

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-97-109
УДК 616.12-005.4-036.12+616.379-008.61-08
EDN: ISYXZU



Е.В. Щукина*, О.А. Приколота, В.А. Багрий, А.Ю. Андрусак,
Г.С. Рыбалко, Ю.Б. Шестерина, Е.А. Стефано

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский Университет им. М. Горького»,
Донецк, ДНР

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

E.V. Shchukina*, O.A. Prikolota, V.A. Bagrij, A.Ju. Andrusjak,
G.S. Rybalko, Yu.B. Shesterina, E.A. Stefano

State Educational Institution of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk
National Medical University», Donetsk, DPR

Treatment of Patients Chronic Coronary Heart Disease and Type 2 Diabetes Mellitus

Резюме

Сочетание хронической ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа у пациента имеет высокую медицинскую значимость и привлекает к себе растущее внимание мирового врачебного сообщества. Серьезные изменения, произошедшие в лечебной тактике у пациентов, имеющих сочетание ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа, требуют пристального внимания. Современные подходы к терапии этой группы пациентов включают в себя направления, улучшающие сердечно-сосудистый прогноз (изменение образа жизни, прием антитромботических препаратов, антигипертензивной терапии, гиполипидемических средств — статинов и нестатиновых гиполипидемических препаратов (которые показаны пациентам, тяжело переносящим лечение статинами), сахароснижающих препаратов), а также внимательное ведение синдрома стабильной стенокардии (прием антиангинальных средств, оценка возможностей реваскуляризации). Новая линия сахароснижающих препаратов обладает высокими кардиопротекторными свойствами, снижает интенсивность поражения сосудистого русла (вазопротекция), оказывает ренопротекцию. Стратегия выбора сахароснижающих препаратов претерпела ряд изменений и в данный момент обозначается, как «дифференцированная», что подразумевает необходимость выбора препарата с наибольшими органопротективными свойствами. Достижение целевых уровней гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в границах 7,0-8,0 % ассоциировано с наименьшим уровнем смертности пациентов. Кроме того, пациентам с сахарным диабетом 2 типа, в особенности имеющим ишемическую болезнь сердца, рекомендовано свести к минимуму эпизоды развития гипогликемических состояний. Данное сообщение ставит перед собой задачу подробно обсудить основные подходы к ведению пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, а также подходы к улучшению сердечно-сосудистого прогноза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый прогноз

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 27.05.2022 г.

Принята к публикации 09.12.2022 г.

Для цитирования: Щукина Е.В., Приколота О.А., Багрий В.А. и др. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(2): 97-109. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-97-109. EDN: ISYXZU

*Контакты: Елена Викторовна Щукина, e-mail: schukina.elena@mail.ru

*Contacts: Elena V. Shchukina, e-mail: schukina.elena@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-6155>

Abstract

The combination of chronic coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus in a patient has high medical importance, because relevance of the problem increases every year. Modern requirements for the provision of high-quality medical care to patients with combined pathology require attentive assessment: we can't deny the pathophysiological relationship of both diseases. Serious changes that occurred in the treatment tactics in relation to such patients require close attention of the medical community. Modern approaches of the therapy of this group of patients include treatment directions that improve the cardiovascular prognosis (lifestyle changes, anti-platelet therapy, antihypertensive therapy, statins and nonstatin lipid-lowering agents, which are indicated for patients who are difficult to tolerate statin treatment, glucose-lowering drugs), as well as careful management of stable angina syndrome (using of antianginal drugs, assessing the possibilities of revascularization). The therapeutic tactics of the new revision offers promising perspective regimens for taking antiplatelet therapy, lipid-lowering drugs. The new line of glucose-lowering drugs has high cardioprotective properties, reduces the intensity of vascular lesions (vasoprotection), and has renoprotective properties. The strategy of choosing glucose-lowering drugs has also undergone some changes: at the moment it is designated as «differentiated», which implies choosing a drug with the highest organoprotective properties. Achievement of target HbA_{1C} levels in the range of 7.0-8.0 % is associated with the lowest patient mortality rate. In addition, to patients with type 2 diabetes mellitus, especially group with coronary heart disease, advised to minimize episodes of hypoglycemic conditions. Aim of this statement is to discuss in detail progressive approaches in the treatment of patients with chronic coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus.

Key words: coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, cardiovascular prognosis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 27.05.2022

Accepted for publication on 09.12.2022

For citation: Shchukina E.V., Prikolota O.A., Bagriy V.A. et al. Treatment of Patients Chronic Coronary Heart Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(2): 97-109. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-97-109. EDN: ISYXZU

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1, АСК — ацетилсалициловая кислота, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДНП — диабетическая нефропатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иДПП-4 — Ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2, КА — коронарная артерия. ЛЖ — левый желудочек, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HbA_{1C} — гликозилированный гемоглобин, β-АБ — бета-адреноблокаторы, ω3-ПНЖК — ω3-полиненасыщенные жирные кислоты

Введение

Проблема сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2 типа (СД2) имеет высокую социальную значимость, привлекает растущее внимание мирового врачебного сообщества. Несмотря на существование и регулярное обновление отдельных Рекомендаций по каждому из этих состояний, в 2020 г. экспертами American Heart Association (АНА — Американская Ассоциация Сердца) опубликован особый документ (scientific statement), определяющий принципы лечения пациентов со стабильной ИБС и СД2. Теснейшая патофизиологическая взаимосвязь ИБС и диабета позволяет ряду специалистов ставить вопрос о неизбежности развития коронарных поражений при СД2. В течение последних лет во взглядах на лечебную тактику у пациентов обсуждаемой категории произошли серьезные изменения, предложены дополнительные перспективные режимы применения антитромботических и гиполипидемических препаратов, появились сахароснижающие средства с убедительными кардио-, вазо- и ренопротекторными эффектами. В то же время, реальное состояние оказания помощи пациентам с ИБС и диабетом во многих случаях не соответствует современным требованиям. Так, по данным последнего реестра EUROASPIRE V, значительная доля таких лиц не получает необходимых кардиопротекторных

препаратов, а частота достижения целевых цифр артериального давления (АД), холестерина (ХС) и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1C}) «далека от желаемой» [1].

Целью настоящего сообщения явилось обсуждение современных подходов к лечению пациентов с хронической ИБС и СД2. При рассмотрении этих вопросов авторы не только опирались на упоминавшийся выше документ American Heart Association, но широко использовали другие современные рекомендации [1, 2].

Подходы, улучшающие сердечно-сосудистый прогноз

Изменения образа жизни

Изменения образа жизни, включая отказ от курения, рациональное питание, снижение избыточной массы тела, контроль психоэмоциональных стрессов, дозированную физическую активность, являются краеугольным камнем лечения пациентов как с СД2, так и с ИБС.

Отказ от курения — настоятельная мера для всех пациентов с СД2, независимо от наличия у них ИБС.

Убедительно продемонстрированы многообразные неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты курения. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), курение ассоциировано с достоверным повышением риска повторного ИМ на 51 % [3]. Прекращение курения значительно снижает коронарный риск, который достигает уровня у некурящих спустя около трех лет после отказа от этой привычки. Благоприятные эффекты прекращения курения не зависят от наличия СД2. Отказ от курения может сопровождаться умеренным повышением массы тела (около 5 кг), что для части пациентов может составлять проблему. Показано, что это повышение массы тела даже у лиц с СД2 и ожирением не ослабляет степени снижения сердечно-сосудистого риска, достигаемой при отказе от курения [3].

Рациональное, сбалансированное и здоровое питание рассматривается как «самый недорогой и естественный» подход к уменьшению клинических проявлений и темпа прогрессии СД2 и его микрососудистых и макрососудистых осложнений. При реальном воплощении диетических рекомендаций степень снижения HbA_{1c} сходна с таковой, достигаемой при использовании лекарственных препаратов, либо даже превосходит ее; приверженность здоровому питанию существенно уменьшает потребность в дорогостоящих препаратах. В исследовании по первичной профилактике PREDIMED (7447 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, из них 3614 — с СД2) применение средиземноморской диеты обеспечивало 30 % снижение риска развития комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт; этот благоприятный эффект от наличия диабета не зависел [4]. Выбор продуктов может основываться на учете «хлебных единиц», широко представленных в специальных таблицах. В рационе пациентов с СД2 считают необходимым увеличение овощей и фруктов (в первую очередь — некрахмалистых), пищевых волокон, бобовых, растительных белков, ненасыщенных жиров, орехов; ограничиваются обработанные мясные продукты (колбасные изделия и др.), максимально советуют уменьшить потребление рафинированных углеводов, сладких напитков. Практическое воплощение разработанных диетических рекомендаций — длительный и непростой процесс. Для изменения пищевых предпочтений при устойчивости пациента может потребоваться не менее 2-8 месяцев. Для повышения вероятности успеха необходимо обеспечить гибкость предоставляемых рекомендаций, доступность разъяснений и готовность к многократному повторению попыток. Наличие времени у врача, равнодушие и сочувствие к пациенту — неперемное условие для реализации диетических планов [4].

Важным компонентом немедикаментозных рекомендаций для многих пациентов с СД2 и ИБС (в особенности, для имеющих артериальную гипертонию — АГ и/или диабетическую нефропатию — ДНП) является ограничение поваренной соли (<5 г хлорида натрия в сутки). Потребление данного уровня соли достаточно

хорошо переносится, не оказывает неблагоприятных биологических эффектов, способствует снижению АД, уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, замедляет темп прогрессии почечных поражений, увеличивает органопротекторное действие блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышает эффективность диуретической терапии. Пациентам важно объяснять, что при соблюдении ограничения поваренной соли спустя 4-6 недель происходит снижение порога ее индивидуального вкусового восприятия и, в дальнейшем, низкосолевой рацион становится вполне комфортным [5].

Контроль психоэмоциональных стрессов и нарушений сна. Эпидемиологические данные (исследования REGARDS, ADDITION) свидетельствуют об отчетливой связи макрососудистых осложнений СД2 (включая ИМ, инсульт, необходимость в реваскуляризации и ампутации конечности) с проявлениями депрессии и психосоциального дистресса. Пока механизмы такой ассоциации остаются недостаточно ясными; вопрос о влиянии коррекции этих нарушений на течение ИБС при СД2 также требует уточнения.

Определенное место среди требующих контроля неблагоприятных факторов у пациентов с диабетом отводят нарушениям сна, нередко тесно связанным с наличием ожирения. Показана их ассоциация с гиперактивностью симпатической системы, провоспалительными реакциями, эндотелиальной дисфункцией. Коррекция синдрома обструктивного апноэ во сне благоприятно влияет на уровни АД и оказывает ряд позитивных кардиометаболических эффектов. Иные проблемы со сном, включая его недостаточную продолжительность, могут сопровождаться неблагоприятным влиянием на липидный профиль, инсулинорезистентность и вегетативный баланс, что весьма важно для лиц с сочетанием СД2 и ИБС [6].

Регулярная дозированная физическая активность у лиц с СД2 способствует снижению уровней гликемии, АД и маркеров воспаления, нормализации массы тела, улучшению параметров липидного профиля и показателей мышечной силы, уменьшает склонность к депрессии, улучшает качество жизни, благоприятно влияет на прогноз. Многие пациенты с диабетом и ИБС склонны к малоподвижному образу жизни. Действующие в настоящее время рекомендации по ведению пациентов как с СД2, так и со стабильной ИБС, предусматривают в качестве необходимого элемента лечебной тактики (1) в период бодрствования — прерывание длительного состояния покоя каждые 30 минут выполнением легкой физической нагрузки и (2) суммарно — соблюдение не менее 150 минут в неделю умеренной или значительной физической активности [7, 8].

Снижение массы тела — важный компонент лечения пациентов СД2 с ИБС, имеющих ожирение. Основными подходами считают низкокалорийную диету (обычно 1200-1500 ккал/день для женщин и 1500-1800 ккал/день для мужчин, при дефиците энергии

около 500 ккал/день), увеличение физических нагрузок, изменение пищевых привычек и поведения. Начальной целью в ходе контролируемого снижения массы тела считают ее уменьшение на 5-10% за 6 месяцев. Реже, при неэффективности этих подходов, используются медикаментозная терапия и бариатрическая хирургия (обычно у лиц с индексом массы тела $\geq 35\text{--}40\text{ кг/м}^2$) [8, 9].

Антитромботические препараты

СД2 в настоящее время рассматривают как генерализованное протромботическое состояние. Присущие диабету гипергликемия и гиперинсулинемия оказывают неблагоприятные эффекты на эндотелий сосудов, нарушают атеропротекторные NO-зависимые регуляторные механизмы, способствуют формированию провоспалительных и вазоконстрикторных влияний, что в совокупности благоприятствует атеротромбозу. С СД2 ассоциирован ряд дефектов рецепторного аппарата тромбоцитов, дисрегуляция их функций адгезии, активации и агрегации, усиление разрушения и уменьшение продолжительности существования тромбоцитов, относительное увеличение в циркуляции количества крупных незрелых форм тромбоцитов. Надежды в отношении блокирования протромботических эффектов диабета связывают с эволюцией антитромботических препаратов, появлением их более мощных представителей и внедрением более совершенных лечебных режимов [10].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрель

Назначение антитромбоцитарных препаратов — принципиально важный компонент вторичной профилактики у пациентов СД2; благодаря снижению тромбогенного потенциала они уменьшают сердечно-сосудистый риск. Связанные с диабетом нарушения рецепторного аппарата тромбоцитов приводят к снижению их ответа на применение АСК (75-100 мг/день) и двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) с использованием клопидогреля (75 мг/день), что еще более выражено при сопутствующей ДНП со сниженной функцией почек. В качестве одной из мер преодоления этого эффекта некоторые авторы предлагают увеличение кратности приема и/или дозы антитромбоцитарных препаратов (например, АСК по 75 мг 2 раза в сутки), однако безопасность таких альтернативных режимов требует подтверждения. У части лиц с СД2 и стабильной ИБС (при отсутствии перенесенных в течение последнего года стентирования или ИМ) может быть оправданным изолированный прием клопидогреля в стандартной дозе вместо АСК (в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) CAPRIE клопидогрель существенно лучше снижал риск ишемических осложнений в сравнении с АСК без значимого повышения риска кровотечений — как в целом у 19185 человек с повышенным сердечно-сосудистым риском, так и в подгруппе из 3866 пациентов

Таблица. Калькулятор баланса риска ишемии и кровотечений, для принятия решения о длительной двойной антитромбоцитарной терапии (адаптировано R.W. Yeh et al.)
Table. Calculator ischemia-bleeding risk balance for deciding on long-term dual antiplatelet therapy (adapted by R.W. Yeh et al.)

Показатели/ Parameters	Баллы/ Score
Курение/Smoker	1
Сахарный диабет/Diabetes mellitus	1
Инфаркт миокарда/Myocardial infarction	1
Перенесенные инфаркт миокарда или коронарные стентирования/ Post myocardial infarction or coronary stents	1
Стент с паклитакселом/Paclitaxel-eluting stents	1
Стент диаметром <3 мм/Stents diameter <3 mm	1
Клинические проявления сердечной недостаточности/ Clinical manifestations of heart failure	2
Фракция выброса левого желудочка <30% Ejection fraction of left ventricular <30 %	2
Стентирование венозного шунта Stenting of venous shunt	2
Возраст/Age	
– <65 лет/ years	0
– 65-74 лет/ years	1
– ≥ 75 лет / years	2

Примечание: Наличие ≥ 2 баллов свидетельствует в пользу длительного применения ДАТТ
Note: The presence of ≥ 2 points indicate in favor of long-term use of ДАТТ

с диабетом). Еще одним вариантом тактики, который можно рассматривать у лиц с СД2 и хронической ИБС, является более длительное, чем обычно, применение ДАТТ (АСК в сочетании с клопидогрелем) [10]. Эксперты АНА считают возможным рекомендовать этот подход лицам с особенно высоким сердечно-сосудистым риском (например, с перенесенным ранее ИМ, более молодого возраста, курящих), с учетом баланса риска ишемии и риска кровотечений. Для облегчения принятия решения полезен калькулятор, предложенный R.W. Yeh et al.: (1) по 1 баллу — курение сейчас, диабет, ИМ сейчас, перенесенные ИМ или коронарные стентирования, стент с паклитакселом, стент диаметром <3 мм; (2) по 2 балла — клинические проявления сердечной недостаточности или фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <30%, стентирование венозного шунта; (3) возраст <65 лет — 0 баллов, 65-74 — 1 балл, ≥ 75 лет — 2 балла; (4) учет после суммации: наличие ≥ 2 баллов свидетельствует в пользу длительного применения ДАТТ [10].

Тикагрелор

Возможности применения этого препарата расширили данные представленного в 2019 г. крупного РКИ THEMIS, где изолированное применение АСК сравнивали с комбинацией АСК и тикагрелора (по 60 мг 2 раза в день) у 19 271 пациента с СД2 и ИБС, но без перенесенных ранее ИМ и инсультов. За 40 месяцев

наблюдения баланс между снижением сердечно-сосудистого риска и увеличением риска кровотечений оказался благоприятным лишь для заранее выделенной группы пациентов, ранее переносивших процедуры коронарного стентирования. Именно для этой категории пациентов, при условии низкого риска кровотечений, такая тактика и может оказаться приемлемой [11].

Ривароксабан

Еще одной возможностью вторичной профилактики у лиц с СД2 и хронической ИБС при отсутствии высокого риска кровотечений может явиться сочетание АСК с низкой дозой нового орального антикоагулянта — ингибитора Ха фактора свертывания ривароксабана. Эта доза составляет $\frac{1}{4}$ от той, которая стандартно используется для антитромботической профилактики при фибрилляции предсердий. В масштабном РКИ COMPASS (27395 пациентов с хронической ИБС, не требующих применения стандартной ДАТТ) прием АСК в комбинации с ривароксабаном по 2,5 мг 2 раза в день существенно снижал риск сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с АСК, ценой увеличения риска несмертельных кровотечений. Благоприятный эффект на сердечно-сосудистый прогноз среди лиц с СД2 оказался не менее выраженным, чем у пациентов без диабета [12].

Эксперты European Society of Cardiology (ESC — Европейское общество кардиологов) все варианты длительной терапии АСК в сочетании с другими антитромботическими препаратами квалифицируют как IIa/A и IIb/A при высоких и умеренных уровнях сердечно-сосудистого риска, соответственно, и отсутствии высокого риска кровотечений, резервируя этот подход главным образом для постинфарктных пациентов, которые уже получали ДАТТ не менее 1 года [9].

Оценка функции тромбоцитов. Несмотря на начальный энтузиазм, касающийся возможности улучшения подходов к выбору антитромботической тактики у лиц с хронической ИБС при использовании оценки функции тромбоцитов, в серьезных РКИ подтверждения этим надеждам пока получить не удалось [6].

Антигипертензивная терапия

Распространенность АГ среди лиц с СД2 в 2 раза выше, чем в общей популяции; не менее 70-80 % пациентов с диабетом имеют АГ. Наличие АГ при СД2 ассоциировано с дополнительным увеличением риска развития ИМ, инсульта, общей смертности. Эпидемиологические исследования демонстрируют устойчивое повышение частоты возникновения микро- и макрососудистых осложнений диабета при возрастании уровня систолического АД выше 115 мм рт.ст. [13].

Целевые уровни АД

Вопрос об уровнях АД, считающихся желательными для обеспечения органопротекции и улучшения прогноза у лиц с АГ как в целом, так и у отдельных категорий пациентов (пожилых, с диабетом, с хронической ИБС и др.) длительное время оставался

дискутабельным, что создавало определенный сумбур в целевых величинах АД, рекомендуемых разными врачебными ассоциациями. Это было связано с тем, что крупные РКИ и реестры демонстрировали противоречивые данные относительно эффектов более интенсивного снижения АД — как негативные (INVEST, CLARIFY, ONTARGET, TRANSCEND, ACCORD), так и благоприятные (SPRINT). В настоящее время как отечественные эксперты, так и специалисты ведущих мировых сообществ (American Heart Association, European Society of Cardiology, International Society of Hypertension) высказывают единое мнение о том, что наиболее подходящими уровнями АД для большинства лиц с СД2 и хронической ИБС могут быть систолические цифры 120-129 мм рт.ст. (у лиц в возрасте >65 лет — 130-139 мм рт.ст.) и диастолические — 70-79 мм рт.ст. [14].

Выбор антигипертензивных препаратов

Традиционно ведущими для контроля АГ у лиц с диабетом и ИБС признаются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и сартаны, которые способствуют улучшению сердечно-сосудистого прогноза (HOPE, EUROPA, VALIANT и другие РКИ и их субанализы) и замедлению прогрессирования снижения функции почек. Благоприятные эффекты этих классов препаратов на прогноз особенно выражены у постинфарктных пациентов и у лиц со сниженной систолической функцией ЛЖ. Поскольку подавляющее большинство (до 70 %) лиц с СД2 и АГ требуют назначения >1 препарата, особенно актуален вопрос выбора адекватных комбинаций. Наиболее приемлемыми в добавление к ИАПФ / сартанам считают дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) и тиазидоподобные диуретики (индапамид, хлорталидон). Менее однозначно мнение относительно тиазидных диуретиков: хорошо известно их неблагоприятное действие на инсулиночувствительность, секрецию инсулина и способность ухудшать контроль гликемии. Однако с учетом благоприятных эффектов на сердечно-сосудистый прогноз в серьезных РКИ (ALLHAT), их использование считают возможным [14]. Последние годы активно обсуждается возможность применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон), которые достаточно эффективны при резистентной АГ, а у лиц со сниженной систолической функцией ЛЖ могут улучшать сердечно-сосудистый прогноз. Назначение β -адреноблокаторов (β -АБ) резервируется главным образом для лиц с диабетом, имеющих клинические проявления стенокардии, ФВ ЛЖ <40 %, постинфарктных, с нарушениями ритма. Среди препаратов этого класса предпочтение отдается средствам с вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол), у которых метаболические побочные эффекты менее выражены. В составе комбинированной гипотензивной терапии при СД2 и хронической ИБС также могут применяться (при необходимости) препараты центрального действия (моксонидин, урапидил), α -адреноблокаторы (доксазозин), нитраты пролонгированного действия [14, 15].

Гиполипидемические препараты

Повышению сердечно-сосудистого риска во многом способствуют ассоциированные с СД2 проатерогенные изменения липидного профиля. Наиболее типичными среди них считают повышение уровней триглицеридов (ТГ), малых крупных частиц ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина С-III, липопротеина Lp(a), снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Устойчивые гипертриглицеридемия и гипергликемия способствуют окислению и гликированию частиц ХС ЛПНП, что повышает их атерогенность. Перечисленные липидные сдвиги благоприятствуют формированию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, способствуют провоспалительным и протромботическим эффектам, ускоряют развитие атеросклеротических сосудистых поражений. О важной роли липидных нарушений в ухудшении прогноза при СД2 свидетельствуют данные серьезных РКИ об отчетливом снижении сердечно-сосудистого риска на фоне применения препаратов, уменьшающих выраженность дислипидемии. В 2020 опубликованы данные мета-анализа 52 РКИ с ведущими гиполипидемическими препаратами — статинами, эзетимибом и ингибиторами фермента пропротеиновой конвертазы субтилизин / кинин 9-го типа (PCSK9); были отображены лишь исследования, включавшие ≥ 1000 пациентов; всего в анализ вошли 327 037 пациентов. Показано, что снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциировалось с уменьшением риска основных сердечно-сосудистых осложнений на 19%; этот эффект не зависел от исходного уровня ХС ЛПНП (в т.ч. при начальных величинах $< 2,0$ ммоль/л), использованного класса гиполипидемических средств, наличия диабета или хронической болезни почек [16, 17].

Целевые уровни ХС ЛПНП

При использовании гиполипидемических препаратов целесообразно стремиться к достижению целевых уровней ХС ЛПНП, которыми у лиц с хронической ИБС и СД2 специалисты European Society of Cardiology считают: (1) $< 1,8$ ммоль/л или снижение на 50% от исходного для пациентов высокого риска; (2) $< 1,4$ ммоль/л или снижение на 50% от исходного для категории лиц очень высокого риска; (3) а если в течение последних 2 лет имели место ≥ 2 случаев сердечно-сосудистых осложнений — то $< 1,0$ ммоль/л [18].

Статины

Приему статинов в добавление к изменениям образа жизни отводят важную роль в первичной и вторичной профилактике ИБС у пациентов с СД2. В сравнении с лицами без диабета, у пациентов с СД2 статины обеспечивают близкие по выраженности липид-снижающие эффекты и подобное (или даже более значительное) позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз (РКИ HPS, TNT, JUPITER и др.).

Для пациентов с хронической ИБС и СД2 современные рекомендации предусматривают выбор высокоинтенсивной терапии статинами (аторвастатин

40-80 мг/день или розувастатин 20-40 мг/день, эти дозы обеспечивают снижение ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным), а при наличии факторов, ограничивающих их применение, например, возраста > 75 лет, рекомендуют прием умеренных доз статинов. Примечательно, что в случае развития мышечных побочных эффектов статинов, считают возможным прием и очень низких доз (меньше стандартных минимальных, например, аторвастатина по 5 мг через день), признавая и за ними определенную степень органопротекции [19].

В ряде РКИ и их мета-анализов установлено, что применение статинов ассоциировано с небольшим, но статистически значимым повышением риска развития СД2. Степень этого риска ниже таковой при применении тиазидных диуретиков и невазодилатирующих β -АБ. Однако наиболее важно то, что оказываемые статинами протекторные сердечно-сосудистые эффекты значимо превосходят связанное с их приемом повышение риска развития диабета. Показано, что при лечении статинами 255 человек в течение 4 лет можно ожидать дополнительно развития 1 случая СД2, за это время у них будут предотвращены 5,4 случая сердечно-сосудистых осложнений. В анализе, включавшем данные 9 РКИ (суммарно 9696 пациентов) отмечено, что у лиц, уже имеющих диабет, повышение уровня HbA_{1c} , сопутствующее приему статинов, весьма умеренно, и составляет за 3,6 года лишь 0,12%. Таким образом, врачам важно осознавать самим и убеждать своих пациентов в том, что несмотря на небольшое повышение уровней гликемии, сопровождающее прием статинов, соотношение риск-польза для этой группы препаратов явно благоприятствует их назначению у лиц с СД2 (и факторами риска его развития) в сочетании с ИБС [20, 21].

Нестатиновые гиполипидемические препараты

Хотя статины играют ведущую роль во вторичной профилактике у лиц с СД2 и ИБС, некоторые пациенты либо не переносят прием высоких доз из-за развития побочных эффектов, либо не достигают желаемых уровней ХС ЛПНП, необходимых для снижения сердечно-сосудистого риска. У таких лиц целесообразно дополнительно к статинам применять альтернативные гиполипидемические препараты, среди которых доминируют эзетимиб и ингибиторы PCSK9, реже используются фибраты, препараты никотиновой кислоты и $\omega 3$ -полиненасыщенные жирные кислоты ($\omega 3$ -ПНЖК) [19].

Ингибитор всасывания холестерина в кишечнике эзетимиб в масштабном РКИ IMPROVE-IT (18144 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), из них 4533 — с СД2) продемонстрировал дополнительные к статину снижение ХС ЛПНП и улучшение сердечно-сосудистого прогноза; степень выраженности этих эффектов при СД2 оказалась выше, чем без диабета [13].

В недавних РКИ FOURIER (27 564 пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми поражениями, из них 11 031 — с диабетом) и ODYSSEY OUTCOMES (18 924 пациентов, недавно перенесших

ОКС, из них 5444 — с СД2) представители ингибиторов PCSK9 — эволокумаб и алирокумаб в сочетании со статинами показали эффективное снижение ХС ЛПНП и отчетливое позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз. От наличия диабета эти благоприятные изменения не зависели [22, 23].

Полученные в перечисленных выше трех РКИ данные послужили международным экспертам основанием для поддержки известной концепции «чем ниже, тем лучше» применительно к связи между уровнем ХС ЛПНП и сердечно-сосудистым риском (некоторые специалисты выступают за ее видоизменение с таким же афористическим оттенком: «ниже, быстрее, моложе» — без явного нижнего порога доказанной пользы). В настоящее время концентрации ХС ЛПНП, непривычно низкие для обычной кардиологической практики, такие как <1,0 ммоль/л (и даже <0,65 ммоль/л), рассматриваются рядом специалистов желательными для лиц с экстремально высоким сердечно-сосудистым риском (в т.ч. с СД2, поражениями периферических артерий, недавно перенесенным ИМ, повторными сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе). Подчеркивается, что имеющиеся доказательства отдаленной безопасности столь низких концентраций ХС ЛПНП пока носят ограниченный характер и требуют дополнительного подтверждения. В целом, применение эзетимиба и/или ингибиторов PCSK9 считается показанным пациентам с СД2 и ИБС в добавление к статинам, если на фоне максимально переносимых доз последних уровни ХС ЛПНП удерживаются $\geq 1,4$ ммоль/л [17].

Целый ряд РКИ был посвящен изучению возможностей снижения сердечно-сосудистого риска под влиянием других гиполипидемических препаратов, применяемых в дополнение к статинам. В этих исследованиях фибратам, препаратам никотиновой кислоты и различным представителям $\omega 3$ -ПНЖК отчетливых благоприятных сердечно-сосудистых эффектов продемонстрировать не удалось, что привело к существенному ослаблению позиции этих препаратов в стратегии первичной и вторичной профилактики. Фибраты и $\omega 3$ -ПНЖК у лиц с СД2 и ИБС резервируются для случаев с выраженной гипертриглицеридемией (1,5–5,6 ммоль/л согласно европейским рекомендациям) для снижения риска панкреатита [18, 24].

Существенным недавним дополнением к возможностям гиполипидемической терапии могут явиться данные РКИ REDUCE-IT (8179 пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми нарушениями, в том числе 4730 с СД2, имевших уровни ТГ 1,5–5,6 ммоль/л), где эйкозапент-этил в дозе по 2 г 2 раза в день продемонстрировал отчетливое снижение сердечно-сосудистого риска. Этот препарат (подчеркивается, что результаты не следует экстраполировать на другие варианты $\omega 3$ -ПНЖК) сейчас рассматривают в качестве лекарственного средства первой линии у лиц с СД2 и ИБС, если уровни ТГ у них остаются $>1,5$ ммоль/л, согласно рекомендациям ESC, несмотря на применение максимально переносимой дозы статинов и изменения образа жизни [18, 25].

Гиполипидемические препараты и когнитивная функция

Имевшиеся ранее опасения возможности ухудшения когнитивной функции на фоне применения статинов и других гиполипидемических препаратов в настоящее время признаются не подкрепленными серьезными доказательствами; ввиду этого они не должны препятствовать назначению этих лекарственных препаратов лицам с соответствующими показаниями [13].

Применение сахароснижающих препаратов

Ведущим принципом снижения риска развития осложнений у лиц с СД2, в т.ч. коронарных, ранее считался интенсивный контроль уровней гликемии. Стратегия лечения (обозначаемая как «**глюкоцентрическая**») в первую очередь была направлена на достижение и поддержание целевых уровней HbA_{1c} ; каким-либо конкретным сахароснижающим препаратам при этом предпочтения не отдавалось [1]. Однако позднее в ряде РКИ не было отмечено улучшения сердечно-сосудистого прогноза у лиц с СД2 при интенсивном контроле гликемии (со снижением HbA_{1c} до $<6-6,5\%$) по сравнению со стандартным. Более того, несколько исследований показали, что сахароснижающие средства различных классов при сходном снижении гликемии в разной степени влияют на сердечно-сосудистый прогноз. Это послужило основой для преобразования стратегии контроля гликемии при СД2 в **дифференцированную**, предусматривающую предпочтение в выборе сахароснижающим препаратам с доказанными органопротекторными свойствами [26].

Целевые уровни гликемии у лиц с СД2 и хронической ИБС

Хотя более интенсивное снижение гликемии с достижением относительно низких (6,5–7,0%) уровней HbA_{1c} ассоциировано со снижением риска микрососудистых осложнений СД2 (ретинопатии, нефропатии, периферической нейропатии), возможно также, и риска развития ИМ, однако уменьшения общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и частоты мозговых инсультов при поддержании указанных значений HbA_{1c} не наблюдается. Крупнейшие РКИ — UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT — не показали существенных различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений между группами с более интенсивным контролем гликемии (средние значения HbA_{1c} 6,4–7,0%) и ее менее интенсивным контролем (уровни HbA_{1c} 7,3–8,4%). Эпидемиологические исследования и реестры также свидетельствуют о том, что связь между уровнями HbA_{1c} и смертностью у лиц с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет U-образный характер, причем наименьшим уровням смертности соответствуют величины HbA_{1c} в пределах 7,0–8,0%. Эти данные нашли отражение в современных рекомендациях ведущих мировых эндокринологических и кардиологических ассоциаций, где указывается, что:

(1) уровни HbA_{1c} 6,5-7,0% пригодны в качестве целевых преимущественно для тех пациентов с СД2, которые имеют достаточно большую ожидаемую продолжительность жизни, и не имеют значимых сопутствующих заболеваний, осложнений диабета и тяжелых эпизодов гипогликемии;

(2) величины HbA_{1c} 7,0-8,0% больше подходят для старшей категории лиц с СД2, имеющей умеренную ожидаемую продолжительность жизни, с наличием микро- и макрососудистых осложнений диабета, эпизоды тяжелой гипогликемии, значимые сопутствующие заболевания; именно эти значения HbA_{1c} эксперты рекомендуют использовать в качестве целевых для большинства пациентов с СД2 и хронической ИБС;

(3) уровни HbA_{1c} 8,0-8,5% могут быть признаны в качестве целевых для ограниченной категории наиболее тяжелых пациентов с СД2, имеющих ограниченную ожидаемую продолжительность жизни, выраженные микро- и макро-сосудистые осложнения диабета, тяжелые сопутствующие заболевания (финальные этапы почечной, дыхательной или сердечной недостаточности, выраженную деменцию, некурабельные онкологические поражения) [27].

Опасность гипогликемии

В ряде РКИ показано, что пациенты СД2, в лечении которых был предусмотрен более интенсивный контроль HbA_{1c} , демонстрировали 2-3-кратное увеличение риска развития выраженной гипогликемии. Неблагоприятные эффекты этих эпизодов не исчерпываются известным сочетанием клинических проявлений, среди ее последствий — падения, травмы, автодорожные катастрофы, кома и смерть. Кроме того, у лиц с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями эпизоды гипогликемии ассоциированы с повышением сердечно-сосудистого риска, хотя характер этой связи требует дальнейшего изучения. Ввиду этого, всем пациентам с диабетом, в особенности, имеющим сердечно-сосудистые заболевания (в т.ч. ИБС) рекомендуется сведение к минимуму эпизодов гипогликемии [28].

Препараты сульфонилмочевины и инсулины

С учетом высокого коронарного риска, присущего диабету, а также широких различий в механизмах действия имеющихся сахароснижающих средств, весьма важен вопрос о возможном наличии у отдельных классов препаратов особых кардиопротекторных свойств.

Сердечно-сосудистая безопасность производных сульфонилмочевины ранее вызывала опасения клиницистов. Механизм сахароснижающего эффекта этих препаратов включает деполяризацию мембраны β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы с увеличением высвобождения ими инсулина. Ассоциированные с применением препаратов сульфонилмочевины гиперинсулинемия, повышение риска гипогликемии и нарушение ишемического preconditionирования миокарда считались факторами, которые потенциально могут повышать сердечно-сосудистый риск. Однако, хотя в нескольких ретроспективных эпидемиологических анализах применение

этих лекарственных средств и сопровождалось некоторым увеличением такого риска, в большинстве крупных контролируемых исследований их использование (особенно препаратов второго поколения, например, глимегирида в РКИ CAROLINA) оказалось в отношении сердечно-сосудистого прогноза вполне нейтральным. Назначение производных сульфонилмочевины в РКИ UKPDS демонстрировало уменьшение риска развития микрососудистых осложнений СД2 (особенно ретинопатии и ДНП) [29].

Препараты инсулина по тем же причинам, что и сульфонилмочевины, рассматривались ранее как неоднозначные в отношении сердечно-сосудистой безопасности. В эпидемиологических исследованиях при их использовании было отмечено повышение сердечно-сосудистого риска; в то же время подчеркивается необходимость осторожности при интерпретации этих результатов, поскольку препараты инсулина обычно резервируются для более тяжелой категории пациентов. В РКИ применение препаратов инсулина сопровождалось снижением риска микрососудистых осложнений диабета; их влияние на сердечно-сосудистый прогноз оказывалось нейтральным.

Имеющиеся данные позволяют экспертам признавать возможным осторожное применение препаратов сульфонилмочевины и инсулина у пациентов с СД2 и хронической ИБС, однако не в качестве сахароснижающих средств первого ряда. Это тем более важно, что в распоряжении врача уже имеются препараты для контроля гликемии, обладающие доказанными благоприятными сердечно-сосудистыми эффектами [30].

Метформин, в отличие от препаратов сульфонилмочевины и инсулина, может оказывать позитивное действие на сердечно-сосудистый прогноз (РКИ UKPDS), его использование не увеличивает риск гипогликемии и массу тела. В настоящее время проводится крупное РКИ с метформином пролонгированного высвобождения (VA-IMPACT, 7868 пациентов с предиабетом и наличием атеросклеротических сердечно-сосудистых поражений), результаты ожидаются в 2024 г. Метформин продолжает занимать позиции сахароснижающего препарата первого ряда в современных рекомендациях по лечению пациентов с диабетом, а также наиболее популярного в развитых странах у лиц с СД2, в т.ч. при хронической ИБС [30].

Тиазолидиндионы, благодаря способности повышать инсулиночувствительность («инсулин-сенситайзеры»), исходно рассматривались как перспективные препараты у лиц с СД2 и ИБС. В последующем ряд неоднозначных данных, касающихся влияния представителя этого класса (розиглитазона) на сердечно-сосудистый прогноз, послужил основанием для тревожных предварительных выводов и ограничений к их применению. И хотя результаты представительных РКИ (PROACTIVE, 5238 пациентов и IRIS, 3876 пациентов — с пиоглитазоном и RECORD, 4447 пациентов — с розиглитазоном) у лиц с СД2 и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми поражениями

продемонстрировали благоприятные или нейтральные эффекты, некоторое недоверие к ним у практикующих врачей сохраняется. Эти препараты могут вызывать задержку натрия и воды и тем самым ухудшать клинические проявления сердечной недостаточности (СН). Они противопоказаны у лиц с хронической СН, а у пациентов с хронической ИБС без СН должны применяться с осторожностью [31].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)

Спорный характер данных о влиянии тиазолидин-дионов на сердечно-сосудистый риск послужил причиной того, что ведущими мировыми регламентирующими организациями US Food and Drug Administration и European Medicines Agency (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов и Европейское агентство лекарственных средств) было принято решение не регистрировать новые сахароснижающие препараты без убедительных доказательств их сердечно-сосудистой безопасности в крупных РКИ. Первым классом таких лекарственных средств, для которых эти исследования были проведены, и явились иДПП-4. Эти препараты увеличивают уровни эндогенных инкретинов, повышают образование инсулина и снижают высвобождение глюкагона. Степень сахароснижающего действия при применении иДПП-4 ниже, чем для перечислявшихся выше препаратов, однако они не повышают риск гипогликемии, не увеличивают массу тела и имеют хорошую переносимость. В представительных РКИ иДПП-4 у пациентов с СД2 продемонстрировали нейтральные эффекты на сердечно-сосудистый и почечный прогноз: (1) SAVOR TIMI-53 (16492 пациентов, саксаглиптин); (2) EXAMINE (5380 пациентов, алоглиптин); (3) TECOS (14671 больной, ситаглиптин); (4) CARMELINA (6979 пациентов, линаглиптин) [32].

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ-2) явились первым из классов сахароснижающих препаратов, продемонстрировавших явное благоприятное влияние на сердечно-сосудистый и почечный прогноз у пациентов СД2. Эти препараты увеличивают выведение глюкозы с мочой (до 100 и более г/день, что приводит к снижению гликемии), вызывают натрийуретическое, диуретическое действие и комплекс дополнительных (плейотропных) эффектов. Их применение ассоциировано с умеренным снижением HbA_{1c} (на 0,3-0,6%), систолического и диастолического АД (на 3-4 и на 1-2 мм рт.ст.), массы тела (на 2-3 кг). Среди побочных эффектов сообщается о повышении риска развития генитальных микотических инфекций у лиц обоего пола, что связывают с индуцируемой при их приеме глюкозурией. Снижению риска таких инфекций могут способствовать стандартные средства гигиены (ежедневный душ), а успешная курация большинства манифестных случаев достижима при использовании местных противогрибковых лекарственных средств. Позитивное действие ряда представителей иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистый прогноз с достоверным уменьшением частоты госпитализаций

по поводу сердечной недостаточности, снижением сердечно-сосудистой и общей смертности продемонстрировано для лиц с СД2 и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми поражениями в РКИ: (1) EMPA-REG OUTCOME (7020 пациентов, эмпаглифлозин); (2) EMPEROR-REDUCED (3730 пациентов, эмпаглифлозин); (3) CANVAS (10142 пациентов, канаглифлозин); (4) DECLARE TIMI-58 (17160 пациентов, дапаглифлозин). Для всех этих препаратов показаны также ренопротекторные эффекты (уменьшение альбуминурии, снижение темпа прогрессии к терминальной стадии почечной недостаточности и уменьшение смерти от почечных причин) [33-36].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) используются преимущественно в виде подкожных инъекций (лишь один из арГПП-1 — семаглутид — имеется в лекарственной форме для приема внутрь). Эти препараты, как и иДПП-4, воздействуют на инкретиновую систему, стимулируют глюкозозависимое высвобождение инсулина островковыми клетками поджелудочной железы; они также замедляют опорожнение желудка и снижают аппетит. Побочные эффекты арГПП-1 включают дозозависимые желудочно-кишечные (тошнота, рвота, диарея); возможно также развитие кожных реакций гиперчувствительности в месте введения. Применение арГПП-1 ассоциировано с более значительным снижением HbA_{1c} и уменьшением массы тела, чем использование иДПП-4 и иНГЛТ-2. В нескольких крупных РКИ лекарственные средства этого класса продемонстрировали благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз у лиц с СД2, имевших атеросклеротические сердечно-сосудистые поражения или высокий риск их развития: (1) LEADER (9.340 пациентов, лираглутид); (2) SUSTAIN-6 (3.297 пациентов, семаглутид); (3) REWIND (9.901 больной, дулаглутид); для последнего в РКИ AWARD-7 также показаны ренопротекторные эффекты [37-39].

С учетом данных, представленных в многочисленных РКИ, эксперты констатируют, что выбор препарата для снижения уровня гликемии имеет большое значение. Некоторые из сахароснижающих средств обеспечивают доказанную кардио-, вазо- и ренопротекцию и уже рассматриваются в обновленных рекомендациях отечественных и мировых медицинских ассоциаций (эндокринологов, кардиологов, нефрологов) как предпочтительные. В частности, те представители арГПП-1 и иНГЛТ-2, для которых продемонстрированы кардиопротекторные эффекты, считаются сахароснижающими препаратами выбора (обычно в сочетании с метформином) для пациентов с СД2, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск (в том числе с ИБС). При наличии у пациента отчетливых клинических проявлений СН предпочтение может быть отдано иНГЛТ-2. Этот же класс имеет преимущество и для пациентов с ДНП при уровнях скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73м² (в то же время, представитель арГПП-1 дулаглутид может использоваться при СКФ > 15 мл/мин/1,73м²) [38, 40, 41].

Диагностические подходы у пациента со стабильной стенокардией

Принципы использования большинства неинвазивных и инвазивных инструментальных диагностических методов у лиц с хронической ИБС (включая электрокардиографию, эхокардиографию, нагрузочные электро- и эхокардиографические подходы, радионуклидные методы, коронарную ангиографию) существенно не зависят от наличия или отсутствия диабета. В нескольких недавних исследованиях (SCOT-HEART, PROMISE) показано, что у лиц с СД2 и хронической ИБС компьютерно-томографическая коронарная ангиография в сравнении с нагрузочными кардиологическими тестами позволяет лучше диагностировать obstructive коронарные поражения и, на этой основе, способствовать повышению качества медикаментозного лечения [42].

Антиангинальная терапия

Несмотря на использование современных кардио- и вазопротекторных медикаментозных подходов, а также методов реваскуляризации, клинические проявления стенокардии присутствуют примерно у 1/3 пациентов со стабильной ИБС. Лица с СД2 и клиническими проявлениями стенокардии нередко имеют более распространенные и тяжелые коронарные поражения, чем пациенты без диабета, что может быть препятствием к реваскуляризации [43].

Выбор антиангинальных средств

Для устранения стенокардии могут использоваться лекарственные средства (1), увеличивающие доставку кислорода к миокарду (нитраты, БКК) и (2) снижающие потребление миокардом кислорода (β -АБ, БКК, ивабрадин, триметазидин, ранолазин). Действующие в настоящее время рекомендации отечественных и зарубежных специалистов в качестве антиангинальных препаратов первой линии предусматривают выбор β -АБ и/или БКК, резервируя остальные классы антиангинальных лекарственных средств для случаев непереносимости или недостаточной эффективности первоочередных. При стабильной ИБС (в отсутствие недавно перенесенного ИМ и сердечной недостаточности) ни для одного из перечисленных антиангинальных классов препаратов не получено убедительных доказательств снижения риска развития ИМ и смертности; кроме того, их эффекты на выраженность стенокардии и переносимость физических нагрузок считаются весьма близкими. В этой связи, при выборе антиангинальных препаратов у лиц с СД2 следует преимущественно ориентироваться на особенности их влияния на уровни АД и частоту пульса, характер побочных эффектов, стоимость и влияние на уровни гликемии. Подходы к выбору конкретного класса этих средств у лиц со стабильной стенокардией и диабетом во многом стандартны. Как и для лиц без СД2, следует иметь в виду нежелательность применения

недигидропиридиновых БКК у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и у лиц, получающих β -АБ. В отношении нитратов пролонгированного действия важно учитывать возможность развития толерантности и эндотелиальной дисфункции при отсутствии адекватного нитратосвободного промежутка при длительном применении [42].

Многие представители β -АБ, являющихся эффективными антиангинальными средствами, имеют метаболические побочные эффекты. β -АБ снижают частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда, тем самым уменьшая его потребность в кислороде. Компенсаторно это вызывает развитие вазоконстрикции, которая в свою очередь повышает инсулинорезистентность и приводит к формированию атерогенного липидного профиля. Те из β -АБ, которые имеют дополнительные вазодилатирующие эффекты (карведилол, небиволол), на метаболические показатели оказывают либо благоприятное, либо нейтральное действие. В сравнительных исследованиях у лиц с СД2 вазодилатирующие β -АБ, в сравнении с невазодилатирующими представителями этого класса обеспечивали небольшое, но значимое снижение HbA_{1c} (на 0,1–0,2 %), улучшение инсулиночувствительности, снижение уровня холестерина, массы тела и темпа развития микроальбуминурии [31].

У лиц с СД2 среди антиангинальных средств достаточно хорошо изучен селективный ингибитор натриевых каналов миокардиоцитов — ранолазин. В дополнение к эффективному уменьшению выраженности стенокардии он влияет на секрецию глюкагона, что сопровождается уменьшением HbA_{1c} примерно на 0,5–0,7 %. Как антиангинальный, так и сахароснижающий эффекты ранолазина более выражены у лиц с плохо контролируемым диабетом [44].

В комбинированной антиангинальной терапии при СД2 могут также применяться ивабрадин и триметазидин. Их антиангинальная эффективность не зависит от наличия диабета. Оба препарата метаболически нейтральны и не влияют на уровни АД. Ивабрадин используется только у лиц с синусовым ритмом; может вызывать клинически значимую брадикардию; при наличии систолической дисфункции ЛЖ благоприятно влияет на сердечно-сосудистый прогноз. Триметазидин не воздействует на частоту сердечных сокращений; его использование противопоказано у лиц с болезнью Паркинсона и синдромом «беспокойных ног» [42].

Возможности реваскуляризации

Основу лечения пациентов с СД2 и ИБС составляет оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ включает перечисленные выше подходы для улучшения прогноза и, при необходимости, антиангинальные препараты), сочетающаяся с изменениями образа жизни. Однако, с увеличением степени выраженности и распространенности коронарных поражений, значимость реваскуляризационных подходов возрастает. Результаты как хирургической, так и чрескожной

реваскуляризации при наличии СД2 хуже, чем у пациентов без диабета, включая более высокий риск перипроцедурных осложнений и рестенозов коронарных артерий (КА). Соотношение польза/риск для каждого из реваскуляризационных подходов варьирует и зависит от особенностей коронарной анатомии, наличия сопутствующих заболеваний и ряда других факторов, что требует индивидуального подхода к выбору лечебной тактики. У лиц с мультисосудистым стенозированием, поражением общего ствола левой КА, сложной коронарной анатомией — аортокоронарное шунтирование (АКШ) в сравнении с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) ассоциировано с уменьшением частоты отдаленных основных сердечно-сосудистых осложнений (РКИ BARI 2D, COURAGE, FREEDOM) при небольшом повышении риска инсультов в раннем периоде (частота инсультов в течение первых 30 дней после процедуры АКШ составляет 1,8%, при ЧКВ — 0,3%). Более низкая частота сердечно-сосудистых осложнений после АКШ может быть связана с достигаемой при этом вмешательстве более значительной полнотой коронарной реваскуляризации [43-46].

Суммируя информацию РКИ последних лет, эксперты American Heart Association и European Society of Cardiology отмечают, что основными показаниями к коронарной реваскуляризации у лиц с СД2 в добавление к ОМТ являются (1) недостаточный контроль клинических проявлений ишемии несмотря на ОМТ; (2) наличие распространенных участков ишемии миокарда; (3) значимое стенозирование общего ствола левой КА или проксимальное поражение левой передней нисходящей КА. Если пациенту с СД2 показано проведение коронарной реваскуляризации, то оптимальными подходами в добавление к ОМТ являются ЧКВ с использованием радиального доступа и покрытых стентов новых генераций, либо АКШ с имплантацией шунта предпочтительно из левой а. thoracica interna (internal mammary artery). К лицам с мультисосудистым стенозированием КА, поражением общего ствола левой КА, проксимальным стенозом левой передней нисходящей КА, множественными сопутствующими заболеваниями, снижением ФВ ЛЖ при выборе метода реваскуляризации необходим индивидуальный подход, учитывающий состояние коронарной анатомии (индекс SYNTAX и др.), профиль сердечно-сосудистого риска, характер клинических проявлений и предпочтения пациента. При этом важно понимание того, что для большинства пациентов с диабетом и перечисленными выше особенностями наиболее благоприятное влияние на прогноз обеспечивает комбинация ОМТ и АКШ [47-50].

В завершение обсуждения, подчеркнем мультидисциплинарный характер проблемы сочетания ИБС и СД2. Принятие решения относительно лечебной тактики требует участия специалистов различного профиля — кардиолога, эндокринолога, кардиохирурга, возможно — нефролога и др., с непременным учетом принятых в настоящее время отечественных и международных рекомендаций. Использование интегративного подхода с обучением пациентов и их

родственников, адекватными изменениями образа жизни, контролем АД, назначением современных антитромботических и гиполипидемических препаратов, дифференцированным выбором сахароснижающих средств с кардиопротекторным потенциалом, взвешенным применением антиангинальных и реваскуляризационных методов позволит улучшить качество жизни и сердечно-сосудистый прогноз у обсуждаемой категории пациентов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Щукина Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-6155>): разработка концепции и дизайна, обзор англоязычных публикаций по теме статьи, написание первой версии статьи, ответственная за все аспекты работы

Приколота О.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2127-6925>): проверка критически важного интеллектуального содержания, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

Багрий В.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9720-0276>): анализ и интерпретация данных, обзор русскоязычных публикаций по теме статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

Андрусак А.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5436-7463>): анализ и интерпретация данных, написание первой версии статьи, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

Рыбалко Г.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-981X>): научная консультация, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

Шестерина Ю.Б. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8877-0066>): анализ и интерпретация данных, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

Стефано Е.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3513-3212>): анализ и интерпретация данных, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи перед подачей для публикации.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Shchukina E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-6155>): development of the concept and design, review of English-language publications on the topic of the article, wrote the first version of the article, responsible for all aspects of the work

Prikolota O.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2127-6925>): verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript

Bagrij V.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9720-0276>): contributed to the analysis and interpretation of the data, review of Russian-language publications on the topic of the article, approved the final version of the article before submitting it for publication

Andrusjak A.Ju. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5436-7463>): contributed to the analysis and interpretation of the data, wrote the first version of the article, approved the final version of the article before submitting it for publication

Rybalko G.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-981X>): scientific advising, final approval for publication of the manuscript

Shesterina Yu.B. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8877-0066>): contributed to the analysis and interpretation of the data, text editing, final approval for publication of the manuscript

Stefano E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3513-3212>): contributed to the analysis and interpretation of the data, text editing, final approval for publication of the manuscript

Список литературы/References:

- Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, et al. EUROASPIRE V collaborators. Screening for glucose perturbations and risk factor management in dysglycemic patients with coronary artery disease — a persistent challenge in need of substantial improvement: a report from ESC EORP EUROASPIRE V. *Diabetes Care*. 2020;43(4): 726–733. doi:10.2337/dc19-2165.
- Ferranini G., Norhammar A., Gyberg V. et al. Is coronary artery disease inevitable in type 2 diabetes? From a glucocentric to a holistic view on patient management. *Diabetes Care*. 2020; 43 (9): 2001-2009. doi: 10.2337/dci20-0002.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 140: 596–646. doi: 10.1161/ CIR.0000000000000678
- Evert AB, Dennison M, Gardner CD et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019; 42(5): 731-754. doi:10.2337/dci19-0014
- Boer de L., Caramori M., Chan J. et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes management in CKD Guideline: Evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*. 2020; 98: 839–848. doi:10.1016/j.kint.2020.06.024
- Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141: 779–806. doi: 10.1161/CIR.0000000000000766
- Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016; 39: 2065–2079. doi: 10.2337/dc16-1728
- Newman J.D., Schwartzbard A.Z., Weintraub H.S., et al. Primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *JACC*. 2017; 70(7): 883-893. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.001
- Cosentino F. GPJ, Aboyans V., Bailey C.J. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2020; 41(2): 255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
- Bates E.R. Antiplatelet therapy in patients with coronary disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(14): 1373-1375. doi: 10.1056/NEJMe1910813
- Joshua J. Joseph, Prakash Deedwania, Tushar Acharya, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 145: 722–759. doi:10.1161/CIR.0000000000001040.
- Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391: 205–218. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
- American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes. 2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(1): 111–134. doi.org/10.2337/dc20-s010
- Deedwania P. The ongoing saga of optimal blood pressure level in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e010752. doi: 10.1161/JAHA.118.010752
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387: 957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Goldberg R.B., Stone N.J., Grundy S.M. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines on the Management of Blood Cholesterol in Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43(8): 1673-1678. doi.org/10.2337/dci19-0036
- Berberich A., Hegele R.A. LDL cholesterol: lower, faster, younger? *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2020; 8(1): 5-7. doi:10.1016/S2213-8587(19)30389-4.
- François M, Colin B, Alberico LC, et. al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020; 41 (1): 111–188. doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al., 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*. *Circulation*. 2019; 73 (24): 285–350. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.003.
- Erqou S, Lee CC, Adler AI. Statins and glycaemic control in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57: 2444–2452. doi: 10.1007/s00125-014-3374-x
- Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A. et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2019; 39(2): 38-81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073.
- Смолина М.О., Бенимецкая К.С., Рагино Ю.И. и др. PCSK9: новые победы и горизонты. *Атеросклероз*. 2018; 14(3): 70-77. doi: 10.15372/ATER20180311.
- Smolina M.O., Benimeckaja K.S., Ragino Ju.I. PCSK9: new victories and horizons. *Atherosclerosis*. 2018; 14(3): 70-77. doi: 10.15372/ATER20180311. [In Russian]
- Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK et al. 2017 Update of ESC/ EAS Task Force on Practical Clinical Guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1131–1143. doi: 10.1093/eurheartj/ehx549
- Bowman L., Mafham M., Wallendszus K. et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus . *N Engl J Med*. 2018; 379: 1540-50. doi: 10.1056/NEJMoa1804989
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapentethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380: 11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792
- Abhinav Sharma, Neha J. Pagidipati, et al. Impact of Regulatory Guidance on Evaluating Cardiovascular Risk of New Glucose-

- Lowering Therapies to Treat Type 2 Diabetes Mellitus Lessons Learned and Future Directions. *Circulation*. 2020; 141: 843–862. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041022
27. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(1): 66–76. doi:10.2337/dc20-S006.
 28. Lee AK, Warren B, Lee CJ, et al. The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41: 104–111. doi: 10.2337/dc17-1669
 29. Ворожцова И.Н., Будникова О.В., Афанасьев С.А. и др. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца. *Сибирский медицинский журнал*. 2018; 33(1): 14–20. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20
Vorozhцова I.N., Budnikova O.V., Afanas'ev S.A. The effect of type 2 diabetes mellitus on the myocardium of patients with coronary heart disease. *Siberian medical journal*. 2018; 33(1): 14–20. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-14-20. [In Russian]
 30. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С. и др. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(4): 3858. doi:10.15829/1560-4071-2020-3858.
Bagrij A.Je., Suprun E.V., Mihajlichenko E.S. Chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: state of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(4): 3858. doi:10.15829/1560-4071-2020-3858 [In Russian]
 31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические Рекомендации. Сахарный диабет. 2020; 23(2): 4–102. doi: 10.14341/DM12507.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Ju. Type 2 diabetes mellitus in adults. *Clinical Guidelines. Diabetes mellitus*. 2020; 23(S2): 4–102. doi: 10.14341/DM12507. [In Russian].
 32. Liu D, Jin B, Chen W, et al. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): a systematic review and meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019; 20: 15. doi:10.1186/s40360-019-0293-y
 33. Шумилова Н.А., Павлова С.И. Глифлозины: гликемические и негликемические эффекты. *Acta medica Eurasia*. 2019; 1: 44–51. doi:acta-medica-eurasica.ru/single/2019/1/6/.
Shumilova N.A., Pavlova S.I. Glyflosins: Glycemic and Non-glycemic Effects. *Acta medica Eurasia*. 2019; 1: 44–51. doi:acta-medica-eurasica.ru/single/2019/1/6/ [In Russian]
 34. Heerspink H.J. L., Stefansson B.V., Chertow G.M. et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35: 274–282. doi:10.1093/ndt/gfz290.
 35. Lo K.B., Gul F., Ram P. et al. The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*. 2020; 10: 1–10. doi:10.1159/000503919.
 36. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2295–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
 37. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 776–785. doi:10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
 38. Ghosh-Swaby O.R., Goodman S.G., Leiter L.A. et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomized cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2020; 8(5): 418–435. doi:10.1016/S2213-8587(20)30038-3
 39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
 40. Bonora B.M., Avogaro A., Fadini G.P. Extraglycemic effects of SGLT2 Inhibitors: A review of the evidence. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020; 13: 161–174. doi: 10.2147/DMSO.S233538
 41. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020; 43: 487–493. doi: 10.2337/dci19-0066
 42. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J*. 2020; 41: 407–477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
 43. Mancini GBJ, Boden WE, Brooks MM et al. Impact of treatment strategies on outcomes in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus according to presenting angina severity: a pooled analysis of three federally-funded randomized trials. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 186–194. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.005
 44. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 2038–2045. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.011
 45. Mancini GBJ, Boden WE, Brooks MM et al. Impact of treatment strategies on outcomes in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus according to presenting angina severity: a pooled analysis of three federally-funded randomized trials. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 186–194. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.005
 46. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD et al; FREEDOM Follow-On Study Investigators. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 629–638. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.001
 47. Bhatt DL. CABG the clear choice for patients with diabetes and multivessel disease. *Lancet*. 2018; 391: 913–914. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30424-0
 48. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40: 87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
 49. Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 964–976. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.053
 50. Head SJ, Milojevic M, Daemen J. et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018; 391: 939–948. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30423-9