КОНЦЕПЦИЯ «ПАЦИЕНТА ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА»: В ЦЕНТРЕ ВНИМАНИЯ — САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (обзор клинических рекомендаций)

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме. *С позиции концепции «пациента высокого риска» в статье обсуждаются основные положения согласительного документа Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета «Руководство по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям».*

Ключевые слова: *пациент высокого кардиоваскулярного риска, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, лечение, доказательные клинические руководства.*

Метаболические нарушения (гипергликемия, гиперинсулинемия, гипердислипидемия, гиперурикемия, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и т.п.) имеют прямое негативное и непосредственное влияние на ближайший и отдаленный прогноз и традиционно рассматриваются как независимые факторы высокого кардиоваскулярного риска в общей популяции (Ezzati M. et al.; Comparative Risk Assessment Collaborating Group, 2002; Goff D.C. Jr et al.; Insulin Resistance Atherosclerosis Study, 2003). Результаты многочисленных популяционных и клинических исследований доказывают их роль в повышении кардиоваскулярной и общей смертности у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (Neaton J.D., Wentworth D., 1992; Waeber B. et al., 2001). Вместе с тем прогностический вес каждого из метаболических факторов может иметь существенные отличия (Thomas F. et al., 2001; DeBacker G. et al., 2003; Alberti K.G. et al.; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group, 2005).

В этой связи создание единой стратегии профилактики и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с сахарным диабетом/метаболическим синдромом, рассматривается как весьма перспективная модель для внедрения эффективного метода модуляции высокого кардиоваскулярного риска вообще (Dahlof B., 2004).

Появление первых согласованных рекомендаций Европейского кардиологического общества/Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (Ryden L. et al.; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2007)*, посвященных этому вопросу, отражает давно назревшую потребность в решении этой глобальной задачи уже на уровне рутинной клинической практики. В какой-то мере цитируемый далее документ должен не столько привлечь внимание практикующего врача преимущественно общей практики к проблеме больного высокого риска, сколько разрешить вопрос «не своего» пациента. Согласно новой концепции любой больной с кардиоваскулярным заболеванием в сочетании с метаболическими нарушениями должен подвергаться агрессивному вмешательству с целью минимизации риска наступления неблагоприятного исхода и повышения качества/продолжи-

**С полным текстом Руководства можно ознакомиться на сайтах Европейского кардиологического общества (http://www.escardio.org/NR/rdonlyres/EFF0C049-16C2-48AB-92B2-8A9C2E78C760/0/Guidelines_Diabetes_FT_2007.pdf) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (http://www.easd.org/UpApplications/UpArea/escandeasdguidelines.pdf).*

тельности жизни как узким специалистом, так и врачом общей практики.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ СОГЛАСИТЕЛЬНОГО ДОКУМЕНТА

1. У больных сахарным диабетом традиционные шкалы оценки величины кардиоваскулярного риска, основанные на популяционных критериях, могут существенным образом занижать абсолютный риск.

2. Гипергликемия рассматривается как независимый фактор риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта. При этом повышению уровня гликолизированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% соответствует более чем двукратное повышение риска манифестации этих заболеваний.

3. Контроль гликемии даже на предиабетической стадии важен для профилактики развития нарушений, предрасполагающих к внезапной кардиальной смерти.

4. Увеличение пула холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) являются важными факторами риска у пациентов с сахарным диабетом.

5. В отношении критериев верификации метаболического синдрома не существует согласованной позиции Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association/ADA), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международной федерации по изучению сахарного диабета (International Diabetes Federation/IDF). Заслуживает внимания факт признания ряда критериев дефинизирующими. Например, сахарный диабет 2-го типа, гипергликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе (согласно критериям ВОЗ), наличие ожирения центрального типа, определяемое как окружность талии в сантиметрах (согласно критериям Международной федерацией по изучению сахарного диабета).

6. Контроль гликемии на уровне HbA_{1c}=6,5% и ниже (IDF-Europe; Американская коллегия эндокринологии — American College of Endocrinology) или на уровне HbA_{1c}=7,0% и ниже (ADA) обеспечивает наиболее оптимальное улучшение выживаемости, снижение смертности и возникновения осложнений сахарного диабета.

7. Инициальный выбор гипогликемизирующей терапии должен быть осуществлен с учетом глюкометаболической ситуации.

8. У больным сахарным диабетом при сопутствующей ИБС терапия статинами должна быть агрессивной, ее следует назначать независимо от исходного ХС ЛПНП и проводить, ориентируясь на достижение целевого уровня показателя <1,8–2,0 ммоль/л ХС ЛПНП.

9. Следует обязательно рассмотреть возможность назначения статинов всем взрослым пациентам (в возрасте старше 40 лет) с сахарным диабетом 2-го типа без сопутствующей ИБС в том случае, когда уровень общего ХС превышает 3,5 ммоль/л (>135 мг/дл); с последующим снижением уровня ХС ЛПНП в крови на 30–40% исходного.

10. У больных сахарным диабетом с гипертриглицеридемией, превышающей 2 ммоль/л (177 мг/дл) и сохраняющейся после достижения целевого уровня ХС ЛПНП с помощью статинов, терапия последними должна быть продолжена до целевого уровня содержания общего ХС, не ассоциированного с ЛПНП.

11. Необходимость назначения статинов пациентам с сахарным диабетом в возрасте младше 40 лет должна основываться на субъективном мнении врача и наличии клинических состояний, непосредственно оказывающих негативное влияние на выживаемость пациента (нефропатия, артериальная гипертензия и т.п.).

12. Антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом должна основываться прежде всего на применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов к ангиотензину-2 (АРА), а также их комбинаций или комбинации других антигипертензивных препаратов, одним из которых является препарат первой линии. Адекватный контроль артериального давления (АД) (достижении целевого уровня АД ниже 130/80 мм рт. ст./при протеинурии >1 г/24 ч — ниже 125/85 мм рт. ст.) благоприятно сказывается на выживаемости пациентов с сахарным диабетом.

13. Пациент с сахарным диабетом и ранее документированной ИБС извлекает дополнительную пользу от применения ИАПФ в дополнение к основной терапии.

14. Блокаторы бета-адренорецепторов могут быть назначены пациентам с сахарным диабетом, если польза от применения превосходит ожидаемый риск (например острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность).

15. Ацетилсалициловая кислота (АСК) или другие антиагреганты, а также антикоагулянты (с учетом показаний/противопоказаний) являются рутинным назначением у больных как с сахарным диабетом, так и без него. При этом не требуется какой-либо модификации дозового режима приема препаратов.

16. Сахарный диабет не является ограничением для отбора пациентов с целью проведения реваскуляризационных процедур.

17. Интенсивную терапию или лечение мозгового инсульта у больных сахарным диабетом следует проводить по общим правилам и без каких-либо исключений.

КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ НЕРЕШЕННЫЕ/ ДИСКУТАБЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ?

Необходимо учитывать то, что наиболее выраженный клинически значимый результат лечения и профилактики обычно достигается у пациентов с наиболее высоким риском (Weinehall L. et al., 2002). Так, в большинстве исследований уже была убедительно продемонстрирована высокая эффективность различных стратегий лечения и профилактики (назначение статинов, ИАПФ, АРА, АСК и т.п.).

Напротив, при наличии у пациента сахарного диабета/метаболического синдрома, но при отсутствии предсуществующей ИБС/артериальной гипертензии/сердечной недостаточности/облитерирующих заболеваний артерий и т.п. результат превенционных мероприятий может быть не столь выраженным (Pahor M. et al., 2000). Имеются реальные клинические подтверждения этого.

Так, результаты исследования DREAM не подтвердили бесспорного преимущества ИАПФ рамиприла по сравнению с плацебо относительно снижения частоты возникновения новых случаев сахарного диабета или смертельного исхода (DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein H.C. et al., 2006). При этом препарат в дозе 15 мг/сут достаточно эффективно снижал среднее АД (8,2 мм рт. ст. в группе рамиприла против 3,9 мм рт. ст. в группе плацебо).

Хотя до настоящего времени, в основном благодаря исследованию UKPDS, а также отчасти ALLHAT и ASCOT, роль эффективного контроля за величиной АД в отношении снижения риска возникновения первичных случаев сахарного диабета и редукции кардиоваскулярной и общей смерти у больных с уже документированным сахарным диабетом сомнению не подвергалась (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, 2002; Gillespie E.L. et al., 2005; Jandeleit-Dahm K.A. et al., 2005; Mancia G. et al., 2006).

С другой стороны, результаты исследования UKPDS свидетельствовали в частности и о том, что адекватный контроль за уровнем АД позволял достичь большей степени редукции макрососудистых осложнений сахарного диабета, чем жесткое снижение утренней гликемии натощак. Так, достижение целевого уровня АД ассоциировалось с 56% редукцией риска сердечной недостаточности (95% доверительный интервал (ДИ) 6–80%; p=0,0043), 44% — с редукцией риска инсульта (95% ДИ 11–65%; p=0,013) и 24% — со снижением частоты случаев возникновения кардиоваскулярных событий, непосредственно связанных с сахарным диабетом (95% ДИ 8–38%; p=0,0046), включая 32% редукцию смерти от прогрессирования сахарного диабета (95% ДИ 6–51%; p=0,019) (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998*a*; *b*; DeBacker G. et al., 2003).

Не решен окончательно вопрос и том, насколько необходимым является широкое применение статинов у пациентов с сахарным диабетом в возрасте младше 40 лет без сопутствующей ИБС и повышении ХС ЛПНП.

Все это в целом открывает возможности для широкой дискуссии относительно отбора пациентов с высоким кардиоваскулярным риском в когорты для проведения более или менее агрессивной профилактики и лечения. Хотя, без всякого сомнения, эта точка зрения всецело противоречит попытке создать интегральную стратегию лечения пациента с высоким риском без дополнительной градации его «рискового» статуса. Иначе снова возникает проблема, какой же специалист должен предметно заниматься этим пациентом.

Таким образом, можно только приветствовать появление согласительного документа, определяющего направления программы профилактики и лечения у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями и метаболическими нарушениями (в основном сахарным диабетом). Желание объединить силы различных специалистов в лечении больного с высоким кардиоваскулярным риском является весьма позитивным, несмотря на возможные ограничения при реальном клиническом применении этих рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА

Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group (2005) The metabolic syndrome — a new worldwide definition. Lancet, 366(9491): 1059–1062.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA, 288(23): 2981–2997.

Dahlof B. (2004) Implications of recent end-point trials on future management of hypertension and dyslipidaemia. Eur. Heart J., 6 (Suppl. G): G13–G17.

DeBacker G., Ambrosioni E., Borch-Johnson K. et al.; Third Joint Task Force of the European and Other Societies (2003) European guidelines on cardiovascular disease prevention. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil., 10(Suppl. 1): S1–S78.

DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J., Pogue J., Sheridan P., Dinccag N., Hanefeld M., Hoogwerf B., Laakso M., Mohan V., Shaw J., Zinman B., Holman R.R. (2006) Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet, 368(9541): 1096–1105.

Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers A., Vander Hoorn S., Murray C.J.; Comparative Risk Assessment Collaborating Group (2002) Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet, 360(9343): 1347–1360.

Gillespie E.L., White C.M., Kardas M., Lindberg M., Coleman C.I. (2005) The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. Diabetes Care, 28(9): 2261–2266.

Goff D.C. Jr, Zaccaro D.J., Haffner S.M., Saad M.F.; Insulin Resistance Atherosclerosis Study (2003) Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension: insights from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care, 26(3): 805–809.

Jandeleit-Dahm K.A., Tikellis C., Reid C.M., Johnston C.I., Cooper M.E. (2005) Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. J. Hypertens., 23(3): 463–473.

Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. (2006) New-onset diabetes and antihypertensive drugs. J. Hypertens., 24(1): 3–10.

Neaton J.D., Wentworth D. (1992) Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch. Intern. Med., 152(1): 56–64.

Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.H., Applegate W.B., Williamson J.D., Furberg C.D. (2000) Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 23(7): 888–892.

Ryden L., Standl E., Bartnik M., Van den Berghe G., Betteridge J., de Boer M.J., Cosentino F., Jonsson B., Laakso M., Malmberg K., Priori S., Ostergren J., Tuomilehto J., Thrainsdottir I., Vanhorebeek I., Stramba-Badiale M., Lindgren P., Qiao Q., Priori S.G., Blanc J.J., Budaj A., Camm J., Dean V., Deckers J., Dickstein K., Lekakis J., McGregor K., Metra M., Morais J., Osterspey A., Tamargo J., Zamorano J.L., Deckers J.W., Bertrand M., Charbonnel B., Erdmann E., Ferrannini E., Flyvbjerg A., Gohlke H., Juanatey J.R., Graham I., Monteiro P.F., Parhofer K., Pyorala K., Raz I., Schernthaner G., Volpe M., Wood D.; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of

Diabetes (EASD). Eur. Heart J., 28(1): 88–136 (http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/content/full/28/1/88).

Thomas F., Rudnichi A., Bacri A.M., Bean K., Guize L., Benetos A. (2001) Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. Hypertension, 37(5): 1256–1261.

UK Prospective Diabetes Study Group (1998*a*) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, 352(9131): 837–853.

UK Prospective Diabetes Study Group (1998*b*) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ, 317(7160): 703–713.

Waeber B., Feihl F., Ruilope L. (2001) Diabetes and hypertension. Blood Press., 10(5–6): 311–321.

Weinehall L., Ohgren B., Persson M., Stegmayr B., Boman K., Hallmans G., Lindholm L.H. (2002) High remaining risk in poorly treated hypertension: the 'rule of halves' still exists. J. Hypertens., 20(10): 2081–2088.

КОНЦЕПЦІЯ «ПАЦІЄНТА ВИСОКОГО КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ»: В ЦЕНТРІ УВАГИ — ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ (огляд клінічних рекомендацій)

О.Є. Березін

Резюме. *З позиції концепції «пацієнта високого ризику» в статті обговорюються основні положення узгодженого документа Європейського кардіологічного товариства і Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету «Настанова з діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань».*

Ключові слова: *пацієнт високого кардіоваскулярного ризику, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, профілактика, лікування, доказові клінічні настанови.*

CONCEPT OF «HIGH CARDIOVASCULAR RISK PATIENT»: FOCUS ON DIABETES AND METABOLIC SYNDROME (review of clinical recommendations)

A.E. Berezin

Summary. *Main recommendations of the joint document of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes «Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases» are discussed in the view of the «high cardiovascular risk patient» concept.*

Key words: *high cardiovascular risk patient, diabetes, cardiovascular disease, prevention, treatment, evidence-based clinical practice guidelines.*

Адрес для переписки:
Березин Александр Евгеньевич
69121, Запорожье, а/я 6323
Запорожский государственный
медицинский университет,
кафедра госпитальной терапии № 1

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Новые результаты исследования безопасности апротинина

По материалам: The Journal of the American Medical Association/JAMA; www.bloomberg.com; www.businessweek.com

В номере журнала «JAMA» от 7 февраля 2007 г. опубликованы результаты 10-летнего обсервационного исследования пятилетней выживаемости 3876 пациентов после операции коронарного шунтирования. Целью исследования было сравнение смертности пациентов, во время операции у которых применяли ингибиторы фибринолиза — аминокапроновую и транексамовую кислоты или ингибитор сериновой протеазы (апротинин), или не применяли никаких антигеморрагических средств. Было выявлено, что у пациентов применение апротинина было сопряжено с повышенной смертностью по сравнению с группой контроля. В то же время применение аминокапроновой и транексамовой кислот не было сопряжено с повышенным уровнем смертности.

Исследователи пришли к выводу, что применение апротинина (Trasylol®/Трасилол®, «Bayer») во время операций по коронарному шунтированию неразумно, поскольку существуют более безопасные и доступные препараты.

В ответ на публикацию компания «Bayer» отметила, что результаты этого исследования не могут служить основой для изменения показаний к применению апротинина, и утверждает, что исследователи не учли, что апротинин чаще применяют при более сложных операциях. Также представитель компании напомнил, что исследование не было рандомизированным.

Вопрос о безопасности апротинина до сих пор находится на рассмотрении Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA). По словам доктора Дуэйна Ривза (Dwaine Rieves), заместителя директора Отдела медицинской визуализации и гематологических препаратов (Division of Medical Imaging and Hematology Products) FDA, для вынесения окончательного решения необходимо провести новое исследование. Напомним, что FDA изучает вопрос о безопасности Trasylol с января 2006 г.

Литература

Mangano D.T., Miao Y., Vuylsteke A., Tudor I.C., Juneja R., Filipescu D., Hoeft A., Fontes M.L., Hillel Z., Ott E., Titov T., Dietzel C., Levin J.; Investigators of The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation (2007) Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. JAMA, 297(5): 471–479.