

Острое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа

¹Какорин С.В., ¹Тулякова Э.В., ²Воронкова К.В., ³Мкртумян А.М.

¹ГБУЗ Городская клиническая больница №63 ДЗМ, Москва
(гл. врач – А.В. Свет)

²ГБОУ ВПО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва
(ректор – проф. А.Г. Камкин)

³ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва
(ректор – проф. О.О. Янушевич)

Значимость проблемы острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) определяется его широкой распространенностью, высокой смертностью и инвалидизацией. Основными факторами риска развития ОНМК являются сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа (СД2), который приобрел характер «эпидемии XXI века». Роль гипергликемии как фактора риска ОНМК состоит в гликозилировании белков, повышении атерогенности плазмы, активации свертывающей системы крови, повышенной тенденции к тромбообразованию и нарушению микроциркуляции органов и тканей организма. Изучается влияние уровня гипергликемии на тяжесть течения и площадь поражения при ОНМК. Формирование макроангиопатии связывают с кальцинозом срединной оболочки сосудов, которая сочетается с дистальной полинейропатией и поражением почек, являясь факторами риска сердечно-сосудистых осложнений. В терапии инсультов метаблическими препаратами произошли разочарования, так как клинические испытания не подтвердили их эффективность. Частота отека легких у больных с ОНМК по ишемическому типу при наличии СД2 имеет важное значение, так как диктует необходимость лечения петлевыми диуретиками. Изучение наличия и выраженности хронической сердечной недостаточности, ее взаимосвязь с уровнем гликемии и частотой развития тромбоэмболии легочной артерии, тактика лечения и прогноз у больных с ОНМК по ишемическому типу при СД2 являются актуальной задачей.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, макроангиопатия, склероз Менкеберга, хроническая сердечная недостаточность, антикоагулянты непрямого действия, нейропротективные препараты

Cerebrovascular accidents in patients with type 2 diabetes mellitus

¹Kakorin S.V., ¹Tulyakova E.V., ²Voronkova K.V., ³Mkrtumyan A.M.

¹Moscow City Hospital №63, Moscow, Russian Federation

²Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Cerebrovascular accident (CA) is a nowadays widely spread, highly incapacitating and often lethal event that poses a prominent clinical problem. Cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) – an “epidemic” of the century, – are known to be its primary risk factors. Hyperglycemia promotes CA risks by induction of protein glycosylation, elevation of blood plasma atherogenic potential, activation of coagulation system with higher risk for thrombosis and disturbance of microcirculation on tissue and organ levels. Influence of hyperglycemia on severity and extent of neurologic damage is still under evaluation. Development of macroangiopathy is thought to be associated with media calcification, distal polyneuropathy and renal disorders, all of which are cardiovascular risk factors. Application of so-called metabolic drugs resulted in certain disillusionment, as these agents failed to prove their efficacy during clinical trials. Incidence of pulmonary edema in patients with ischemic CA and T2DM is important as it dictates the necessity for use of loop diuretics. Incidence and severity of heart failure and its correlation with degree of glycemic disorders, incidence of pulmonary embolism, as well as tactics of management and prognosis in patients with ischemic CA and T2DM, remains a relevant research problem.

Keywords: cerebrovascular accident, cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, macroangiopathy, Monckeberg's arteriosclerosis, heart failure, indirect anticoagulants, neuroprotectors

Значимость проблемы острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) определяется его широкой распространенностью, высокой смертностью и инвалидизацией. Летальность в остром периоде инсульта достигает 35%, увеличиваясь на 12–15% к концу

первого года после перенесенного ОНМК [1]. Удельный вес сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в структуре смертности больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) очень высокий. Фатальный инфаркт миокарда (ИМ) развивается у 60% больных СД2, а на долю ОНМК при-

ходится 23% всех летальных исходов; облитерирующий атеросклероз и гангрена нижних конечностей – 9,9%; тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – 7,1% [2].

У больных СД2 имеется сочетание основных факторов риска: инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, обуславливающих высокий процент сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которых лежит поражение сосудов атеросклерозом [3]. Это позволило экспертной комиссии по холестерину (NCEP) Национальной образовательной программы США по степени риска смерти от ССЗ приравнять СД2 у пожилых людей к ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. При лечении ССЗ имеются значительные положительные результаты, однако у больных СД2 риск ССО, к сожалению, мало уменьшился [5]. Высокая смертность у больных СД2 от ОНМК, ИМ обусловлена выраженностью атеросклеротического поражения в экстракраниальных и коронарных артериях, нестабильностью атеросклеротических бляшек, нарушением реологических свойств крови [6, 7].

Среди ОНМК выделяют ишемические инсульты (ИИ) и геморрагические инсульты (ГИ), транзиторную ишемическую атаку (ТИА) – преходящее ОНМК, при котором симптомы локальной ишемии головного мозга наблюдаются до 24 ч. Если клинические симптомы исчезают полностью от 2 суток до 3 недель, имеет место малый инсульт, т.е. с обратимым неврологическим дефицитом [1].

На долю ГИ приходится 8–20% всех больных с ОНМК. Для этого заболевания характерна наиболее высокая летальность и инвалидизация среди всех подгрупп ОНМК [8]. Основным этиологическим фактором развития ОНМК по ишемическому типу являются ССЗ – нарушение ритма сердца, причиной которых является ишемическая болезнь и клапанные пороки сердца, атеросклеротическое поражение экстракраниальных артерий. Исследование MRFIT показало, что риск летальных исходов от ИИ среди пациентов с СД2 в 3,8 раза выше, чем у пациентов с нормальным углеводным обменом (УО) [9]. Согласно международным критериям TOAST, выделяют несколько патогенетических вариантов ИИ: инсульт, связанный с поражением артерий крупного калибра и развивающийся по типу атеротромбоза (30–40%), кардиоэмболический инсульт (20–30%), микрососудистый (лакунарный) инсульт (15–30%). Развитие гемодинамического ИИ возможно в зонах смежного кровоснабжения передней, средней и задней мозговых артерий вследствие гипоперфузии мозга [10]. Встречаются редкие (синдром моя-моя, инсульт на фоне воспаления стенки сосуда (васкулит), расслоения (диссекция) стенки артерий и др.), а также недифференцированные формы [11].

Исследование патогенеза СД2 позволило сделать вывод, что в основе сосудистых осложнений лежит активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) с накоплением их первичных (гидроперекисей и диеновых конъюгатов) и вторичных (малонового диальдегида) продуктов [12]. Возрастает активность процессов сво-

боднорадикального окисления в печени, мозговой ткани, легких, сердечной мышце [13].

При СД2 повышается уровень фибриногена, VII фактора, ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), что приводит к активации свертывающей системы крови и повышенной тенденции к тромбообразованию и нарушению микроциркуляции органов и тканей организма [14]. Из-за повышения уровня ингибитора фибринолиза и подавления активатора фибринолиза-1 увеличивается риск тромбоза [15]. Также установлена ведущая роль дисфункции эндотелия, которая приводит к высокому риску тромбообразования [16].

Гипергликемия повышает атерогенность сывотки крови, так как неферментативное гликозилирование поражает и атерогенные фракции липопротеинов, тем самым снижается их клиренс из кровотока и увеличивается время циркуляции атерогенного компонента. Кроме того, сами необратимые конечные продукты гликозилирования белков активируют процессы ПОЛ, в том числе и липопротеидов низкой плотности [17]. Гипергликемия запускает ряд патологических механизмов, приводящих к гликированию не только гемоглобина, маркера тяжести поражения и прогноза ССЗ у больных СД2, но и других белков организма, нарушению обмена глюкозаминогликанов и их дефициту в базальных мембранах капилляров [18].

Результаты Фремингемского исследования показали, что у лиц, умерших на протяжении 10 лет от ССЗ, был более высокий исходный уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови [19]. В нарушении УО выделяют постпрандиальную гипергликемию, когда через два часа после углеводной нагрузки сахар в плазме венозной крови превышает 7,8 ммоль/л [20]. Постпрандиальная гипергликемия является значимым фактором риска сердечно-сосудистой смерти, сравнимой с повышением HbA_{1c} и гликемией натощак [21].

Исследование UKPDS показало, что на каждый 1% снижения уровня HbA_{1c} риск развития микроангиопатий снижался в среднем на 35%, уменьшалась частота ИМ на 14%, ОНМК – на 12%, сердечной недостаточности – на 16% [22], а повышение его на 1% увеличивало частоту ИМ на 10% [23]. В исследовании DCCT частота макроангиопатий была выше у пациентов с СД1 с уровнем HbA_{1c} > 7% [24, 25]. По мнению других авторов, возрастание HbA_{1c} на 1% сочеталось с увеличением смертности от ИБС и ОНМК [26]. При этом повышение риска летального исхода от ССЗ уже начинается с концентрации HbA_{1c} в крови 5,5% [27].

Исследования, посвященные изучению уровня гликемии у больных с ОНМК, в которых обсуждается вопрос между выявлением нарушения УО и повышением уровня сахара крови в ответ на катехоламиновый стресс, носят единичный характер. Гипергликемия (уровень сахара крови выше 8 ммоль/л при разовом исследовании или выше 6,7 ммоль/л при исследовании глюкозы крови натощак) наблюдается у 43% пациентов с ОНМК. Из них у 25% диагноз СД2 был поставлен ранее, а еще у 25% выявлен впервые, так как зафик-

сирован повышенный уровень HbA_{1c} , что свидетельствует о латентном течении диабета. Это говорит о том, что СД2 протекает на протяжении нескольких лет и выявляется в момент острого сердечно-сосудистого события (ССС) [28]. Формирование макрососудистых осложнений у пациентов с нарушением УО происходит за период 10–12 лет до выявления явного СД2. Однако у оставшихся 50% пациентов уровень HbA_{1c} был в пределах нормы, но в момент ОНМК фиксировалось повышение сахара крови более 8 ммоль/л [29]. Предположение, согласно которому гипергликемия является результатом также стрессового высвобождения катехоламинов, является спорным [9], так как повышение сахара выявляется не у всех, а только у 43% пациентов с ОНМК [30]. По данным других авторов, у больных с ИИ выявляемость гипергликемии достигала 60% [31].

Выявлена тесная связь гипергликемии с более обширными очагами инфаркта мозга и с плохим функциональным исходом, а также существенным повышением риска развития повторного инсульта [32].

В исследовании EDIC интенсивный контроль глюкозы в крови снижал риск любых ССС на 42%, нефатального ИМ, инсульта или смерти от ССЗ — на 57% [33]. С другой стороны, результаты исследований ADVANCE [34] и VART [35] не показали существенного снижения ССО в группе интенсивного контроля гликемии. Это может быть обусловлено уже сформировавшимися изменениями в сосудистом русле, и, что очень важно, плохим гликемическим «наследием». Стремление к достижению «жесткого гликемического контроля», по данным многочисленных исследований, может сопровождаться гипогликемией [36]. Несмотря на отсутствие неблагоприятных последствий в Leuven study, именно риск развития тяжелой гипогликемии служит главным препятствием для широкого внедрения в повседневную клинику интенсивной инсулинотерапии (ИИТ). Важнейшим требованием перед использованием тактики ИИТ является выполнение комплекса рекомендаций по гемодинамической и респираторной поддержке, аналгоседации, антимикробной терапии, не говоря уже о радикальной санации инфекционных очагов, устранении других причин критического состояния. Их реализация — воздействие на причины гипергликемии [36].

Американская ассоциация кардиологов и Американская ассоциация по борьбе с инсультами (American Heart Association/American Stroke Association) рекомендуют внутривенное введение инсулина начиная с уровня глюкозы крови выше 7,8 ммоль/л [31]. В Европе (European Stroke Initiative) этот рекомендуемый пороговый уровень составляет 10 ммоль/л [37]. «Коридор» гликемии 4,4–6,1 ммоль/л — зона риска гипогликемии, в особенности, на фоне постоянной инфузии инсулина. Существует ли клиническая разница при поддержании гликемии на уровне 6,0–8,0 ммоль/л, 4,4–6,1 ммоль/л и 10,0–11,1 ммоль/л? Ответа на вопрос пока нет [36]. В настоящее время проводится рандомизированное исследование (SHINE) [38], целью которого является уточнение роли контроля сахара крови у пациентов с ИИ.

Развитие микро- и макроангиопатий при СД2 носит системный характер. Поражаются венулы, артериолы, капилляры сердца, мозга, почек, верхних и нижних конечностей, сетчатки глаз [39]. При диабетической макроангиопатии выявляется поражение средней оболочки артерий — склероз Менкеберга [40, 41]. Кальцификация срединной оболочки артериальных стенок у больных СД2 ассоциируется с дистальной симметричной нейропатией. Артериальная кальцификация также осложняет хронические заболевания почек и является фактором риска для сердечно-сосудистой и общей смертности.

Высказано предположение, что у больных СД2 дистальная нейропатия объясняет формирование артериальной кальцификации. Связь между дистальной симметричной нейропатией и кальцификацией артериол указывает на то, что наличие невропатии у больных СД2 может быть независимым фактором риска смертности от ССЗ [42]. Ее наличие говорит о тяжелом течении СД2 и, как правило, сочетается с поражением сердца — диабетическая автономная кардионейропатия (ДАКН), почек (нефропатия), что и обуславливает плохой прогноз. Влияние диабетической невропатии на прогноз ОНМК в литературе мы не встретили.

У больных СД2 в 4–7 раз чаще в сравнении с нормальным УО встречается ИИ с неврологическим дефицитом, который не подтверждается данными компьютерной томографии и другими методами нейровизуализации [43]. Он возникает вследствие поражения артерий мелкого калибра, расположенных в глубинных отделах белого вещества больших полушарий головного мозга [42]. При этом в ответ на ишемию происходит снижение вазодилатации, что и приводит к возникновению клиники ИИ даже без гемодинамически значимых стенозов [44]. В основе данного явления может лежать макро- и микроангиопатия, которая морфологически проявляется в виде артериальной кальцификации. Это является нашим предположением, так как в доступной нам литературе мы не нашли освещения данной проблемы.

Нарушения метаболизма миокарда вследствие подавления гликолиза, окислительного фосфорилирования глюкозы, нарушения транспорта глюкозы в клетки являются причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с СД2 [6, 7]. Преобладание свободных жирных кислот (СЖК) с накоплением большого количества триглицеридов [45], повышенная концентрация СЖК в ишемизированной зоне являются основными факторами повреждения кардиомиоцитов. Таким образом, нарушение обмена глюкозы в миокарде у больных СД2 приводит к развитию диабетической кардиомиопатии, а также является причиной ХСН [46]. В клинической практике у больных СД2 с ОНМК часто встречаются клинические проявления ХСН, обусловленные как сердечной патологией (пороки сердца, постинфарктный кардиосклероз, нарушение сердечного ритма), так и СД.

Европейское эпидемиологическое исследование EuroHeart Failure Survey показало, что СД2 как этиологическая причина ХСН встречается в 27% случаев. У 12,1% исследуемых с ХСН выявлен СД2, являющийся одной из

основных причин ХСН в популяции Российской Федерации [47]. В течение пяти лет наблюдения больных с ХСН, она становится самостоятельной причиной смертельных исходов в 33,2% случаев. В репрезентативной выборке прогноз жизни больных ХСН с ИМ в анамнезе в 3 раза меньше. В исследовании DIABNUSCAR было показано, что риск смертельных исходов в течение 4,5 лет в группе больных с СД2, имеющих ХСН, увеличивается в 12 раз по сравнению с группой больных СД2 без ХСН [7]. В исследовании BEST также было показано увеличение сердечно-сосудистой смертности на 18,4% в группе больных СД2 по сравнению с пациентами без СД2 [48].

При поступлении пациентов в отделение реанимации для больных с ОНМК собрать анамнез удастся в редких случаях. Выявить наличие при физикальном исследовании компенсированной, т.е. леченной или на начальных стадиях ХСН не представляется возможным [49, 50].

Следует учесть, что в случае летального исхода при ИИ у всех без исключения пациентов имеет место отек головного мозга, а такие смертельные осложнения, как ХСН, отек легких и ТЭЛА учитываются в графе осложнений основного заболевания – ОНМК.

Снижение заболеваемости и смертности от ОНМК достигается применением первичной и вторичной профилактики. Наиболее эффективные: контроль АД, снижение гипергликемии и гиперлипидемии и профилактика тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий.

У пациентов с ИБС тактика лечения строится на коррекции модифицируемых факторов риска. В первые часы ИМ имеется возможность применения тромболитической терапии или выполнения транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики с имплантацией стента. У пациентов с ОНМК тактика лечения также строится на коррекции модифицируемых факторов риска, однако в первые часы ИИ возможность применения тромболитической терапии и выполнения транслюминальной баллонной ангиопластики с имплантацией стента может иметь серьезные осложнения [51]. Артериальная реканализация и последующая реперфузия широко продемонстрировали способность к восстановлению функций мозга, которые проводились в первые часы ИИ. Однако, в некоторых случаях быстрая реперфузия тканей может быть опасной, вызывая повреждение гематоэнцефалического барьера, приводя к геморрагической трансформации и/или массивному отеку мозга [52]. Также остается проблема «золотого часа», так как реперфузия должна проводиться в первые три часа от наступления ИИ. Увеличение терапевтического окна до 4,5 ч, разработка новых тромболитиков и комбинированного подхода находятся на стадии обработки данных.

Важной задачей сохранения качества жизни и затрат на лечение является предотвращение повторных ОНМК. В мае 2008 г. на XVII Европейской конференции по проблеме инсульта была принята новая редакция рекомендаций по лечению и профилактике инсульта [53]. Особое внимание в ней уделяется антитромботической терапии в профилактике некардиоэмболических инсультов. В ряде

клинических исследований (SPAF-I, SPAF-II, PPP, TPT, MAST-1, IST, CAST, SALT, CATS, CAPRIE, MATCH, CHARISMA и др.) убедительно показано, что антиагрегантные препараты являются более эффективными, чем антикоагулянты для больных, перенесших некардиоэмболический инсульт (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), в то время как антикоагулянты доказали преимущество при кардиоэмболических инсультах [54].

Результаты исследования CHARISMA не показали преимуществ комбинации клопидогреля и низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) для предупреждения атеротромботических событий по сравнению с монотерапией АСК [55]. Были подтверждены данные, полученные в исследовании MATCH, и показано, что, хотя комбинированная антитромбоцитарная терапия привела к доказанному снижению риска развития сосудистых событий (ИИ, ИМ, внезапная сердечная смерть, повторная госпитализация), имело место одновременное увеличение более чем в 2 раза угрожающих жизни побочных эффектов [56].

Данные, полученные при комбинации АСК и дипиридамола, более оптимистичны. В литературе до настоящего времени имеются ссылки на исследование ESPS-II, результаты которого показали, что риск повторных ОНМК на монотерапии дипиридамолом снижается на 20,1%, АСК – на 24,4%. Сочетанная терапия АСК и дипиридамолом уменьшала относительный риск повторного инсульта и ТИА на 35,9% [57]. В исследовании ProFESS оценивались эффективность и безопасность применения препарата Агренокс по сравнению с клопидогрелем. Проведенный анализ показал, что комбинация АСК и дипиридамола не превосходила по эффективности клопидогрель [58].

Еще одним дополнением в обновленных рекомендациях АНА, ASA, ESA и EUSI от 2008 г. стало включение в схему вторичной профилактики некардиоэмболических ишемических ОНМК терапии статинами [59]. В исследовании SPARCL оценивалась эффективность снижения уровня липидов аторвастатином в дозе 80 мг/сут для профилактики повторных сосудистых событий у больных без коронарной патологии, перенесших ТИА или инсульт. Результаты исследования показали, что лечение аторвастатином в дозе 80 мг/сут на фоне применения комплексной профилактической терапии (антиагреганты, варфарин, антигипертензивные препараты) снижает количество нефатальных и фатальных инсультов на 16% по сравнению с группой плацебо, в основном за счет снижения частоты ИИ на 23% и ТИА на 26%. Кроме того, прием аторвастатина обусловил снижение риска развития основных коронарных событий на 35%, всех коронарных событий – на 42%, основных ССС – на 20%, необходимости в реваскуляризации – на 45%, всех ССС – на 26% [60].

Профилактика ретромбоза достигается назначением антикоагулянтов, сначала прямого, а затем непрямого действия как блокаторов пускового тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза [61, 62]. Применение антикоагулянтов в лечении ИИ противоречиво [63]. В некоторых

источниках они рекомендуются с целью предупреждения дальнейшего тромбообразования и повторной эмболии. Однако проведенные исследования показали нецелесообразность использования антикоагулянтов в первые 48 ч у пациентов с острым ИИ, так как положительные эффекты раннего назначения низкомолекулярного гепарина и гепариноидов (класс I, уровень доказательности A) нивелируются повышением риска развития кровоизлияний, геморрагической трансформации инсульта и других осложнений (уровень доказательности A) [64]. Тем не менее, профилактическое использование подкожно низких доз гепарина (5,000 в/в дважды в день) или низкомолекулярных гепаринов показано пациентам с высоким риском тромбозов глубоких вен и ТЭЛА, особенно в состоянии иммобилизации, при ожирении, СД2 и с повторным ОНМК [65].

Ранее терапия ОНМК сводилась к применению лекарственных препаратов, которые воздействовали на те или иные этапы ишемического каскада. В 2001 г. представлен обзор проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности нейропротективных препаратов. На основании анализа 12 РКИ гемодилюция низкомолекулярными декстранами с альбумином не снижает смертность и не улучшает функциональный исход, имеется статистически незначимая тенденция к снижению риска тромбоза глубоких вен и ТЭЛА через 3–4 недели. В 4 РКИ пентоксифиллин показал статистически незначимую тенденцию к снижению смертности через 4 недели, не улучшая функциональный исход. В 2 РКИ винпоцетин не снижал смертности и не улучшал функциональный исход через 3 месяца. В исследовании IMAGES магния сульфат не снижал инвалидизацию, также отмечена статистически незначимая тенденция к повышению смертности. Таким образом, произошли серьезные разочарования в области фармакологической нейропротекции, так как клинические испытания не подтвердили их эффективность.

На сегодняшний день продолжают изучение эффективности нейропротекторов, а именно цитоколина при ишемии головного мозга. На экспериментальном уровне было доказано уменьшение объема инфаркта и отека мозга, а также уменьшение неврологического дефицита как при монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [66].

Клинические исследования по оценке эффективности применения тех или иных лекарственных средств

были получены с помощью анализа подгрупп пациентов с СД2 из различных исследований по изучению ХСН. Традиционное лечение ХСН у больных СД2 включает использование диуретиков, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА2), бета-блокаторов, мочегонных [67, 68].

Важно обратить внимание на объем проводимой инфузионной терапии. При наличии ХСН объем жидкости, вводимой внутривенно, следует ограничить до 400 мл в сутки, что существенно отличается от рекомендаций назначения объемов инфузионной терапии при лечении ОНМК [69]. Алгоритмов лечения больных с ОНМК на фоне СД2 и сопутствующего ХСН в доступной литературе мы не встретили, за исключением рекомендаций достижения компенсации нарушенного углеводного обмена. Следует учитывать, что у больных с ХСН частым осложнением является флелотромбоз глубоких вен голени с развитием ТЭЛА. Терапия ХСН широко освещена в кардиологической практике, однако назначение петлевых диуретиков, критерии контроля компенсации ХСН у больных с ОНМК требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, у больных с ОНМК по ишемическому типу важно обращать внимание на уровень гликемии на момент поступления в стационар. Если сахар в плазме венозной крови превышает 7,8 ммоль/л, мы имеем нарушение толерантности к глюкозе, а превышение 11,1 ммоль/л говорит о наличии СД. Проводимый контрольный анализ глюкозы капиллярной крови натощак менее 5,5 ммоль/л говорит о компенсации, а не об отсутствии нарушения углеводного обмена, поэтому так важно контролировать сахар крови через 2 часа после еды на предмет наличия постпрандиальной гипергликемии или ориентироваться на уровень HbA_{1c} . Изучение частоты встречаемости отека легких у больных с ИИ в зависимости от наличия СД2 имеет важное значение, так как диктует тактику лечения петлевыми диуретиками. Учитывая, что у больных СД2 имеет место ХСН, объем инфузионной терапии должен ограничиваться 400 мл в сутки и при его увеличении сочетаться с назначением мочегонных препаратов. Изучение наличия и выраженности ХСН, ее взаимосвязь с уровнем гликемии и частотой развития ТЭЛА, тактика лечения и прогноз у больных с ИИ на фоне СД2 являются актуальной задачей.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с данной рукописью.

Список литературы

1. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006 Jan 14;332(7533):73–78.
2. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Rydén L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 18;43(4):585–591.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):227–239.
4. Chamorro A, Hallenbeck J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease. *Stroke*. 2006 Feb;37(2):291–293. Epub 2006 Jan 12.

5. Williams IL, Noronha B, Zaman AG. The Management of Acute Myocardial Infarction in Patients With Diabetes Mellitus. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2003;3(5). Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/463689>
6. Passa P, Chatellier G. The DIAB-HYCAR Study. *Diabetologia*. 1996 Dec;39(12):1662–1667.
7. Крылов ВВ, Природов АВ, Петриков СС. Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние: диагностика и лечение. *Болезни сердца и сосудов*. 2008; 3(1):14–18
8. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009 Apr 14;180(8):821–827. doi: 10.1503/cmaj.090206.
9. Cohen JD, Grimm RH Jr, Smith WM. Multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Prev Med*. 1981 Jul;10(4):501–518.
10. Яхно НН, Парфенов ВА. Ишемические острые нарушения мозгового кровообращения. *Consilium Medicum*. 2000; 2(12):518–521.
11. Скворцова ВИ. Лечение острого ишемического инсульта. *Лечащий врач*. 2004; (7):65–71.
12. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes*. 2004 Aug;53(8):2079–2086.
13. Талаева ЕВ, Крячок ТА, Вавилова ЛЛ, Амброскина ВВ, Бра- тусь ВВ. Роль гипергликемии и нарушений обмена глюкозы как фактора развития синдрома инсулинорезистентности. *Український кардіологічний журнал*. 2009; (3):51–61.
14. Мычка ВБ, Горностаев ВВ, Чазова ИЕ. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа. *Кардиология*. 2002;(4):73–77.
15. Какорин СВ, Карамышев ДВ, Мкртумян АМ. Острый инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2010; 9(2):97–101.
16. Чугунова ЛА, Шестакова МВ. Возможности профилактики инсульта при сахарном диабете 2 типа. *Место статинов. Русский медицинский журнал*. 2007; 15(27):2109–2113.
17. Khatri JJ, Johnson C, Magid R, Lessner SM, Laude KM, Dikalov SI, Harrison DG, Sung HJ, Rong Y, Galis ZS. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma. *Circulation*. 2004 Feb 3;109(4):520–525.
18. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006 Dec 19;114(25):2850–2870.
19. Chae CU, Glynn RJ, Manson JE, Guralnik JM, Taylor JO, Pfeffer MA. Diabetes predicts congestive heart failure risk in the elderly. *Circulation* 1998; 98 (Suppl 1): 721.
20. Мкртумян АМ. Профилактика сахарного диабета типа 2. *Consilium Medicum*. 2006; 4(3):60–64.
21. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krähenbühl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006 Jul;152(1):27–38.
22. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405–412.
23. Федин АИ, Румянцева СА, Кузнецов ОР, Евсеев ВН. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта. «Тактик-Студио»; 2004. 48 с.
24. Brookes L. New Consensus Hypertension Guidelines From the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC). *Medscape Cardiology*. 2007. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/560317_2
25. Lasker RD. The Diabetes Control and Complications Trial – Implications for Policy and Practice (DCCT). *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):1035–1036.
26. Вельков ВВ. Гликозилированный гемоглобин в диагностике диабета и в оценках рисков его осложнений. *Пушино: Диа- кон*; 2008. С. 7–8
27. European Stroke Initiative Executive Committee; EUSI Writing Committee, Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, Wahlgren NG, Bath P. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(4):311–337.
28. Напалков ДА, Сулимов ВА, Сеидов НМ. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания. *Лечащий врач*. 2008; (4):58–60.
29. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Chambers BR, Davis SM. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003 Sep;34(9):2208–2214.
30. Батышева ТТ, Рыжак АА, Новикова ЛА. Особенности ОНМК у больных сахарным диабетом. *Лечащий врач*. 2004; (1):70–72.
31. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Morgenstern L, Ogilvy CS, Vespa P, Zuccarello M; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; High Blood Pressure Research Council; Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2007 Jun;38(6):2001–2023.
32. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. *Москва: МИА*; 2011.
33. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643–2653.
34. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
35. Nakayama K, Kuwabara Y, Daimon M, Shindo S, Fujita M, Narumi H, Mizuma H, Komuro I. Valsartan Amlodipine Randomized Trial (VART): design, methods, and preliminary results. *Hypertens Res*. 2008 Jan;31(1):21–28. doi: 10.1291/hy-pres.31.21.

36. Руднов ВА. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях. *Consilium medicum*. 2006; 8(7):35–42.
37. European Stroke Initiative Executive Committee; EUSI Writing Committee, Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, Wahlgren NG, Bath P. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis*. 2003; 16(4):311–337.
38. Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) Trial. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01369069>.
39. Langford MC. Type 2 diabetes and chronic systolic heart failure: clinical implications. *J Cardiovasc Nurs*. 2004 Nov–Dec; 19(6 Suppl):S35–44; quiz S45–46.
40. Давыдов АЛ, Баранова ЛЮ. Особенности гисто- и ультраструктурной организации миокарда и стенки сосудов у больных сахарным диабетом типа 2. *Проблемы эндокринологии*. 2005; 51(3):33–38.
41. Мычка ВБ, Горностаев ВВ, Чазова ИЕ. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа. *Кардиология*. 2002;(4):73–77.
42. Камчатнов ПР, Чугунова ЛА, Бассе ДА, Умарова ХЯ, Чугунов АВ. Хронические расстройства мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа. *Клиницист*. 2007; (2):9–15.
43. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol*. 2002 Jul; 52(1):20–28.
44. Baird TA, Parsons MW, Barber PA, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, Colman PG, Jerums G, Chambers BR, Davis SM. The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome. *J Clin Neurosci*. 2002 Nov; 9(6):618–626.
45. Мкртумян АМ, Какорин СВ, Шашкова ЛС. Сахарный диабет типа 2 и острый инфаркт миокарда. *Медицина критических состояний*. 2009; 1(1):16–20.
46. Francis GS. Diabetic cardiomyopathy: fact or fiction? *Heart*. 2001 Mar; 85(3):247–248.
47. Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Арутюнов ГП, Коротеев АВ, Ревишвили АШ. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2010; 11(1): 3–62.
48. Фоякин АФ, Гераскина ЛА. Роль антиромботической терапии во вторичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с сочетанным поражением сосудистых бассейнов. *Русский медицинский журнал*. 2010; 18(8):451–455.
49. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003 Nov 19; 290(19):2581–2587.
50. Агеев ФТ, Даниелян МО, Мареев ВЮ. и соавт. Больные с хронической сердечной недостаточностью в Российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения: исследование ЭПОХА-О-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2004; 5(1):4–7.
51. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP Jr; American Heart Association Stroke Council. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009 Aug; 40(8):2945–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.192535.
52. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010 Oct; 41(10):2254–2258. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535.
53. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Sacco RL, Schwamm LH; American Heart Association; American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008 May; 39(5):1647–1652. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.189063.
54. Стаховская ЛВ, Мешкова КС, Шеховцова КВ, Скворцова ВИ. Дифференцированная вторичная профилактика инсульта: дополнение к рекомендациям. *Consilium medicum*. 2009; (1):16–18.
55. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20; 354(16):1706–1717.
56. Fisher M, Davalos A. The MATCH study results in the context of secondary stroke prevention. *Stroke*. 2004 Nov; 35(11):2609.
57. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996 Nov; 143(1–2):1–13.
58. Пизова НВ. Агренокс и вторичная профилактика ишемических инсультов. *Consilium Medicum*. 2009; 11(9):32–39.
59. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleisen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10; 355(6):549–559.
60. Сулина ЗА. Ишемический инсульт: принципы лечения в остром периоде. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2004; (1):14–18.
61. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The united kingdom transient ischaemic attack (uk-tia) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991 Dec; 54(12):1044–1054.
62. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15; 345(20):1444–1451.
63. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Copenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csányi A, Schneider D, Klingelhöfer J, Brom J, Weidinger G; PROTECT Trial Group. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: Results of the protect trial. *Stroke*. 2006 Jan; 37(1):139–144.
64. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF; PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet*. 2007 Apr 21; 369(9570):1347–1355.
65. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD,

Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this

guideline as an educational tool for neurologists. Stroke. 2007 May;38(5):1655-1711.

66. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010 Sep 11;376(9744):875-885. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
67. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999 Jan 2;353(9146):9-13.
68. Нетесин ЕС, Голуб ИЕ, Кузнецов СМ. Влияние инфузионной терапии на развитие отека головного мозга. Сибирский медицинский журнал. 2008;79(4):48-51.

Какорин Сергей Валентинович

к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, ГБУЗ ГКБ №63 ДЗМ, Москва

E-mail: kakorin@yandex.ru

Тулякова Элеонора Владимировна

врач-невролог отделения реанимации, ГБУЗ ГКБ №63 ДЗМ, Москва

Воронкова Кира Владимировна

д.м.н., проф. кафедры неврологии ФУВ, ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Мкртумян Ашот Мусаелович

д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва