

Цукровий діабет і хронічний коронарний синдром

 For citation: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2021;17(1):43-55. doi: 10.22141/2224-0721.17.1.2021.226431

Резюме. Хронічний коронарний синдром (ХКС) характеризується розвитком епізодів ішемії внаслідок дисбалансу між потребами та кровопостачанням міокарда. Зазвичай такі епізоди провокуються фізичними або емоційними навантаженнями чи іншими стресовими ситуаціями, проте можуть виникати й спонтанно. Класичним проявом ішемії міокарда є напади стенокардії. У деяких випадках захворювання певний час може бути безсимптомним і дебютувати одразу гострим коронарним синдромом. ХКС може мати довготривалий доклінічний період на тлі підтвердженого коронарного атеросклерозу. В огляді проведений аналіз літературних джерел, присвячених сучасному стану проблеми цукрового діабету (ЦД) і ХКС. Зокрема, аналізуються питання, пов'язані з особливостями оцінки ризику, основних чинників, що зумовлюють дуже високий ризик атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, класифікацією, основними характеристиками ХКС та його особливостями при ЦД, діагностикою ХКС (дозоване фізичне навантаження (велоергометрія, тредміл-тест) або стрес-тести, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, стрес-ехокардіографія; стрес-магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія із застосуванням радіоактивних маркерів). Аналізуються питання консервативної терапії ХКС на тлі ЦД (призначення антиагрегантів, блокаторів β -адренорецепторів, блокаторів кальцевих каналів, нітратів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, міокардіальних цитопротекторів, статинів). Лікування пацієнта з поєднанням ЦД і ХКС буде успішним лише в тому випадку, якщо призначено адекватну, безпечну в плані гіпоглікемії і можливих серцево-судинних ризиків цукрознижувальну терапію, з одного боку, і метаболічно нейтральну антиангінальну терапію — з іншого. Без сумніву, необхідно звернути увагу на корекцію факторів ризику ССЗ, АГ і ХСН.

Ключові слова: цукровий діабет; хронічний коронарний синдром; огляд

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССЗ) охоплюють ішемічну хворобу серця (ІХС), цереброваскулярні захворювання та патологію периферичних артерій. Згідно з прогнозами International Diabetes Federation, до 2035 р. від цукрового діабету (ЦД) буде страждати 592 млн чоловік, а частка населення з метаболічним синдромом, з якої щорічно поповнюється популяція пацієнтів із ЦД, збільшиться до 800 млн осіб [1]. Висока частота серцево-судинних (СС) ускладнень у хворих на ЦД є однією з глобальних проблем охорони здоров'я. Результати нещодавніх досліджень свідчать, що частота госпіталізацій хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) удвічі вища серед пацієнтів із ЦД порівняно з пацієнтами без ЦД [2–4].

Оцінка ризику АССЗ у хворих на ЦД

Рекомендовано щорічно оцінювати чинники ризику розвитку АССЗ [2, 5]:

- підвищену масу тіла;
- артеріальну гіпертензію (АГ);
- дисліпопротеїнемію (ДЛП);
- паління;
- хронічну хворобу нирок, альбумінурію;
- обтяжений сімейний анамнез щодо ІХС.

У табл. 1 наведені основні чинники, що зумовлюють дуже високий ризик АССЗ [6].

У всіх пацієнтів із ЦД ризик АССЗ, що визначається як раптова коронарна смерть/нефатальний інфаркт міокарда (ІМ)/інсульт (із летальним або нефатальним

наслідком), повинен систематично оцінюватися принаймні щороку. Серед чинників ризику АССЗ — вік, стать, раса, ЦД, АГ, ДЛП, паління, сімейний анамнез передчасної ІХС (до 40 років) та альбумінурія.

До найбільш широко використовуваних методів оцінки загрози розвитку АССЗ відноситься використання калькулятора ризику АССЗ (Atherosclerotic cardiovascular disease Risk Estimator Plus), створеного American College of Cardiology (ACC) та American Heart Association (АНА) для визначення 10-річної небезпеки розвитку АССЗ, оцінки ризику за Framingham (Фрамінгемська шкала) та United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Risk Engine (специфічний для хворих на ЦД) — SCORE.

АСС/АНА-калькулятор — простий інструмент з п'ятьма клінічними змінними, який оцінює ризик серцево-судинної смерті через 10 років, але не враховує ЦД [7, 8].

Нижче наведені фактори ризику АССЗ.

Фактори ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (8)

Чинники, що підвищують ризик АССЗ

— Сімейний анамнез АССЗ (чоловіки, вік < 55 років; жінки, вік < 65 років).

— Первинна гіперхолестеринемія (ХС ЛПНЩ 4,1–4,8 ммоль/л, холестерин, не пов'язаний із ліпопротеїнами високої щільності (ХС не-ЛПВЩ) 4,9–5,6 ммоль/л)*.

— Метаболічний синдром (збільшення окружності талії, підвищений рівень тригліцеридів (ТГ) (> 1,7 ммоль/л), підвищений АТ, підвищений рівень глюкози та низький рівень ХС ЛПВЩ (< 1,03 ммоль/л у чоловіків; < 1,3 ммоль/л у жінок). Позитивний результат трьох показників дозволяє стверджувати про АССЗ.

— ХХН (ШКФ 15–59 мл/хв/1,73 м² з або без альбумінурії; ХХН, що не компенсується при проведенні діалізу або трансплантації нирки).

— Хронічні запальні стани (псоріаз, ревматоїдний артрит або ВІЛ/СНІД).

— Передчасна менопауза в анамнезі (до 40 років) та стани, пов'язані з вагітністю (пreekлампсія), в анамнезі, що в подальшому збільшують ризик АССЗ.

— Расова/етнічна приналежність із високим ризиком (наприклад, походження з Південної Азії).

— Біомаркери, що асоціюються з підвищеним ризиком АССЗ:

а) персистуюча* первинна гіпертригліцеридемія ($\geq 1,7$ ммоль/л);

б) при вимірюванні:

- підвищений рівень високочутливого С-реактивного протеїну (hs-СРП) ($\geq 2,0$ мг/л);

- підвищений ліпопротеїн А (ЛП(а)): відносним показником для його вимірювання є сімейний анамнез АССЗ в минулому. ЛП(а) ≥ 125 нмоль/л є фактором підвищення ризику, особливо при більш високих рівнях ЛП(а);

- підвищення аполіпопротеїну В (апоВ) $\geq 3,36$ ммоль/л: відносним показником для його вимірювання є рівень ТГ $\geq 2,26$ ммоль/л. Рівень апоВ $\geq 3,36$ ммоль/л відповідає вмісту ХС ЛПНЩ $\geq 4,1$ ммоль/л і є фактором, що підвищує ризик;

- кістково-плечовий індекс < 0,9.

У табл. 2 наведені основні положення щодо визначення ризику АССЗ на основі досліджень, що використовуються для діагностики ІХС відповідно до керівних принципів European Society of Cardiology (ESC) [9].

10-річна небезпека розвитку АССЗ класифікується так [10]:

— низький ризик (< 5 %);

— пограничний ризик (5–7,4 %);

— проміжний ризик (7,5–19,9 %);

— високий ризик (≥ 20 %).

У безсимптомних хворих на ЦД планові скринінгові дослідження на предмет ІХС не рекомендуються, оскільки це не покращує результати, коли враховуються чинники загрози розвитку АССЗ.

Таблиця 1. Основні чинники, що зумовлюють дуже високий ризик АССЗ [6]

Значні випадки АССЗ	Стани високого ризику
ГКС в анамнезі (протягом останніх 12 міс.) ІМ в анамнезі (крім нещодавнього ГКС в анамнезі) Ішемічний інсульт в анамнезі Симптоматичне атеросклеротичне захворювання периферичних артерій (кульгавість в анамнезі з кістково-плечовим індексом < 0,85 або реваскуляризація/ампутація в анамнезі)	Вік ≥ 65 років Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія АКШ або балонування \pm стентування коронарних артерій в анамнезі (незалежно від основної(-их) події(-ій) АССЗ) ЦД АГ ХХН (ШКФ 15–59 мл/хв/1,73 м ²) Хронічне паління ХС ЛПНЩ $\geq 2,6$ ммоль/л (незважаючи на використання максимально переносимих доз статинів + езетиміб) СН в анамнезі

Примітки: АССЗ — атеросклеротичні серцево-судинні захворювання; ГКС — гострий коронарний синдром; ІМ — інфаркт міокарда; АКШ — аортокоронарне шунтування; ЦД — цукровий діабет; АГ — артеріальна гіпертензія; ХХН — хронічна хвороба нирок; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїнів низької щільності; СН — серцева недостатність.

* Оптимально проводити три визначення.

Хронічний коронарний синдром

У 2019 р. ESC переглянуло рекомендації щодо використання терміна «хронічний коронарний синдром» (ХКС) замість ІХС. Ці зміни підкреслюють, що клінічні прояви ІХС можуть бути класифіковані як гострий коронарний синдром (ГКС) або ХКС. ІХС — це динамічний процес накопичення атеросклеротичних бляшок і функціональних порушень вінцевого кровообігу, які можуть бути відкориговані за допомогою зміни способу життя, фармакологічної терапії й реваскуляризації, що може сприяти стабілізації стану або регресу захворювання [9].

У нових рекомендаціях із ХКС (ESC, 2019) визначені шість клінічних сценаріїв, які найчастіше трапляються в пацієнтів [9]:

- 1) пацієнти з підозрою на ІХС і стабільними ангінальними симптомами і/або задишкою;
- 2) пацієнти з новим епізодом ХСН або дисфункції ЛШ й підозрою на ІХС;
- 3) безсимптомні й симптомні пацієнти зі стабілізованими симптомами < 1 року після ГКС або пацієнти з нещодавною реваскуляризацією;
- 4) безсимптомні й симптомні пацієнти > 1 року після початкового діагнозу або реваскуляризації;
- 5) пацієнти зі стенокардією й підозрою на судинні або мікросудинні ускладнення;
- 6) безсимптомні пацієнти, у яких при скринінгу виявляється ІХС.

ХКС визначається як захворювання, що створює можливість розвитку стенокардії, пов'язаної зі стресом або фізичними вправами, вторинної до стенозу коронарних артерій ($\geq 50\%$ у разі змін лівої вінцевої артерії та $\geq 70\%$ — кожної або кількох коронарних артерій). Стенокардія при незмінених коронарних артеріях, відома як мікросудинна стенокардія, та спазм вінцевих

судин також включені в це визначення. Мікросудинна стенокардія, або коронарний синдром Х, — окрема форма ІХС, що характеризується наявністю у хворих стенокардії, ішемічних змін на ЕКГ за відсутності змін епікардіальних коронарних артерій при проведенні КВГ [11, 12].

ХКС характеризується розвитком епізодів ішемії за рахунок дисбалансу між потребами та кровопостачанням міокарда. Зазвичай такі епізоди провокуються фізичними або емоційними навантаженнями чи іншими стресовими ситуаціями, проте можуть виникати й спонтанно. Класичним проявом ішемії міокарда є напади стенокардії. У деяких випадках захворювання якийсь час може бути безсимптомним і дебютувати одразу ГКС. ХКС може мати довготривалий доклінічний період на тлі підтвердженого коронарного атеросклерозу [13, 14].

Зазвичай у пацієнтів із ЦД та ХКС спостерігаються атипові прояви, такі як невідомий біль у грудях або незрозуміла задишка. Деякі хворі на ЦД можуть мати «мовчазний ХКС» із позитивними тестами на ішемію за відсутності симптомів. У всіх пацієнтів із ЦД та підозрою на ХКС ризик слід оцінити з використанням попереднього тесту, який базується на простих клінічних результатах, таких як статева відмінність та вік. Як правило, низька імовірність (< 15 %) не потребує додаткових діагностичних тестів; для хворих із середньою імовірністю (15–85 %) використовуються неінвазивні дослідження, які провокують стенокардію; із високою імовірністю (> 85 %) рекомендується якомога швидше проводити інвазивну КВГ [13, 14].

У табл. 3 наведена класифікація ІХС Канадського товариства з вивчення серцево-судинних захворювань [15].

Таблиця 2. Визначення ризику АССЗ на основі досліджень, що використовуються для діагностики ІХС відповідно до керівних принципів ESC [9]

Дослідження	Визначення поняття «високий ризик»
ЕКГ з навантажувальною пробою*	Серцево-судинна смертність > 3 % на рік згідно з оцінкою результатів навантажувального тесту із використанням стандартного протоколу Брюса (DTS)
СТЕ або ПЕТ	Площа ішемії $\geq 10\%$ ЛШ міокарда
Стрес-ЕхоКГ	≥ 3 з 16 сегментів із гіпокінезією або акінезією, спричиненими стресом
Кардіоваскулярна МРТ	≥ 2 з 16 сегментів зі стресовими дефектами перфузії або ≥ 3 добутамінном-індукованими дисфункціональними сегментами
КТ-коронарографія або інвазивна КВГ	Ураження трьох судин із проксимальними стенозами, ураження стовбура лівої коронарної артерії або проксимальна оклюзія лівої передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії
Інвазивне функціональне тестування	ФРК $\leq 0,8$, МРК $\leq 0,89$

Примітки: * — відхилення сегмента ST від вихідного рівня вважається позитивним тестом; DTS — оцінка результатів навантажувального тесту на біговій доріжці Дюка; STE — спекл-трекінг-ехокардіографія; ПЕТ — двофотонна емісійна томографія; ЛШ — лівий шлуночок; стрес-ЕхоКГ — стрес-ехокардіографія; МРТ — кардіоваскулярна магнітно-резонансна томографія; КТ — комп'ютерна томографія; КВГ — коронарентрикулографія; ФРК — фракційний резерв кровотоку; МРК — миттєвий резерв кровотоку (миттєвий градієнт тиску в ділянці стенозу в безхвильовий період).

Виділяють низку особливостей ХКС при ЦД [16]:

- перебіг ХКС на тлі ЦД визначається тривалістю ЦД;
- ІХС у хворих на ЦД часто перебігає безсимптомно, що ускладнює своєчасну діагностику;
- ХКС на тлі ЦД часто ускладнюється нестабільною стенокардією, а також порушеннями ритму;
- ІМ часто має характер трансмурального, а ускладнення ІМ трапляються частіше, ніж у загальній популяції;
- при ХКС на тлі ЦД швидше розвивається ХСН, у т.ч. в постінфарктному періоді;
- при ХКС на тлі ЦД при КВГ часто виявляють дифузне ураження коронарних артерій із залученням дистальних ділянок, що ускладнює проведення балонної ангіопластики й хірургічної ревазуляризації міокарда.

Нижче наведені основні характеристики ХКС [17].

Основні характеристики хронічного коронарного синдрому (17)

1. Патогенез. Атеросклеротичні (анатомічно стабільні) і/або функціональні (внаслідок вазоспазму) ураження епікардіальних коронарних артерій і/або порушення мікроциркуляції.

2. Перебіг захворювання. Стабільний безсимптомний та симптоматичний періоди перебігу захворювання, на тлі яких можливий розвиток ГКС.

3. Механізми розвитку ішемії міокарда:

- фіксований чи динамічний стеноз епікардіальної коронарної артерії;
- локальний чи дифузний спазм епікардіальної коронарної артерії;
- мікросудинна дисфункція.

У деяких пацієнтів перераховані механізми можуть поєднуватись і змінюватись протягом захворювання.

Стенокардія напруження виникає внаслідок:

- стенозу епікардіальної коронарної артерії;
- мікросудинної дисфункції;
- вазоконстрикції в місці динамічного стенозу;
- поєднання наведених вище механізмів.

Стенокардія спокою виникає внаслідок вазоспазму (локального чи дифузного):

- епікардіального локального;

- епікардіального дифузного;
- мікросудинного;
- поєднання наведених вище механізмів.

Безсимптомна ішемія виникає:

- унаслідок недостатньої вираженості ішемії і/або дисфункції ЛШ;
- незважаючи на ішемію і/або дисфункцію ЛШ;
- унаслідок діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії.

Класифікація «німої» (безбольової) ішемії міокарда (ББІМ) (18)

— I тип — найчастіший, повністю асимптомний, тільки «німа» ішемія міокарда, у т.ч. і ББІМ. Спостерігається у хворих із вираженою обструкцією коронарних артерій, які не мають в анамнезі нападів стенокардії. У цих пацієнтів наявні дефекти сприйняття болю.

— II тип — відзначається в осіб, які перенесли верифікований ІМ.

— III тип — спостерігається у хворих, які страждають від інших форм ХКС (стабільної, нестабільної, вазоспастичної стенокардії). Результати добового ЕКГ-моніторингування (холтер-ЕКГ) свідчать, що протягом доби в цих пацієнтів відзначаються епізоди як больової ішемії міокарда, так і ББІМ.

У пацієнтів із тривалим стажем ЦД ХКС часто може перебігати у вигляді ББІМ аж до безбольового ІМ. ББІМ — поширене явище, яке відзначається, за одними джерелами, серед 2–5 % усього населення, а серед практично здорових осіб, які мають чинники ризику ІХС, — у 15–20 % випадків. «Німа» ішемія міокарда спостерігається у хворих із ХКС із ЦД у 2–7 разів частіше, ніж без нього. Це обумовлене розвитком кардіоваскулярної форми автономної нейропатії. ББІМ діагностують у 20–35 % пацієнтів із різними формами ЦД.

ББІМ («тиха», «мовчазна» ішемія) — це епізоди транзиторної короткочасної ішемії серцевого м'яза з виникненням змін метаболізму, скорочувальної функції або електричної активності міокарда, що об'єктивно виявляються за допомогою інструментальних методів, але не супроводжуються нападами стенокардії або її еквівалентами (задишкою, аритмією та іншими неприємними відчуттями) [16].

Таблиця 3. Класифікація ІХС Канадського товариства з вивчення серцево-судинних захворювань [15]

Функціональний клас I	Звичайна фізична активність (ходьба, підйом сходами) не провокує стенокардію. Стенокардія виникає при значних, раптових чи тривалих навантаженнях
Функціональний клас II	Незначні обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія провокується швидкою ходою чи підйомом сходами, фізичними навантаженнями після прийому їжі, у холодну, вітряну погоду, після емоційних стресів чи тільки в перші години після пробудження. Рівень тривалості фізичного навантаження — ходьба більше двох кварталів*/підйом сходами вище ніж на другий поверх у звичайному темпі і за нормальних умов
Функціональний клас III	Суттєві обмеження звичайної фізичної активності. Стенокардія виникає при подоланні відстані 1–2 квартали* по рівній поверхні чи підйомі на другий поверх у звичайному темпі і за нормальних умов
Функціональний клас IV	Неможливість виконувати будь-які фізичні навантаження без дискомфорту — синдром стенокардії може виникати у стані спокою

Примітка: * — еквівалент 100–200 м.

Діагностика

Проведення діагностики для виявлення ХКС рекомендоване в пацієнтів, які мають будь-яку з нижченаведених ознак [19]:

- атипові кардіальні симптоми (наприклад, незрозуміла задишка, дискомфорт у грудях);
- ознаки або симптоми, пов'язані з патологією судин (транзиторні ішемічні атаки, переміжна кульгавість, захворювання периферичних артерій);
- зміни на ЕКГ (наприклад, патологічні зубці Q).

Відомо, що ІМ при ЦД, особливо в літніх хворих, пов'язаний із високою летальністю на госпітальному етапі. При госпіталізації пацієнтів із гострим ІМ, підвищена летальність асоційована з глікемією $> 8,0$ ммоль/л. При глікемії $\geq 11,0$ ммоль/л значно зростає частота фібриляції шлуночків, набряку легень, різко збільшується летальність. У хворих на ЦД, які перенесли АКШ, висока варіативність рівня глікемії (ВГ) асоційована з ризиком ускладнень в післяопераційному періоді. Однак низький рівень глікемії ($< 4,5$ ммоль/л) і висока ВГ у пацієнтів із ЦД протягом року після перенесеного ІМ також значно збільшують ризик несприятливих подій. Періодичні коливання глікемії від 5 до 15 ммоль/л більшою мірою, ніж стабільна гіперглікемія на рівні 10 або 15 ммоль/л, індукують у судинах оксидантний стрес, хронічне запалення низької інтенсивності, дисфункцію ендотелію [20].

Для верифікації ішемії в більшості хворих із підозрою на ХКС реєстрація ЕКГ під час навантажувальних проб більш чутливий і специфічний метод, ніж у стані спокою. Навантажувальні, а також фармакологічні тести провокують ішемію міокарда за допомогою підвищення потреби міокарда в кисні (тредміл-тест, велоергометрія (ВЕМ), стрес-ЕхоКГ з добутамінном) або зниження транспорту кисню до міокарда (стрес-ЕхоКГ з дипіридамолом або аденозином). При цьому виявити ішемію можна різними методами на рівні специфічних порушень перфузії та метаболізму міокарда (площинна КТ з отриманням площинного й об'ємного зображення) й однофотонна емісійна КТ (ОФЕКТ), МРТ, регіональна скоротність міокарда (стрес-ЕхоКГ, КВГ) або з урахуванням ЕКГ-змін (ВЕМ, тредміл-тест) і клінічних симптомів. Більш ранньою й точною слід вважати неінвазивну діагностику, що ґрунтується на реєстрації регіональних порушень перфузії, метаболізму і скоротності міокарда [21].

Необхідно провести додаткові дослідження щодо верифікації ХКС у всіх хворих на ЦД [22]:

- із типовими або атиповими кардіальними симптомами;
- за наявності ознак або симптомів супутнього захворювання судин, зокрема шуму сонної артерії, транзиторної ішемічної атаки, інсульту, кульгавості або захворювань периферичних артерій;
- порушень ЕКГ в стані спокою з патологічними змінами зубців Q, сегмента ST або зубця T, що свідчить про ішемію міокарда.

Найбільш широко використовується ЕКГ, однак її чутливість становить лише 50 %, тому в даний час перевагу надають іншим неінвазивним дослідженням, що індукують ішемію [22, 23]:

- дозованому фізичному навантаженню (ВЕМ, тредміл-тесту) або стрес-тестам;
- ОФЕКТ;
- стрес-ЕхоКГ з добутамінном;
- стрес-МРТ з добутамінном;
- позитронно-емісійній томографії (ПЕТ) із застосуванням радіоактивних маркерів.

Оцінка результатів навантажувального тесту на бігівій доріжці Дюка (DTS) — це зважений показник, що поєднує час вправи на бігівій доріжці з використанням стандартного протоколу Брюса, максимального чистого відхилення сегмента ST (депресія або підвищення) та стенокардії, спричиненої фізичними вправами. Тест опрацьовано з метою отримання діагностичної та прогностичної інформації для оцінки стану пацієнтів із підозрою на ІХС. Стандартний діапазон DTS становить від -25 (найвищий ризик) до $+15$ (найнижчий ризик). Низький рівень DTS більш точно виключає ІХС у жінок, ніж у чоловіків. $DTS = (\text{максимальний час вправ, хв}) - (5 \times \text{макс. відхилення сегмента ST, мм}) - (4 \times \text{індекс стенокардії})$, де 0 — відсутність стенокардії, 1 — необмежена стенокардія, 2 — вправа, що обмежує стенокардію. Наприклад, оцінка 5 балів вказує на низький ризик серцево-судинних подій (прогнозована 4-річна виживаність становить 99 %). Ризик ІХС $\geq +5$ — низький, від $+4$ до -10 — помірний, ≤ -11 (високий ризик) [24, 25].

Визначення життєздатності міокарда за допомогою МРТ може виконуватися двома способами — функціональним і морфологічним. Функціональні методи засновані на поєднанні візуалізації всього серцевого циклу й фармакологічних проб, які виявляють резерви скоротливості навіть у частково пошкодженому міокарді. Як критерій життєздатності міокарда використовується параметр відновлення сегментарної скоротливості при введенні добутаміну. Морфологічний аналіз міокарда здійснюється за такими напрямками: вимірювання товщини міокарда ЛШ у фазу діастолі; оцінки перфузійних змін у міокарді; визначення ділянок затримки вимивання контрастного препарату за допомогою МРТ у фазу відстроченого контрастування. Проведення оцінки морфології серця, а також виявлення дилатації камер серця до внутрішньовенного контрастування за допомогою МРТ можливе шляхом застосування Turbo Spin Echo (TSE) [26].

МРТ серця за рахунок оптимальної просторової й тимчасової здатності в даний час визнається золотим стандартом в оцінці глобальної скоротливої функції ЛШ, а також щодо виявлення локальних порушень скоротливості серцевого м'яза. Одним із сучасних способів оцінки життєздатності міокарда є МРТ серця з відстроченим контрастуванням сполуками гадолінію. Парамагнетика (сполуки гадолінію) мають властивість накопичуватися в позаклітинній речовині (що характерно для рубця), а висока роздільна здатність МРТ-візуалізації дозволяє визначити ступінь накопичення контрасту в кожному сегменті міокарда для передбачення його життєздатності [26].

Для діагностики метаболічних змін при ХКС розроблені методи із застосуванням радіоактивних маркерів.

Залежно від характеристик ізотопу використовують два основні методи візуалізації міокарда: ОФЕКТ (застосовуються мічені ^{131}I вільні жирні кислоти) і ПЕТ. Для її проведення синтезовано велику кількість сполук: ^{14}C пальмітат (дослідження метаболізму жирних кислот); ^{18}F -фтордезоксиглюкозу (оцінка споживання міокардом глюкози); мічений радіоактивним азотом аміак (оцінка регіонарного кровотоку). З метою визначення площі і глибини дефекту перфузії міокарда використовують ОФЕКТ. За допомогою методу ПЕТ визначається метаболічна активність міокарда — проводиться оцінка ступеня утилізації глюкози і/або жирних кислот [3, 21].

Уміст кальцію у вінцевих артеріях можна виміряти за допомогою КТ, яка є неінвазивною альтернативою скринінгу на ішемію, що забезпечує чутливість 95–99 %. Збільшення вмісту кальцію має високе негативне прогностичне значення, а також тісно корелює з результатами інвазивної коронарної ангіографії з точки зору анатомії коронарних артерій. Виявлення кальцинозу коронарних артерій корисне для визначення пацієнтів із більш високим ризиком розвитку ХКС, але не рекомендується як метод рутинної діагностики останнього. Використання серійних КТ в окремих пацієнтів для визначення й подальшого аналізу регресу або прогресування кальцифікації залишається проблематичним [10].

Кожен із цих діагностичних тестів може дозволити провести стратифікацію пацієнтів із низьким, середнім або високим ризиком, що визначає рішення щодо початку оптимальної медикаментозної терапії або необхідності проведення інвазивної КВГ із можливістю чресшкірного коронарного втручання та АКШ [23].

Лікування

Сучасні керівництва наголошують на важливості контролю чинників ризику, а саме контролі рівня глюкози в крові та лікування статинами, блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА)/інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та проведенні антитромбоцитарної терапії. Рекомендується така стратегія профілактики ХКС у хворих на ЦД [27–29]:

- АТ $\leq 130/80$ мм рт.ст.;
- ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л для пацієнтів із ХКС;
- негайна відмова від паління.

Дієта

Дотримання дієти є ефективним методом вторинної профілактики у хворих на ХКС. Основу раціонального харчування пацієнтів становить середземноморська дієта з достатньою кількістю свіжих овочів, фруктів, зернових продуктів із великим умістом клітковини, морської риби поряд з обмеженням у раціоні тваринних жирів [4]. Слід вживати омега-3 (ω -3) поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), риб'ячий жир, що містить велику кількість ω -3 ПНЖК (ейкозапентаєнову, докозагексаєнову кислоти), корисний для корекції порушень ліпідного обміну. Крім того, ω -3 ПНЖК позитивно впливають на прогноз хворих, які

перенесли ІМ [30, 31]. Зараз вважають, що клінічна ефективність ω -3 ПНЖК у постінфарктному періоді в основному пов'язана з профілактикою розвитку аритмії. Вбудовуючись у трансмембранні іонні канали, ω -3 ПНЖК сприяють електричній стабілізації кардіоміоцитів і перешкоджають виникненню аритмії. Призначення препаратів омега-3 ПНЖК вважають необхідним доповненням до базової терапії з метою вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень, зокрема раптової смерті, у пацієнтів у постінфарктний період [32–34].

Контроль глікемії

Для індивідуалізованого вибору цілей терапії зараз використовують алгоритм, у якому рівень цільового глікованого гемоглобіну (HbA1c) залежить від віку пацієнта, очікуваної тривалості життя, наявності ускладнень і ризику тяжкої гіпоглікемії [23, 35].

Цукрознижувальна терапія

Сьогодні як стартова терапія ЦД 2-го типу за відсутності значних серцево-судинних подій в анамнезі рекомендований метформін. За результатами 10-річного спостереження після завершення UKPDS у групі лікування метформіном був продемонстрований сприятливий вплив терапії на серцево-судинні наслідки, відзначене зниження ризику ІМ на 39 % і загальної смертності на 36 % [36]. Накопичений чималий досвід, який свідчить про безпеку використання метформіну при лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу і ХСН I–II ст. (згідно з New York Heart Association (NYHA)). Разом із тим навіть максимальні дози метформіну далеко не завжди дозволяють досягати цільового рівня HbA1c. У цьому випадку терапію здійснюють комбінацією двох цукрознижувальних препаратів, що впливають на різні механізми патогенезу ЦД 2-го типу [37].

Найбільш раціональними комбінаціями є поєднання метформіну та інгібіторів натрій-глюкозного ко-транспортера 2-го типу (SGLT2), агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1), а також інгібіторів дипептидилпептидази 4, похідних сульфонілсечовини або глінідів тощо [38, 39].

Стратегія довготривалої антиішемічної лікарської терапії у пацієнтів із ХКС

На рис. 1 наведена поетапна стратегія довготривалої антиішемічної лікарської терапії пацієнтів із ХКС [8].

Консервативна терапія ХКС на тлі ЦД

Консервативна терапія ХКС на тлі ЦД включає призначення антиагрегантів, блокаторів β -адренорецепторів (ББ), блокаторів кальцієвих каналів (БКК), нітратів, іАПФ, статинів, міокардіальних цитопротекторів. Однак лікування хворих на ЦД 2-го типу цими препаратами має свої особливості. Консервативну терапію ХКС у пацієнтів із ЦД 2-го типу, як і у всіх хворих із ХКС, потрібно доповнювати інвазивними методами — механічною реваскуляризацією й ін., а за відсутності реваскуляризації в перші 6 годин після початку нападу — тромболітичною терапією [3].

Антиагреганти

Антиагреганти займають провідне місце в терапії ХКС при консервативному підході, а також при проведенні ангіопластики або АКШ. За сучасними уявленнями, усі пацієнти із ХКС повинні протягом усього життя отримувати препарати ацетилсаліцилової кислоти (АСК), а протягом перших 12 місяців після ГКС додатково ще один антиагрегант — клопідогрель, тикагрелор або прасугрель. Щодо антиагрегантів рекомендовано [3, 40]:

- пацієнтам із ЦД та АСС3 рекомендоване застосування АСК (75–162 мг/добу) для вторинної профілактики;
- якщо хворий має алергію на АСК, рекомендовано призначити клопідогрель (75 мг/добу);
- застосування подвійної антитромбоцитарної терапії (із низькими дозами АСК та інгібітора P2Y12-рецепторів тромбоцитів) доцільне протягом року у хворих після виникнення ГКС;
- у пацієнтів із ЦД із високим ризиком розвитку АСС3 необхідно розглянути призначення АСК (75–162 мг/добу) для первинної профілактики.

АСК залишається препаратом вибору для більшості пацієнтів із ХКС. Позитивний терапевтичний ефект АСК і відносно низький ризик розвитку побічних ефектів на сьогодні підтверджені низкою досліджень. У рандомізованих випробуваннях встановлено беззаперечну перевагу АСК перед плацебо у хворих на ХКС [40].

Клопідогрель і тиклопідин належать до групи тієнопіридинів, за механізмом дії є неконкурентними антагоністами рецепторів аденозиндифосфату (ADP). Фармакодинамічний ефект подібний до АСК. Попри досить тривале використання тиклопідину в клінічній практиці, його роль у лікуванні ХКС і ІМ остаточно не з'ясована [37, 40].

Тикагрелор — представник нового класу хімічних циклопентилтриазолопіримідинів. Важлива відмінність препарату — його зворотний зв'язок із рецепто-

ром P2Y12. Установлено, що тикагрелор знижує ризик ішемічних подій на 1,9 % порівняно зі стандартною терапією. Частота кровотеч, пов'язаних з АКШ, виявилася порівнянною з такою в групі прасугрелю і нижчою, ніж у групі клопідогрелю [41].

Прасугрель — новий і більш потужний тієнопіридин, як і клопідогрель, є пролікамі. Прасугрель, щоб стати антитромбоцитарно активним, потребує перетворення в активний метаболіт до взаємодії з рецептором P2Y12. Прасугрель незворотно зв'язує й блокує рецептор ADP P2Y12. Рецептори P2Y12 відіграють одну з найважливіших ролей в активації тромбоцитів (зокрема, агрегації, секреції, вивільненні факторів коагуляції, експресії молекул адгезії, конформаційних змінах мембрани кров'яних пластинок, їх взаємодії з лейкоцитами тощо). Репресія P2Y12-рецепторів тромбоцитів забезпечує пригнічення цих ефектів, зменшення прокоагулянтного і прозапального потенціалів кров'яних пластинок. Прасугрель швидше, стабільніше і більшою мірою, ніж клопідогрель, пригнічує агрегацію тромбоцитів, індуковану ADP, у хворих із ХКС [41].

Блокатори β-адренорецепторів

Бета-адреноблокатори (β-блокатори) відносяться до числа серцево-судинних препаратів із найбільшою частотою призначення, які використовуються для лікування АГ, аритмій, ІХС і ХСН. У пацієнтів зі стабільною ІХС ББ рекомендуються як терапія першої лінії з огляду на значний антиангінальний ефект, а також екстраполяцію прогностичних переваг, які були продемонстровані у хворих після перенесеного гострого ІМ і в пацієнтів із ХСН [42, 43]. У пацієнтів, які перенесли ІМ, застосування ББ знижує ризик кардіальної смерті й повторного ІМ на 30 %. Причому використання ББ у гострий період ІМ незначно впливає на смертність, тоді як тривале застосування цих препаратів знижує смертність хворих в середньому на 24 %. Вплив на прогноз ІХС залежить і від фармакологічних властивостей ББ [42].

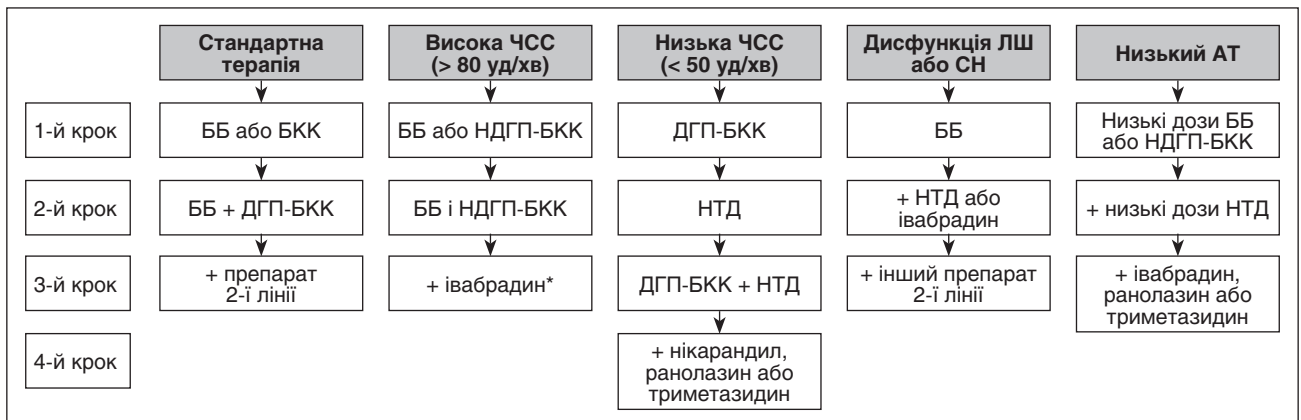


Рисунок 1. Поетапна стратегія довготривалої антиішемічної лікарської терапії пацієнтів із ХКС [8]

Примітки: ЧСС — частота серцевих скорочень; ББ — блокатори β-адренергічних рецепторів; БКК — блокатори кальцієвих каналів; ДГП-БКК — дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; НДГП-БКК — недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; НТД – нітропрепарати тривалої дії; * — комбінування ББ із ДГП-БКК слід розглядати як перший крок; комбінація ББ або БКК з препаратом другої лінії може розглядатися як перший крок.

Використання ББ при СН протягом багатьох років має суперечливі результати. Проте вони рекомендуються як терапія першої лінії для лікування ІХС, фібриляції передсердь, а також для пацієнтів із недавно перенесеним гострим ІМ. Рандомізовані клінічні випробування й мета-аналізи показали, що довгострокове використання ББ покращує результат у пацієнтів із СН ішемічного генезу, призводить до значного зниження ризику серцево-судинних подій, смертності й раптової смерті. Три препарати групи ББ — метопрололу сукцинат, бисопролол і карведилол продемонстрували позитивний вплив на показники виживання й перебігу захворювання у пацієнтів з ХСН [43].

Блокатори кальцієвих каналів

У даний час встановлено, що різні антиангінальні препарати неоднаково впливають на загальне число і тривалість епізодів ББІМ. Так, ББ зменшують число епізодів «німої» ішемії в середньому на 70–75 %, тоді як БКК — на 40–45 %. Індивідуально підібране лікування антиангінальними препаратами у випадках повного запобігання ББІМ може в 5 і більше разів знизити ризик розвитку ускладнень ІХС. Лікування ББ пацієнтів з ІХС супроводжується в 59 % випадків зниженням частоти й у 69 % випадків зменшенням тривалості ББІМ. Отже, у лікуванні ХКС у пацієнтів із ЦД цим препаратами повинна віддаватися перевага [44].

БКК ефективно запобігають ББІМ, особливо це стосується короткодійних дигідропіридинів (ДГП-БКК), однак ДГП-БКК можуть призводити до рефлекторної тахікардії, збільшення рівня катехоламінів, епізодів периферичної вазодилатації й проішемічного ефекту. У лікуванні ІХС рекомендують застосовувати недигідропіридинові БКК (НДГП-БКК) і ДГП-БКК ІІ (ісрадіпін, фелодипін та ін.) і ІІІ (амлодипін, лацидипін і лерканідипін) покоління. ДГП-БКК за здатністю розширювати коронарні артерії значуще перевершують верапаміл і дилтіазем. Крім того, ці препарати практично не впливають на вегетативний статус, метаболічно нейтральні, що виявляється у відсутності впливу на пуриновий, вуглеводний, ліпідний і електrolітний обмін. Це дає їм безсумнівні переваги при виборі лікарського засобу для хворих на ЦД. Крім того, БКК покращують реологічні властивості крові, знижують агрегацію тромбоцитів, гальмують прогресування атеросклерозу завдяки поліпшенню ендотеліальної дисфункції (зменшення впливу ендотеліну-1 і покращання ендотеліязалежного розслаблення). Невиправданим є додавання івабрадину пацієнтам із ХКС та високою ЧСС (> 80 уд/хв) або низьким АТ (значення не визначене) як третій крок до ББ і НДГП-БКК (верапаміл, дилтіазем), що є явним протипоказанням [8, 45].

Нітрати

Органічні нітрати знижують потребу міокарда в кисні (за рахунок розширення системних вен і артерій), збільшують і перерозподіляють коронарний кровотік на користь ішемізованого міокарда (за рахунок зменшення внутрішньоміокардіального напруження й усунення ішемічної контрактури міокарда), частково компенсують

порушення ендотеліальної дисфункції в процесі вивільнення оксиду азоту (NO), покращують реологічні властивості крові (підвищують пластичність еритроцитів і пригнічують агрегаційну та адгезивну активність тромбоцитів), чинять опосередковану NO антиатеросклеротичну дію [46–48]. За тривалістю антиангінального ефекту і швидкістю його розвитку нітрати розподіляють [40]:

— на препарати короткої дії (до 1–2 годин): нітроглицерин (НГ) у формі таблеток (капсул) для прийому сублінгвально, аерозольні форми НГ та ізосорбиду мононітрату (ІСМН);

— препарати помірно тривалої дії (2–6 годин) — депо-НГ у формі таблеток, букальні форми НГ, ізосорбиду динітрату (ІСДН) та ІСМН у формі таблеток (капсул);

— препарати пролонгованої дії (≥ 12 годин) — пластирі з НГ, ІСДН та ІСМН із модифікованим вивільненням у формі таблеток (капсул).

Симптоматична терапія стабільної стенокардії, що передбачає ліквідацію нападів за грудного болю (або ж еквівалентів стенокардії) й запобігання їм у пацієнтів з ІХС, залишається актуальною стратегією у випадках, коли напади стенокардії відзначаються на тлі оптимально підбраної терапії, проведення ревазуляризації неможливе, а подальша титрація препаратів першої лінії ускладнюється через ризик побічних ефектів. Провідне місце серед препаратів другої лінії, що мають протиішемічний ефект і застосовуються з метою усунення нападів стенокардії, посідають нітрати короткої й пролонгованої дії, які забезпечують коронарну артеріальну вазодилатацію завдяки дії активного компонента NO. Частіше призначають пролонговану форму ІСДН для профілактики нападів стенокардії [49].

Препарати ІСДН мають доведений антиангінальний ефект у пацієнтів з ХКС. Нітрати пригнічують як больову форму ішемії міокарда, так і ББІМ, не поступаючись за ефективністю БКК. Встановлено протиішемічну дію пролонгованих форм цих препаратів, що супроводжується скороченням тривалості больових і «німих» епізодів ішемії міокарда [50, 51].

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

До недавнього часу основними показаннями до призначення іАПФ були СН, АГ і ЦД, в першу чергу за наявності супутньої АГ або мікроальбумінурії. Ефективність іАПФ у хворих із ХКС із метою вторинної профілактики вивчали в наступних дослідженнях [52, 53]: HOPE — пацієнти з ІХС або ЦД і високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, але без СН (10 мг/добу, тривалість 5 років); EUROPA — хворі на ХКС різного за ступенем ризику, без клінічних ознак СН (периндоприл 8 мг/добу, тривалість дослідження — 4,2 року); PEACE — пацієнти з ХКС без СН (трандолаприл 2–4 мг/добу, тривалість 4,8 року). HOPE і EUROPA продемонстрували зниження серцево-судинного ризику (кардіальна смерть, нефатальний ІМ) на 26 і 20 % відповідно. Важливим підсумком всіх трьох досліджень стало значне зниження частоти розвитку застійної СН на тлі терапії іАПФ. Крім того, застосування раміприлу супро-

воджувалося істотним (до 32 %) зменшенням кількості випадків розвитку інсульту [52–54].

ІАПФ, крім профілактики ремоделювання ЛШ, мають широкий спектр позитивних ефектів й істотно знижують летальність хворих на ХКС. Їх часто застосовують як впродовж першої доби ГКС, так і в наступні дні. Особливо ефективні ІАПФ у хворих з поширеним некрозом міокарда, зниженою функціональною здатністю ЛШ (при фракції викиду < 40 %), симптомами ХСН і ЦД 2-го типу. ІАПФ мають здатність чинити антиішемічну дію не тільки при больовій ішемії міокарда, але і при ББІМ. Лікування ХКС іАПФ у хворих на ЦД 2-го типу слід продовжувати якомога довше, оскільки це забезпечує поліпшення прогнозу не тільки за рахунок профілактики прогресування ХСН, а й унаслідок зменшення ймовірності розвитку повторного ІМ [53].

Міокардіальні цитопротектори (триметазидин)

До основних напрямів в лікуванні хворих на ХКС поряд із загальновідомими антиангіральними засобами відносять застосування міокардіальних цитопротекторів (триметазидин). Триметазидин, оптимізуючи метаболізм кардіоміоцитів, не тільки має антиангіральну дію, а й сприяє збереженню життєздатності й функціональної активності хронічно ішемізованого міокарда. Триметазидин має здатність посилювати антиангіральну ефективність ББ, БКК і нітратів, забезпечуючи додатковий клінічний ефект і підвищення толерантності до фізичного навантаження у хворих із ХКС та ЦД 2-го типу [3, 4].

Статини

Для покращення ліпідного профілю та зниження ризику розвитку АССЗ у пацієнтів із ЦД рекомендовані [55]:

- модифікація способу життя з акцентом на зменшення маси тіла (за необхідності);
- середземноморська дієта;
- зменшення споживання насичених жирів і трансізомерів жирних кислот;
- збільшення в раціоні ω -3 ПНЖК, в'язких харчових волокон, рослинних фітостеролів (станолів і стеролів);
- підвищення фізичної активності;
- ліпідний профіль необхідно коригувати у пацієнтів із ЦД, у яких визначили підвищений рівень ТГ у сироватці крові ($\geq 1,7$ ммоль/л) та/або знижений показник ХС ЛПВЩ у сироватці крові (< 1,0 ммоль/л — для чоловіків, < 1,3 ммоль/л — для жінок);
- пацієнту з ЦД рекомендовано визначати ліпідний профіль кожні 5 років, якщо його вік становить < 40 років або він не застосовує гіполіпідемічних засобів та не потребує додаткового визначення показників ліпідного профілю;
- додатково визначати ліпідний профіль у пацієнтів необхідно при призначенні гіполіпідемічних препаратів, через 4–12 тижнів після початку прийому або зміни дози лікарських засобів та надалі один раз на рік із метою контролю відповіді (реакції) хворого на призначену терапію.

Нижче наведені особливості додаткової терапії з метою зменшення ризику АССЗ у пацієнтів із високим або дуже високим ризиком, які отримували статини [6].

Додаткова терапія з метою зменшення ризику АССЗ у пацієнтів з високим або дуже високим ризиком, які отримували статини (згідно з результатами рандомізованих контрольованих досліджень) (6)

Статини помірної або високої інтенсивності

— Езетиміб (IMPROVE-IT — міжнародне рандомізоване контрольоване дослідження з вивчення ефективності віторину (симвастатин і езетиміб).

— Ейкозапент етил (Vascepa (США); REDUCE-IT — міжнародне рандомізоване контрольоване дослідження з вивчення можливості зменшення серцево-судинних подій при застосуванні ейкозапенту етилу).

— Інгібітор PCSK9 (блокатор пропротеїнової конвертази субтилізину/кексину типу 9 (PCSK9); FOURIER — міжнародне рандомізоване контрольоване дослідження з подальшого вивчення ефективності інгібітора PCSK9 (еволокумабу) в пацієнтів із підвищеним ризиком АССЗ; ODYSSEY-Outcomes — міжнародне рандомізоване контрольоване дослідження з вивчення впливу алірокумабу на серцево-судинні результати у хворих із перенесеним гострим коронарним синдромом).

Ейкозапент етил — це високодозова форма очищеної ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК), що належить до класу ω -3 ПНЖК. За результатами дослідження REDUCE-IT, зниження частоти серцево-судинних подій у пацієнтів, які приймали ейкозапенту етил, було пов'язане безпосередньо з підвищенням концентрації ЕПК у сироватці крові, а не зі зниженням рівня ТГ [56]. У дослідженні IMPROVE-IT, до участі у якому були залучені 18 144 пацієнти, які отримували віторин (симвастатин і езетиміб) у дозі 10 мг/40 мг ($n = 9067$; із яких для 6 % дозу віторину було підвищено до 10 мг/80 мг) або симвастатин у дозі 40 мг ($n = 9077$; із яких для 27 % дозу віторину було підвищено до 80 мг), профілі безпеки були схожими протягом середнього періоду подальшого спостереження, який тривав 6 років. Відсоткові показники виключення через небажані явища становили 10,6 % для пацієнтів, які отримували віторин, 10,1 % — для пацієнтів, які вживали симвастатин [57]. FOURIER — рандомізоване подвійне сліпе дослідження, у якому порівнювали ефективність еволокумабу та плацебо у 27 564 пацієнтів із цереброваскулярними подіями, додатковими чинниками ризику та рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ або холестерину, не зв'язаного з ліпопротеїнами високої щільності $\geq 2,6$ ммоль/л, які отримували статини. Установлено, що пригнічення PCSK9 із додаванням еволокумабу до статинів у пацієнтів із діагностованими цереброваскулярними подіями зменшує ризик ішемічного інсульту та серцево-судинних подій у загальній популяції та в ключових підгрупах, включаючи хворих з ішемічним інсультом в анамнезі [58]. ODYSSEY OUTCOMES — багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження,

Таблиця 4. Лікарські засоби групи статинів [7]

Препарати високої інтенсивності (знижують рівень ХС ЛПНЩ в сироватці крові на $\geq 50\%$)	Препарати помірної інтенсивності (знижують рівень ХС ЛПНЩ в сироватці крові на 30–50%)
Аторвастатин 40–80 мг	Аторвастатин 10–20 мг
Розувастатин 20–40 мг	Розувастатин 5–10 мг
	Симвастатин 20–40 мг
	Правастатин 40–80 мг
	Ловастатин 40 мг
	Флувастатин XL 80 мг
	Пітавастатин 2-4 мг

у якому взяли участь 18 924 пацієнти з ГКС в анамнезі (за 1–12 міс), рівнем ХС ЛПНЩ не $< 1,8$ ммоль/л, ХС не-ЛПВЩ не $< 2,6$ ммоль/л або рівнем аполіпопротеїну В не < 80 мг/дл, які отримували терапію препаратами статинів високої інтенсивності або максимально переносимими дозами. Установлено, що серед пацієнтів із ГКС в анамнезі, які перебували на високоінтенсивній терапії статинами, ризик повторних ішемічних серцево-судинних подій був меншим серед хворих, які отримували алірокумаб (порівняно з плацебо) [56–60].

У табл. 4 наведені основні характеристики лікарських засобів групи статинів [7].

ADA/ACC/АНА (2019) [8] рекомендує:

1. Призначати статини необхідно пацієнтам із ЦД та супутнім АССЗ або з високим 10-річним ризиком розвитку АССЗ ($> 20\%$).

2. Пацієнтам із ЦД та віком < 40 років, які мають додаткові чинники ризику розвитку АССЗ, необхідно розглянути питання про призначення статинів помірної інтенсивності та модифікацію способу життя.

3. Хворим на ЦД та віком ≥ 40 років, у яких не діагностовано АССЗ, розглянути питання про призначення статинів помірної інтенсивності з модифікацією способу життя.

4. Пацієнтам із ЦД, у яких визначають декілька чинників ризику розвитку АССЗ, необхідно розглянути питання про призначення статинів високої інтенсивності.

5. Якщо показник ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л у сироватці крові в пацієнтів із ЦД та супутнім АССЗ, рекомендовано призначити додаткову терапію, яка знижує рівень ХС ЛПНЩ (езетиміб або інгібітори пропротеїн-конвертази субгілізину/кексину 9-го типу).

6. Комбінована терапія (статини та фібрати) не покращує стан пацієнтів із АССЗ, отже не рекомендована.

7. Призначення статинів вагітним протипоказане.

8. Застосування комбінованої терапії (статини/нікотинава кислота) неефективне порівняно з монотерапією статинами у хворих із АССЗ. Також комбінована терапія може підвищити ризик виникнення інсульту.

Основні принципи лікування ХКС (8)

1. Розглянути питання про призначення іАПФ або БРА хворому зі встановленим АССЗ для зниження ризику розвитку іншої серцево-судинної патології.

2. Пацієнтам із перенесеним ІМ необхідно продовжити застосування ББ протягом не менше двох років.

3. Хворим на ЦД 2-го типу рекомендовано призначити метформін, якщо швидкість клубочкової фільтрації > 30 мл/хв. Однак метформін не можна призначати пацієнтам у нестабільному стані або хворим із застійною СН.

4. Пацієнтам із ЦД 2-го типу та супутнім АССЗ рекомендовано призначити інгібітори SGLT2 або агоністи рецептора ГПП-1.

5. Хворим на ЦД 2-го типу, АССЗ та високим ризиком виникнення СН рекомендовано призначити інгібітори SGLT2.

Отже, лікування пацієнта з поєднанням ЦД і ХКС буде успішним лише в тому випадку, якщо призначено адекватну, безпечну в плані гіпоглікемії і можливих серцево-судинних ризиків цукрознижувальну терапію, з одного боку, і метаболічно нейтральну антиангінальну терапію — з іншого. Без сумніву, необхідно звернути увагу на корекцію чинників ризику ССЗ, АГ і ХСН.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Гонорар: не задекларовано.

Конкурентні інтереси: фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

Участь авторів у підготовці статті: В.О. Сергієнко — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; О.О. Сергієнко — концепція та дизайн, аналіз літератури, написання тексту, редагування.

References

1. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas 2019. 9th ed.* Available from: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>. Accessed: September 14, 2020.
2. American Diabetes Association (ADA). 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(Suppl 1):S103-S123. doi:10.2337/dc19-S010.
3. Coutiño-Castelán D, Abundes-Velasco A, de los Santos FD, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease. In: Rodriguez-Saldana J, editor. *The Diabetes Textbook.* Basel: Springer, Cham; 2019. doi:10.1007/978-3-030-11815-0_46. 709-730 pp.
4. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. In: Rodriguez-Saldana J, editor. *The Diabetes Textbook.* Basel: Springer, Cham; 2019. doi:10.1007/978-3-030-11815-0_53.

825-850 pp.

5. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S76-99. doi:10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
6. Orringer CE, Jacobson TA, Maki KC. National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk. *J Clin Lipidol*. 2019 Nov-Dec;13(6):860-872. doi:10.1016/j.jacl.2019.10.014.
7. American Heart Association; American College of Cardiology. 2018 Prevention Guidelines Tool CV Risk Calculator. Available from: <http://static.heart.org/riskcalc/app/index.html#!/baseline-risk>.
8. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3168-3209. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
10. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, et al. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 25;73(24):3153-3167. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.005.
11. Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac Syndrome X: Update. *Heart Fail Clin*. 2016 Jan;12(1):141-56. doi:10.1016/j.hfc.2015.08.012.
12. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, et al. Diagnosis of Microvascular Angina Using Cardiac Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 6;71(9):969-979. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.046.
13. Villano A, Lanza GA, Crea F. Microvascular angina: prevalence, pathophysiology and therapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018 Feb;19 Suppl 1:e36-e39. doi:10.2459/JCM.0000000000000638.
14. Cekirdekci EI, Bugan B. Level of Anxiety and Depression in Cardiac Syndrome X. *Med Princ Pract*. 2019;28(1):82-86. doi:10.1159/000495109.
15. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976 Sep;54(3):522-523.
16. Verbovovoy AF, Pashentseva AV, Verbovaya NI. Diabetic macroangiopathy. *Ter Arkh*. 2019 Oct 15;91(10):139-143. doi:10.26442/00403660.2019.10.000109. (in Russian).
17. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296.
18. Cohn PF. Silent myocardial ischemia: recent developments. *Curr Atheroscler Rep*. 2005 Mar;7(2):155-163. doi:10.1007/s11883-005-0039-8.
19. Albus C, Barkhausen J, Fleck E, Haasenritter J, Lindner O, Silber S. The Diagnosis of Chronic Coronary Heart Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Oct 20;114(42):712-719. doi:10.3238/arztebl.2017.0712.
20. Su G, Mi S, Tao H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011 Feb 25;10:19. doi:10.1186/1475-2840-10-19.
21. De Lemos JA, Omland T. Chronic coronary artery disease: a companion to Braunwald's heart disease. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. 520 p.
22. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiol Clin*. 2014 Aug;32(3):439-455. doi:10.1016/j.ccl.2014.04.001.
23. 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 May 12;141(19):e779-e806. doi:10.1161/CIR.0000000000000766.
24. Dădărlat A, Zdrenghea D, Pop D. Role of Duke treadmill score in the diagnosis of ischemic heart disease in women. *Rom J Intern Med*. 2015 Apr-Jun;53(2):146-152. doi:10.1515/rjim-2015-0020.
25. Salokari E, Laukkanen JA, Lehtimäki T, et al. The Duke treadmill score with bicycle ergometer: Exercise capacity is the most important predictor of cardiovascular mortality. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Jan;26(2):199-207. doi:10.1177/2047487318804618.
26. Lohrke J, Frenzel T, Endrikat J, et al. 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther*. 2016 Jan;33(1):1-28. doi:10.1007/s12325-015-0275-4.
27. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes Dyslipidemia. *Diabetes Ther*. 2016 Jun;7(2):203-219. doi:10.1007/s13300-016-0167-x.
28. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017 Apr;23(Suppl 2):1-87. doi:10.4158/EPI171764.APPGL.
29. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1269-1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066.
30. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore SJ, editor. *Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health*. New York: Nova Science Publishers; 2017. 79-154 pp.
31. Kones R, Howell S, Rumana U. n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Principles, Practices, Pitfalls, and Promises - A Contemporary Review. *Med Princ Pract*. 2017;26(6):497-508. doi:10.1159/000485837.
32. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 30;11(11):CD003177. doi:10.1002/14651858.CD003177.pub4.
33. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1540-1550. doi:10.1056/NEJMoa1804989.
34. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, Milani RV, Laukkanen JA. Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional

- Trials. Mayo Clin Proc. 2020 Sep 17*:S0025-6196(20)30985-X. doi:10.1016/j.mayocp.2020.08.034.
35. Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, et al. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV--a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J. 2015 May 14*;36(19):1171-1177. doi:10.1093/eurheartj/ehv008.
36. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med. 2008 Oct 9*;359(15):1577-1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470.
37. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes. 2017 Jan*;35(1):5-26. doi:10.2337/cd16-0067.
38. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep*;5(9):709-717. doi:10.1016/S2213-8587(17)30258-9.
39. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol. 2018 Aug 31*;17(1):122. doi:10.1186/s12933-018-0762-4.
40. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J. 2014 Oct 1*;35(37):2541-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
41. Angiolillo DJ, Baber U, Mehran R. Ticagrelor monotherapy in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the TWILIGHT trial. *Cardiovasc Res. 2020 Jun 1*;116(7):e70-e72. doi:10.1093/cvr/cvaa120.
42. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol. 2015 Jul*;22(7):837-848. doi:10.1177/2047487314533217.
43. Askari IV. Features of pharmacotherapy β 1-adrenoblocker with activation of endothelial nitric oxide nebulolol in patients with coronary heart disease on the background of chronic heart failure (review of literature). *Challenges in Modern Medicine. 2018*;41(4):528-538. doi:10.18413/2075-4728-2018-41-4-528-538. (in Russian).
44. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol. 2018 May*;34(5):575-584. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005.
45. Koval SM, Yushko KO, Snihurst IO, et al. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension. 2019*;23(3):183-189. doi:10.5603/AH.a2019.0012.
46. França-Silva MS, Balarini CM, Cruz JC, Khan BA, Rampelotto PH, Braga VA. Organic nitrates: past, present and future. *Molecules. 2014 Sep 24*;19(9):15314-15323. doi:10.3390/molecules190915314.
47. Boden WE, Padala SK, Cabral KP, Buschmann IR, Sidhu MS. Role of short-acting nitroglycerin in the management of ischemic heart disease. *Drug Des Devel Ther. 2015 Aug 19*;9:4793-4805. doi:10.2147/DDDT.S79116.
48. Tarkin JM, Kaski JC. Nicorandil and Long-acting Nitrates: Vasodilator Therapies for the Management of Chronic Stable Angina Pectoris. *Eur Cardiol. 2018 Aug*;13(1):23-28. doi:10.15420/ecr.2018.9.2.
49. Sirenko YuM, Torbas OO. Modern symptomatic therapy for stable angina pectoris: what to choose? *Arterial'naâ gipertenziâ. 2019*;65(66):20-30. doi:10.22141/2224-1485.3-4.64-65.2019.177844. (in Ukrainian).
50. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol. 2015 May 12*;65(18):1998-2038. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.038.
51. Pragani MA, Desai KP, Morrone D, Sidhu MS, Boden WE. The Role of Nitrates in the Management of Stable Ischemic Heart Disease: A Review of the Current Evidence and Guidelines. *Rev Cardiovasc Med. 2017*;18(1):14-20. doi:10.3909/ricm0857.
52. Grodzinsky A, Arnold SV, Jacob D, Draznin B, Kosiborod M. The impact of cardiovascular drugs on glycemic control: A review. *Endocr Pract. 2017 Mar*;23(3):363-371. doi:10.4158/EP161309.RA.
53. Lehrke M, Marx N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Am J Med. 2017 Jun*;130(6S):S40-S50. doi:10.1016/j.amjmed.2017.04.010.
54. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ. 2016 Feb 11*;352:i438. doi:10.1136/bmj.i438.
55. Cho YR, Ann SH, Won KB, et al. Association between insulin resistance, hyperglycemia, and coronary artery disease according to the presence of diabetes. *Sci Rep. 2019 Sep 2*;9(1):6129. doi:10.1038/s41598-019-42700-1.
56. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Effects of Icosapent Ethyl on Total Ischemic Events: From REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 11*;73(22):2791-2802. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.032.
57. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol. 2017 May 1*;2(5):547-555. doi:10.1001/jama-cardio.2017.0083.
58. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, et al. Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke. 2020 May*;51(5):1546-1554. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027759.
59. Wójcik C. Incorporation of PCSK9 inhibitors into prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Postgrad Med. 2017 Nov*;129(8):801-810. doi:10.1080/00325481.2017.1376570.
60. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med. 2018 Nov 29*;379(22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.

Отримано/Received 01.12.2020

Рецензовано/Revised 05.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 12.01.2021 ■

Information about authors

Victoria Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Alexandr Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Diabetes mellitus and chronic coronary syndrome

Abstract. Chronic coronary syndrome is characterized by the development of episodes of ischemia due to an imbalance between needs and blood supply to the myocardium. Such episodes are usually provoked by physical or emotional stress or other stressful situations, but can also occur spontaneously. Angina attacks are a classic manifestation of myocardial ischemia. In some cases, the disease may be asymptomatic for a while and begin immediately with acute coronary syndrome. Chronic coronary syndrome may have a long preclinical period on the background of confirmed coronary atherosclerosis. This review analyses the relevant data about the current state of the problem of diabetes mellitus and chronic coronary syndrome. In particular, the issues related to the peculiarities of risk assessment, the main factors causing a very high risk of atherosclerotic cardiovascular diseases; classification, the main characteristics of chronic coronary syndrome and its features in diabetes mellitus; diagnosis of chronic coronary syndrome (dosed physical activity —

bicycle ergometry, treadmill test, or stress tests; single-photon emission computed tomography, stress echocardiography; stress cardiac magnetic resonance imaging, positron emission tomography using radioactive tracers) were considered. Features of conservative therapy for chronic coronary syndrome against the background of diabetes mellitus (prescription of antiplatelet agents, β -adrenergic receptor blockers, calcium channel blockers, nitrates, angiotensin-converting enzyme inhibitors, myocardial cytoprotectors, statins) were analyzed. Treatment of a patient with a combination of diabetes mellitus and chronic coronary syndrome will be successful only if adequate antidiabetic therapy that is safe in terms of hypoglycemia and possible cardiovascular risks, on the one hand, and metabolically neutral antianginal therapy, on the other, is prescribed. Undoubtedly, it is necessary to pay attention to the correction of risk factors for cardiovascular diseases, hypertension and chronic heart failure.

Keywords: diabetes mellitus; chronic coronary syndrome; review

Сергиенко В.А., Сергиенко А.А.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Сахарный диабет и хронический коронарный синдром

Резюме. Хронический коронарный синдром (ХКС) характеризуется развитием эпизодов вследствие дисбаланса между потребностями и кровоснабжением миокарда. Обычно такие эпизоды провоцируются физическими или эмоциональными нагрузками или другими стрессовыми ситуациями, однако могут возникать и спонтанно. Классическим проявлением ишемии миокарда являются приступы стенокардии. В некоторых случаях заболевание определенное время может быть бессимптомным и дебютировать сразу острым коронарным синдромом. ХКС может иметь длительный доклинический период на фоне подтвержденного коронарного атеросклероза. В обзоре проведен анализ литературных источников, посвященных современному состоянию проблемы сахарного диабета и хронического коронарного синдрома. В частности, анализируются вопросы, связанные с особенностями оценки риска, основных факторов, обуславливающих очень высокий риск атеросклеротиче-

ских сердечно-сосудистых заболеваний, классификацией, основными характеристиками хронического коронарного синдрома и его особенностями при сахарном диабете, диагностикой хронического коронарного синдрома (дозированная физическая нагрузка (велозергетрия, тредмил-тест) или стресс-тесты, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, стресс-эхокардиография; стресс-магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография с применением радиоактивных маркеров). Анализируются вопросы консервативной терапии хронического коронарного синдрома на фоне сахарного диабета (назначение антиагрегантов, блокаторов β -адренорецепторов, блокаторов кальциевых каналов, нитратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, миокардиальных цитопротекторов, статинов).

Ключевые слова: сахарный диабет; хронический коронарный синдром; обзор