЛПНП либо снижение его уровня по меньшей мере на 50% от исходных значений [31].

Контроль уровня глюкозы

Основным ориентиром при назначении препаратов с целью контроля глюкозы служит уровень HbA1c [36]. Однако не все сахароснижающие препараты влияют на риск инсульта, особенно на вероятность его повторного возникновения [37].

Одним из препаратов, которые могут с успехом применяться как в первичной, так и во вторичной профилактике инсульта у пациентов с СД2, является пиоглитазон — представитель группы тиазолидиндионов [38]. Непосредственно гипогликемический эффект препарата осуществляется за счет снижения инсулинорезистентности [38]. Пиоглитазон связывается с PPAR γ -рецепторами, которые расположены в адипоцитах, печени, скелетных мышцах и макрофагах, и активирует их [38]. В результате этого повышается экспрессия транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4 [39].

Помимо снижения уровня глюкозы, при активации PPAR γ -рецепторов происходит активация липопротеинлипазы, что способствует повышению захвата свободных жирных кислот из плазмы крови [39]. Активация PPAR γ -рецепторов в макрофагах препятствует высвобождению провоспалительных цитокинов — интерлейкина 6 (ИЛ-6), ИЛ-8, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли-альфа [39].

Таким образом, пиоглитазон воздействует на все основные ключевые звенья эндотелиальной дисфункции: инсулинорезистентность, гипергликемию и высокий уровень свободных жирных кислот. Дополнительно на фоне его приема уменьшается синтез провоспалительных цитокинов, которые влияют на развитие гиперкоагуляционного состояния [39].

Эффективность пиоглитазона в профилактике инсульта у пациентов с СД и у лиц с нарушением толерантности к глюкозе подтверждена в ряде исследований. Так, в работе На J. et al. [40] 28 176 пациентов с СД были разделены на две группы: 1-я группа — с наличием инсульта в анамнезе ($n=4796$, средний возраст 61,88 года, 42,4% женщин), 2-я группа — без документально подтвержденного инсульта в анамнезе ($n=23\,988$, средний возраст 61,88 года, 42,4% женщин). В 1-й группе 246 участников (5,1%) получали пиоглитазон более 90 дней подряд, во 2-й группе количество таких больных составило 1513 человек (6,3%). Согласно результатам логистической регрессии с поправкой на сопутствующие заболевания и лечение пероральными сахароснижающими препаратами, терапия пиоглитазоном была статистически значимо ассоциирована с более низким риском развития первого ишемического инсульта (скорректированное ОШ 0,69; 95% ДИ: 0,60–0,80). В дальнейшем все пациенты, принимающие пиоглитазон, были разделены на подгруппы в зависимости от количества дней приема препарата без перерыва: Q1 — <171,5 суточных доз (85 пациентов из 1-й группы и 356 из 2-й группы), Q2 — 171,5–324 суточных доз (68 и 371 пациентов соответственно),

Q3 — 325–576 суточных доз (50 и 390 пациентов соответственно) и Q4 — ≥ 577 суточных доз (43 и 396 пациентов соответственно). При построении логистической регрессионной модели было установлено, что чем больше суточная доза пиоглитазона, тем ниже риск возникновения первого ишемического инсульта (Q1 — скорректированное ОШ 0,99; 95% ДИ: 0,74–1,32; Q2: скорректированное ОШ — 0,77; 95% ДИ: 0,56–1,06; Q3 — скорректированное ОШ 0,51; 95% ДИ: 0,36–0,71; Q4 — скорректированное ОШ 0,48; 95% ДИ: 0,33–0,69). Таким образом, у пациентов с СД была выявлена обратная корреляция между риском развития первого инсульта и длительностью приема пиоглитазона.

В систематическом обзоре и метаанализе Liao H.W. et al. [41], в который вошли 9 рандомизированных контролируемых исследований с периодом наблюдения не менее 1 года ($n=12\,026$), изучалось влияние пиоглитазона на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с инсулинорезистентностью/предиабетом и СД2. Авторы обнаружили, что прием препарата ассоциирован со снижением риска возникновения «больших» неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как в группе пациентов с предиабетом/инсулинорезистентностью (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,64–0,93), так и в группе больных СД2 (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,72–0,97).

Кроме этого, доказана эффективность пиоглитазона в снижении риска повторного инсульта у пациентов с СД и нарушением толерантности к глюкозе. Например, в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании Insulin Resistance Intervention After Stroke (IRIS) принимали участие 3876 пациентов (1338 женщин и 2538 мужчин; средний возраст 63 года) с инсулинорезистентностью, у которых в течение 180 дней до включения в исследование был диагностирован ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака [42]. Все пациенты были разделены на 2 группы: группа плацебо ($n=1939$) и группа пиоглитазона ($n=1937$). В группе пиоглитазона препарат назначался в стартовой дозе 15 мг/сут. с последующей титрацией дозы до 45 мг/сут. Период наблюдения составил 5 лет. Далее участники обеих групп были разделены на 2 подгруппы: пациенты с высоким риском повторного инсульта (наличие афазии, ИБС, АГ в анамнезе, курение, заболевание периферических артерий, возраст >70 лет) и пациенты с низким риском повторного инсульта. В результате было обнаружено, что среди больных с низким риском повторного инсульта 5-летний риск повторного инсульта составил 6,0% в группе пиоглитазона против 7,9% в группе плацебо (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,53–1,11). В то же время у пациентов с высокой вероятностью повторного инсульта 5-летний риск его развития составил 14,7% в группе пиоглитазона против 19,6% в группе плацебо (ОР 0,75; 95% ДИ: 0,60–0,95).

В субанализе проспективного исследования PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events (PROactive) у пациентов с перенесенным инсультом (не позднее 180 дней перед визитом включения) на фоне приема пиоглитазона ($n=486$) был зафиксирован статистически значимо меньший по сравнению с группой плацебо ($n=498$) риск повторного фатального или нефатального инсульта (ОР 0,53; 95% ДИ: 0,34–0,85; средняя продолжительность периода наблюдения 34,5 мес.) [43]. По результатам многофакторного анализа, среди всех исходных характеристик факторами, ассоциированными со статистически значимым снижением риска повторного инсульта, оказа-

лись только прием пиоглитазона ($p=0,0076$) и использование статинов ($p=0,0126$) [43].

Наконец, метаанализ 3 рандомизируемых контролируемых исследований (PROactive, IRIS и J-SPIRIT) [44] также показал, что прием пиоглитазона был связан со снижением риска повторного инсульта (ОР 0,68; 95% ДИ: 0,50–0,92; $p=0,01$).

Заключение

Таким образом, пиоглитазон эффективен как для первичной, так и для вторичной профилактики инсульта у пациентов с диагностированным СД и у лиц с нарушением толерантности к глюкозе.

Литература/References

- Martin SS, Aday AW, Almarazgo ZI et al. 2024 heart disease and stroke statistics: A report of US and global data from the American Heart Association. *Circulation*. 2024; 149(8): e347–e913. doi: 10.1161/CIR.0000000000001209.
- Игнатова В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А. с соавт. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023; 123(8–2): 5–15. doi: 10.17116/jnevro20231230825.
- Boehme AK, ESENWA C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res*. 2017; 120(3): 472–95. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
- Mitsios JP, Ekinici EI, Mitsios GP et al. Relationship between glycated hemoglobin and stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(11): e007858. doi: 10.1161/JAHA.117.007858.
- Cai X, Zhang Y, Li M et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: Updated meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m2297. doi: 10.1136/bmj.m2297.
- Janghorbani M, Hu FB, Willett WC et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: The Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2007; 30(7): 1730–35. doi: 10.2337/dc06-2363.
- Eriksson M, Carlberg B, Eliasson M. The disparity in long-term survival after a first stroke in patients with and without diabetes persists: The Northern Sweden MONICA study. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 34(2): 153–60. doi: 10.1159/000339763.
- Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: A registry and systematic review. *Stroke*. 2013; 44(7): 1915–23. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000813.
- Wu S, Wang C, Jia Q et al. HbA1c is associated with increased all-cause mortality in the first year after acute ischemic stroke. *Neurol Res*. 2014; 36(5): 444–52. doi: 10.1179/1743132814Y.00000000355.
- Dubsky M, Veleba J, Sojakova D et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: New insights. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(13): 10705. doi: 10.3390/ijms241310705.
- Caballero AE. Endothelial dysfunction, inflammation, and insulin resistance: A focus on subjects at risk for type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2004; 4(4): 237–46. doi: 10.1007/s11892-004-0074-9.
- Sumpio BE, Riley JT, Dardik A. Cells in focus: Endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002; 34(12): 1508–12. doi: 10.1016/s1357-2725(02)00075-4.
- Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1832(12): 2216–31. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.08.006.
- Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291(3): H985–1002. doi: 10.1152/ajpheart.00292.2006.
- Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д. с соавт. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы эндокринологии. 2020; 66(1): 47–55. doi: 10.14341/probl12212.
- Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е. с соавт. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64(1): 34–41. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41.
- Занозина О.В., Боровков Н.Н., Щербатюк Т.Г. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности. Современные технологии в медицине. 2010; (3): 104–112.
- Goldberg HJ, Whiteside CI, Fantus IG. The hexosamine pathway regulates the plasminogen activator inhibitor-1 gene promoter and sp1 transcriptional activation through protein kinase C-beta I and -delta. *J Biol Chem*. 2002; 277(37): 33833–41. doi: 10.1074/jbc.M112331200.
- Заводник И.Б., Дремза И.К., Лапшина Е.А., Чешевик В.Т. Сахарный диабет: метаболические эффекты и окислительный стресс. Биологические мембраны. 2011; 28(2): 83–94.
- Natali A, Taddei S, Quirion GA et al. Insulin sensitivity, vascular reactivity, and clamp-induced vasodilatation in essential hypertension. *Circulation*. 1997; 96(3): 849–55. doi: 10.1161/01.cir.96.3.849.
- Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113(15): 1888–904. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213.
- Inoguchi T, Li P, Umeda F et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*. 2000; 49(11): 1939–45. doi: 10.2337/diabetes.49.11.1939.
- Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(6): 998–1005. doi: 10.1161/01.ATV.0000125114.88079.96.
- Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17(1): 121. doi: 10.1186/s12933-018-0763-3.
- Diener HC, Hankey GJ. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(15): 1804–18. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.072.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. с соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 149–218. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024; 30: ehaf178. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf178.
- Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: Observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011; 123(24): 2799–810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337.
- Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023; 41(12): 1874–2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- Фонякин А. В., Гераскина Л. А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по гипопиридеической терапии. М.: ИМА-пресс. 2015; 72 с.
- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. с соавт. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(5): 250–297. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021; 42(25): 2439–54. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.
- SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: Estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021; 42(25): 2455–67. doi: 10.1093/eurheartj/ehab312.
- SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023; 44(28): 2544–56. doi: 10.1093/eurheartj/ehad260.
- Nuha AE, Grazia A, Vanita R et al. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Supplement 1): S158–90. doi: 10.2337/dc23-S010.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. с соавт. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23(2S): 4–102. doi: 10.14341/DM12507.
- Kim JS, Lee G, Park KI, Oh SW. Comparative effect of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes mellitus on stroke prevention: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Metab J*. 2024; 48(2): 312–20. doi: 10.4093/dmj.2022.0421.
- Lebovitz HE. Thiazolidinediones: The forgotten diabetes medications. *Curr Diab Rep*. 2019; 19(12): 151. doi: 10.1007/s11892-019-1270-y.
- Ионова Ж.И., Сергеева Е.Г., Беркович О.А. с соавт. Роль рецепторов активатора пролиферации пероксисом-альфа и гамма-2 в первичной и вторичной профилактике атеросклероза. Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2016; 23(2): 15–20. doi: 10.24884/1607-4181-2016-23-2-15-20.
- Ha J, Choi DW, Kim KY et al. Pioglitazone use associated with reduced risk of the first attack of ischemic stroke in patients with newly onset type 2 diabetes: A nationwide nested case-control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1): 152. doi: 10.1186/s12933-021-01339-x.
- Liao HW, Saver JL, Wu YL et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(1): e013927. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013927.

42. Kernan WN, Viscoli CM, Dearborn JL et al. Targeting pioglitazone hydrochloride therapy after stroke or transient ischemic attack according to pretreatment risk for stroke or myocardial infarction. *JAMA Neurol.* 2017; 74(11): 1319–27. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.2136.
43. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007; 38(3): 865–73. doi: 10.1161/01.STR.0000257974.06317.49.
44. Lee M, Saver JL, Liao HW et al. Pioglitazone for secondary stroke prevention: A systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2017; 48(2): 388–93. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013977.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Остроумова Ольга Дмитриевна** — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «ПГМУ им И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-0795-822; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Шаталова Наталья Андреевна — ассистент, кафедра терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. ORCID: 0000-0001-6823-6077; e-mail: natalia.sh2018@gmail.com

Кочетков Алексей Иванович — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. ORCID: 0000-0001-5801-3742; e-mail: ak_info@list.ru

Филиппова Татьяна Владимировна — ассистент терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. ORCID: 0009-0004-7241-0938; e-mail: atv-tess@mail.ru

Кроткова Ирина Федоровна — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академик М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. ORCID: 0000-0002-9597-1648; e-mail: krotira@mail.ru

Милованова Ольга Андреевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. ORCID: 0000-0002-6260-6193; e-mail: olga_a_milovanova@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку: ostroumova.olga@mail.ru

Рукопись получена 09.06.2024. Рецензия получена 29.09.2024. Принята к публикации 01.10.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

***Olga D. Ostroumova** — D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0795-822; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Natalya A. Shatalova — Assistant, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6823-6077; e-mail: natalia.sh2018@gmail.com

Alexey I. Kochetkov — C. Sci. (Med.), Ass. Prof., Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-5801-3742; e-mail: ak_info@list.ru

Tatiana V. Filippova — Assistant, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID: 0009-0004-7241-0938; e-mail: atv-tess@mail.ru

Irina F. Krotkova — C. Sci. (Med.), Ass. Prof., Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9597-1648; e-mail: krotira@mail.ru

Olga A. Milovanova — D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-6260-6193; e-mail: olga_a_milovanova@mail.ru

*Corresponding author: ostroumova.olga@mail.ru

Received: 09.06.2024. Revision Received: 29.09.2024. Accepted: 01.10.2024.