

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Военно-медицинский факультет

в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Сахарный диабет – один из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые считаются основными причинами смерти пациентов. В обзоре представлены данные, характеризующие особенности клиники, диагностики и подходы к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом с позиции новых результатов исследований, доложенных на европейском кардиологическом конгрессе в Лондоне в 2015 году. Отмечена значимость комплексного фармакологического воздействия, направленного на коррекцию уровней гликемии и липидов крови, нормализацию АД, снижение ишемии миокарда, тромбогенного потенциала крови и факторов хронического неспецифического воспаления.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, скрининг, факторы риска, диагностика, лечение.

A. A. Bova, A. S. Rudoy, O. V. Chernysh

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND DIABETES

Diabetes mellitus – one of the most important risk factors for cardiovascular diseases, which are considered the main causes of death in patients. The review presents the data describing the features of clinic, diagnostics and approaches to the treatment of patients with coronary heart disease and diabetes from the perspective of new research findings, reported at the European Cardiology Congress in London in 2015. The significance of the complex pharmacological interventions aimed at correcting the levels of blood glucose and lipid levels, normalization of blood pressure, reduction of myocardial ischemia, thrombogenic potential of blood and factors of chronic non-specific inflammation.

Key words: diabetes mellitus, coronary heart disease, screening, risk factors, diagnosis, treatment.

На европейском кардиологическом конгрессе профессором, главным экспертом Европейского общества кардиологов Фаусто Пинто (Лондон, август 2015 года) в докладе было отмечено, что «к 2030 году 40% европейцев будут страдать от той или иной формы сердечно-сосудистых заболеваний». Несмотря на улучшение

показателей смертности и заболеваемости, сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти в Европе, особенно среди женщин, что обходится европейской экономике в 200 млрд. евро в год [15].

Увеличение продолжительности жизни, сопровождающееся изменением образа жизни, привело к тому,

что среднестатистический пациент имеет коморбидную патологию. В силу большой распространенности наиболее часто это пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа). Заболеваемость ИБС составляет 20–50 тыс. на 1 млн. населения и возрастает на 0,2% в год после 40 лет [9, 11].

В общей структуре смертности от болезней системы кровообращения по данным Всемирной организации здравоохранения ИБС занимает более 40%, а СД – около 3% [17]. В докладе профессора М. Nichols, опубликованном в Европейском кардиологическом журнале. Республика Беларусь по показателю болезней системы кровообращения занимает лидирующее положение среди Европейских стран [15]. Отмечая несомненные достижения здравоохранения Республики Беларусь (достаточно хорошее медицинское образование, наличие высокотехнологических медицинских центров) возникает вопрос, почему же такая картина?

Одной из причин, приведенной группой датских ученых на Европейском конгрессе кардиологов в 2015 году, является избыточное употребление транс-жиров в продуктах питания. По данным их исследования Беларусь занимает одно из первых мест по количеству используемых транс-жиров, при содержании которых более 5% в рационе возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний на 25% [15]. Изменение пищевых привычек, снижение физической активности привели к тому, что более 37% жителей в Республике Беларусь имеют избыточную массу тела, что является ведущей причиной высокой заболеваемости СД 2 типа.

Многочисленные исследования свидетельствуют о повышении риска развития ИБС у пациентов с СД 1 и 2 типов в 2–4 раза по сравнению в группах без СД. На момент установления диагноза СД 2 типа более половины пациентов уже страдают ИБС. С другой стороны, СД сегодня признан одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые считаются основной причиной смерти пациентов с СД: трое из четверых пациентов диабетом умирают от причин, связанных с атеросклерозом, в большинстве случаев (65%) от ИБС. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что риск коронарных осложнений у пациентов СД без ИБС сопоставим с риском у пациентов с установленным диагнозом ИБС [9].

В настоящее время, несмотря на интенсивные исследования атеросклероза, ассоциированного с СД, механизмы их тесной взаимосвязи пока не выяснены. Выделяют пять механизмов патогенеза атеросклероза при СД: метаболические (гипергликемия, свободные жирные кислоты, инсулинорезистентность, диабетическая дислипидемия); оксидативный стресс и гликозилирование (за счет повышенного образования свободных радикалов и уменьшения антиоксидантной защиты, образования избыточных количеств конечных продуктов гликозилирования); эндотелиальная дисфункция (нарушение синтеза и биодоступности оксида азота, связанное с гипергликемией, инсулинорезистентностью, оксидативным стрессом), воспаление (повышенная экспрессия цитокинов, образование избыточных коли-

честв растворимых липопротеинсодержащих иммунных комплексов (важный фактор риска именно при диабете) и тромботические (повышение фибриногена, гиперэкспрессия ингибитора активатора плазминогена-1, активация тромбоцитов) [11].

Наличие у пациентов с ИБС диабета вносит изменения в клинику, диагностику и подходы к лечению этих заболеваний.

Течение заболевания у пациентов с ИБС в сочетании с СД имеет ряд особенностей:

- одинаковая частота возникновения ИБС у мужчин и женщин, тогда как у не страдающих диабетом ИБС чаще развивается у мужчин;

- течение ИБС на фоне СД зависит в большей степени от длительности, чем от тяжести СД;

- атеросклероз и осложнения ИБС развиваются раньше на фоне СД и быстрее прогрессируют, чем при его отсутствии; к 50-летнему возрасту у 40–50% больных СД возникает по меньшей мере одно из сердечно-сосудистых осложнений;

- ИБС на фоне СД во многих случаях протекает бессимптомно, как безболевая ишемия миокарда, вплоть до безболевых форм инфаркта миокарда: у 20% выявляются эквиваленты стенокардии и у 20% – отсутствуют симптомы [10], что обусловлено автономной нейропатией и выступает причиной поздней постановки диагноза, несвоевременного назначения лечения и, как следствие, более высокой частоты развития осложненной болезни;

- ИБС на фоне СД нередко осложняется нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма;

- при ИБС на фоне СД быстрее развивается застойная сердечная недостаточность, в т. ч. после ИМ;

- при ИБС у больных СД часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, включая дистальные участки коронарного русла, что затрудняет проведение чрезкожного коронарного вмешательства и коронарного шунтирования;

- по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования, у пациентов с ИБС с диабетом в коронарных сосудах наблюдаются более выраженные атеросклеротические поражения и неадекватное компенсаторное ремоделирование;

- ускоренное прогрессирование бляшки, несмотря на медикаментозную терапию, диктует необходимость агрессивной антиатеросклеротической стратегии применения статинов у пациентов с СД.

Несмотря на сходные клинические проявления ИБС (стенокардия, безболевая ишемия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) у пациентов с СД с такими без диабета диагностика заболевания нередко затруднена, что диктует необходимость более активного применения скрининговых исследований в отношении ИБС, визуализирующих нагрузочных тестов (стресс-эхокардиография и радионуклидные методы), холтеровского суточного мониторирования ЭКГ, компьютерной томографии у пациентов СД.

Выявленные риски сочетания ИБС и СД позволили Европейскому обществу кардиологов при стратифика-

ции факторов риска определить наличие СД в группы очень высокой и высокой степени риска [15]. Оценка факторов риска, влияющих на развитие ИБС при СД включает [1]:

- семейный анамнез по ИБС (< 65 лет для женщин и < 55 лет для мужчин родственников);
- вес и перераспределение жира, оценка анамнеза, ИМТ (ожирение ≥ 30 кг/м²) и окружность талии (абдоминальное ожирение – > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин);
- физическая активность – оценивается в настоящее время и в прошлом;
- дислипидемия (снижение ХЛВП и повышение ТГ);
- артериальная гипертензия (более 140/90 мм рт.ст.);
- табакокурение – на текущий момент, в прошлом и интенсивность,
- альбуминурия,
- скорость клубочковой фильтрации,
- СД – возраст пациента на момент дебюта гипергликемии, наследственность по СД, сосудистые осложнения, уровень глюкозы плазмы натощак, уровень HbA1c.

В настоящее время, по данным Американской ассоциации диабетологов (ADA), для выявления ИБС у пациентов применение рутинного скрининга не рекомендуется, так как он не улучшает результаты лечения, при условии проводимой терапии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Так, в одном из исследований с применением фотонно-электронной томографии было показано, что основанный на оценке факторов риска скрининг пациентов СД позволяет выявить лишь 60% пациентов с «немой» ишемией, у остальных асимптомных больных факторы риска не явились предикторами стресс-индуцированной ишемии миокарда [10].

План обследования пациентов СД с явными признаками ишемии миокарда сходен с таковым у пациентов без СД. Показание к пробе с физической нагрузкой, сцинтиграфии миокарда и коронарной ангиографии являются сопоставимыми. В настоящее время отмечается растущий интерес к исследованию стресс-визуализации миокардиальной перфузии, особенно с помощью фотонно-эмиссионной томографии. Выявление миокардиальной ишемии с помощью этого метода имеет не только высокую диагностическую, но и специфичную для пациентов с СД прогностическую ценность. Выполнение коронарографии рекомендуется применять в случае планирования интервенционных вмешательств.

У пациентов острыми формами ИБС зачастую отмечается повышение высокочувствительного тропонина (вчТн). Используемый для диагностики инфаркта миокарда диагностический критерий вчТн в таких случаях может быть не приемлем, так как высокий уровень гликемии сам по себе уже сопровождается повышением уровня тропонина. По данным Rubin J. при уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) 5,7–6,4% уровень вчТн увеличивается до 26%, а при уровне HbA1c > 6,4% – до 95% [10].

В связи с наличием убедительных доказательств повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний

у пациентов с предиабетом, согласно современным Европейским рекомендациям по лечению ИБС, необходимым является выполнение теста на раннее выявление нарушений углеводного обмена. Так, по результатам одного из исследований ANQR, при нарушении толерантности к глюкозе сердечно-сосудистая смертность увеличивалась на 48%, а риск возникновения сердечно-сосудистых событий на 143%, при нарушении гликемии натощак на 21% и 24%, соответственно [2]. Скринингу на диабет подлежат, согласно данным ADA [3]:

1. Все взрослые с ИМТ ≥ 25 кг/м² и дополнительными факторами риска:

- физически неактивные,
- родственники 1 линии родства с СД 2 типа,
- гестационный СД или рождение крупного плода (> 4 кг) в анамнезе,
- артериальная гипертензия ($\geq 140/90$ мм рт. ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия),
- холестерин ЛВП $\leq 0,9$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов $\geq 2,82$ ммоль/л,
- нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе, HbA1c 5,7–6,4%,
- сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, инсульты, транзиторные ишемические атаки, болезнь периферических артерий).

2. При отсутствии факторов риска тест проводить у взрослых, начиная с 45 лет.

С целью выявления нарушения углеводного обмена рекомендовано определение гликемии натощак, при уровнях гликемии в 6,1–6,9 ммоль/л – выполнение первичного глюкозо-толерантного теста, а также HbA1c, биохимического показателя, отражающего среднее содержание сахара в крови за длительный период (до трех месяцев), в отличие от измерения глюкозы крови, которое дает представление только на момент исследования [11].

Гипергликемия, являясь основным проявлением СД, неблагоприятно влияет на сосудистую функцию, липидный обмен и коагуляцию. Как показано в целом ряде исследований и прежде всего в United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), интенсивный контроль гипергликемии уменьшает риск микрососудистых осложнений на 37% при снижении HbA1c на каждый 1%, а инфаркта миокарда на 14% [UKPDS]. Согласно полученным данным крупных исследований UKPDS, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) и др. было отмечено также, что интенсивное лечение СД у пациентов с ИБС или факторами риска с достижением уровней HbA1c менее 6%, в сравнении с 7–7,9% увеличивает смертность. Причиной этому является увеличение частоты гипогликемических состояний, которые у пациентов с СД в 4 раза увеличивают относительный риск сердечно-сосудистой смерти, тогда как повышение HbA1c – только в 1,2 раза [16, 6, 4]. Поэтому, как продемонстрировали результаты исследования VADT, достижение целей гликемического контроля должно осуществляться менее агрессивно [6].

С учетом этих исследований было определено, что нельзя определять единую цель HbA1c, а необходима

индивидуализация целей терапии в зависимости от: возраста, ожидаемой продолжительности жизни; наличия сопутствующих заболеваний и склонности к гипогликемическим реакциям [8].

Согласно этим положениям экспертами российско-го консенсуса были предложены индивидуальные целевые значения уровней гликемии терапии СД 2 типа (табл. 1) [1].

Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

Возраст	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5 %	< 7,0 %	< 7,5 %
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0 %	< 7,5 %	< 8,0 %

С о к р а щ е н и е: ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

При лечении СД необходимо также ответить и на вопрос, какой из сахароснижающих препаратов безопасен в отношении рисков развития сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти?

Выбор сахароснижающей терапии для достижения целевого уровня гликемии зависит от клинической ситуации и должен быть индивидуализирован.

Медикаментозная терапия ИБС при СД включает два направления – коррекцию факторов риска (гипергликемии и инсулинорезистентности, гипертензии, дислипидемии) и непосредственное лечение ИБС [11].

При СД 1 типа золотым стандартом лечения является инсулинотерапия при условии рационального питания и самоконтроля уровня глюкозы для достижения целевого уровня гликемии. Необходимо оценивать риск эпизодов гипогликемии и титровать дозу так, чтобы эпизоды гипогликемии были редкими. При СД 2 типа единого подхода в медикаментозной терапии нет [1, 11].

Приоритетными препаратами первой линии терапии наравне с изменением образа жизни являются метформин и ингибиторы ДПП-4 как обладающие оптимальным соотношением преимуществ и потенциальных побочных эффектов, включая гипогликемические реакции [12, 13]. В исследовании UKPDS уменьшение инсулинорезистентности с помощью метформина достоверно снижало частоту макрососудистых осложнений диабета: в группе лиц с ожирением (более 120% идеальной массы тела) терапия метформином приводила к снижению общей смертности на 36%, смертности в результате СД – на 42%, частоты развития всех осложнений диабета – на 32%, инфаркта миокарда – на 39% [16]. В связи с этим необходимо напомнить, что препараты сульфонилмочевины значительно уступают в этом плане метформину. Препараты из этой группы гликлазид и репаглинид не оказывают отрицательного влияния на риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Перспективным подходом к контролю гликемии является применение тиазолидиндионов (росиглитазон, пиоглитазон), которые оказывают гипогликемическое действие за счет снижения инсулинорезистентности. По данным одного из клинических исследований пиоглитазон оказывал недостоверное влияние на первичную конечную точку (снижение всех макрососудистых событий на 10%), но приводил к значимому (16%) снижению риска вторичной точки, включающей общую смертность, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт.

Однако при этом отмечалось увеличение риска развития сердечной недостаточности [5].

Новым положением в лечении СД в 2015 году является появление нового класса сахароснижающих препаратов – глифлозинов. Этот класс препаратов блокирует натрий-глюкозные котранспортеры (SGLT-2), ответственные за реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек. В России уже зарегистрированы 3 препарата: дапаглифлозин (форсига), эмпаглифлозин (джардинс) и канаглифлозин (инвокана). В закончившихся крупных исследованиях продемонстрировано отсутствие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при применении этого класса препаратов. Возможным механизмом положительного влияния на сердечно-сосудистую систему является улучшение функции миокарда за счет осмотического диуреза [7].

С позиции стратегии лечения СД в сочетании с ИБС подчеркивается значимость раннего интенсивного вмешательства, необходимость своевременной интенсификации лечения, оптимизации сочетанного лечения с целью уменьшения взаимного отягощения данных заболеваний [11].

Рекомендации по лечению ИБС и СД включают большое количество лекарственных препаратов, которые при взаимодействии имеют определенные особенности: аспирин усиливает действие метформина, препаратов сульфонилмочевины и глинидов, что может привести к тяжелой гипогликемии. При стабильной ИБС реваскуляризация не снижает риска сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с медикаментами [14]. При тяжелой ИБС с поражением левой каротидной артерии, трех сосудов – шунтирование повышает выживаемость, при этом результаты лучше у пациентов на сенситайзерах инсулина (метформин, тиазолидиндионы), по сравнению с инсулином и стимуляторами его секреции (препараты сульфонилмочевины и глиниды) [5, 13].

Одно из центральных мест как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений при СД занимает коррекция дислипидемии. По данным III Национального исследования здоровья и питания в США, 69% пациентов СД имеют нарушения липидного обмена. Для СД наиболее характерна гипертриглицеридемия, которая также сочетается с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) и преобладанием холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП). Эти изменения

способствуют развитию атеросклероза. Более того, в сочетании с другими факторами риска, такими как инсулинорезистентность, гипергликемия, артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение, они способствуют патологическим изменениям в микроциркуляторном русле, вызывая осложнения, характерные для СД. Целевые значения показателей липидного обмена при СД для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями составляют: ХС ЛПНП – < 1,8 ммоль/л, ХС ЛПВП – > 1,0 ммоль/л для мужчин и > 1,3 для женщин, триглицериды – < 1,7 ммоль/л [1].

Препаратами первой линии для коррекции нарушений липидного обмена при СД являются статины. В последние годы накопилось много данных, полученных при проведении крупных многоцентровых интервенционных исследований, убедительно доказывающих эффективность статинов в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов СД при первичной и вторичной профилактике [1].

Согласно Европейским и Российским клиническим рекомендациям по СД (2015) у пациентов СД оптимальное систолическое артериальное давление (САД) ≤ 140 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление (ДАД) ≤ 85 мм рт. ст. [1]. Медикаментозное лечение у пациентов СД должно проводиться при показателях артериального давления 140/90 мм рт. ст. и выше. Препаратами первого ряда при лечении артериальной гипертензии, доказавшими свою эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых событий у пациентов СД являются: ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Одним из важных направлений не только вторичной, но и первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений при СД является применение антитромбоцитарных препаратов, в первую очередь аспирина. Клопидогрель пациентам СД рекомендуется назначать в дополнение к аспирину при тяжелой, прогрессирующей ИБС, при непереносимости аспирина. При установленном диагнозе ИБС пациенты СД должны получать аспирин, статины, β-блокаторы и ингибиторы АПФ. При этом ингибиторы АПФ назначают независимо от наличия гипертензии для снижения сердечно-сосудистого риска [15].

При остром коронарном синдроме лечение пациентов с СД также имеет свои особенности: тромболитизм при СД не эффективен, поэтому больше оснований для чрескожного коронарного вмешательства; β-блокаторы более эффективны, чем у пациентов без СД; при проведении чрескожного коронарного вмешательства должны применяться стенты с покрытием; аспирин, антикоагулянты и тромболитики не противопоказаны при ретинопатии, включая и наличие аневризм, поскольку риск прогрессирования ретинопатии не повышается; сахароснижающие препараты тиазолидинионы и бигуаниды целесообразно отменить и при уровнях гликемии более 10 ммоль/л может быть рассмотрен вопрос о проведении инсулинотерапии [15].

Таким образом, ведение пациента с коморбидной патологией требует от терапевта, кардиолога и эндокринолога глубокого знания сопутствующей патологии. Па-

циенты с СД представляют собой группу высокого риска развития ИБС и других сердечно-сосудистых осложнений (мозговых инсультов, заболеваний периферических сосудов). Важное значение для улучшения прогноза таких пациентов имеет комплексное фармакологическое воздействие, направленное на коррекцию уровней гликемии и липидов крови, нормализацию АД, снижение ишемии миокарда, тромбогенного потенциала крови и факторов хронического неспецифического воспаления.

Литература

1. Дедов, И. И. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск). / И. И. Дедов, М. В. Шестакова и др. // Сахарный диабет. – 2015. – №18 (1S). – С. 1-112.
2. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Study Sections for Scientific Peer Review. April 2015. <http://www.ahrq.gov/funding/process/study-section/index.html>.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38 (1). – P. 1–93.
4. Barzilay, J. I. Intensive Blood Pressure Treatment Does Not Improve Cardiovascular Outcomes in Centrally Obese Hypertensive Individuals With Diabetes: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial. / J. I. Barzilay et al. // Diabetes Care. – 2012. – №35. – P. 1401-1405.
5. Breunig, IM. Development of heart failure in Medicaid patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone, rosiglitazone, or metformin. / IM. Breunig, FT. Shaya et al. // J Manag Care Spec Pharm. – 2014. – 20(9). – P. 895–903.
6. Duckworth, W. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. / W. Duckworth, C. Abaira et al. // N Engl J Med. – 2009. – № 360. – P. 129–139.
7. Inzucchi, SE. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. / SE. Inzucchi, B. Zinman et al. // Diabetes & vascular disease research. – 2015. – № 12(2). – P. 90–100.
8. Inzucchi, SE. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. / SE. Inzucchi, RM. Bergenstal et al. // Diabetologia. – 2015. – № 58(3). – P. 429–442.
9. Rodney, A. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / A. Rodney, M. D. Hayward et al. // Engl J Med. – 2015. – № 372–2197.
10. Rubin, J. Chronic hyperglycemia and subclinical myocardial injury / J. Rubin, K. Matsushita. // J Am. Coll. Cardiol. – 2012. – № 59(5). – P. 484–489.
11. Ryden, L. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). / L. Ryden, PJ. Grant et al. // Eur. Heart J. – 2013. – № 34 (39). – P. 303–587.
12. Scirica, B. M. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. / B. M. Scirica, D. L. Bhatt et al. // N. Engl. J. Med. – 2013. – № 369. – P. 1317–26.
13. Schramm, T. K. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. / T. K. Schramm, G. H. Gislason et al. // Eur. Heart J. – 2011. – № 32. – P. 1900–1908.

☆ **Обзоры и лекции**

14. *The BARI 2D. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease* // N Engl J Med. – 2009. – № 360. – P. 2503–2515.

15. *Townsend, N. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015.* / N. Townsend, M. Nichols et al. // *European Heart Journal*. – 2015. – № 36 (40) – С. 2696–705.

16. *UK Perspective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)* // *Lancet*. – 1998. – № 352(9131). – P. 854–865.

17. *World Health Organization: ICD-11 Beta Draft (Foundation)* /URL: <http://apps.who.int/classifications/icd11/browse/f/en> [15.01.2014].

Поступила 2.02.2016 г.