

DOI 10.24412/2311-1623-2021-31-4-13

Реваскуляризация коронарных и периферических артерий при сахарном диабете: взгляд кардиолога

Канорский С. Г.¹, Мамедов М. Н.²

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», Краснодар, Россия.

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России», Москва, Россия.

Авторы

Канорский Сергей Григорьевич*, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», Краснодар, Россия.

Мамедов Мехман Ниязи Оглы, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава РФ», Москва, Россия.

Сахарный диабет (СД) является важным фактором риска инфаркта миокарда, инсульта, ампутации нижних конечностей, что связано с ускоренным поражением атеросклерозом различных сосудистых бассейнов. На определенной стадии развития атеросклероза и его осложнений возникают показания для проведения реваскуляризации артерий. В последние годы наблюдался значительный прогресс в разработке и изучении методик реваскуляризации и сопутствующей фармакотерапии, особенно заметный применительно к лечению СД. С использованием базы данных PubMed/MEDLINE проанализированы статьи об исследованиях, метаанализы и обзоры, опубликованные за последние 5 лет в ведущих рецензируемых журналах по проблеме реваскуляризации коронарных и периферических артерий при СД. В обзорной статье представлена информация о выборе способа реваскуляризации миокарда при острых коронарных синдромах, стабильной ишемической болезни сердца, заболевании артерий нижних конечностей, стенозе сонных артерий, медикаментозной терапии для предупреждения осложнений атеросклероза у пациентов с СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, заболевание артерий нижних конечностей, стеноз сонных артерий.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 12.04.2021

Получена: 22.06.2021

Coronary and peripheral arteries revascularization in patients with diabetes mellitus: a cardiologist's view

Kanorsky S.G.¹, Mamedov M.N.²

¹ Kuban State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia.

² National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Authors

Sergey G. Kanorsky*, M.D., doctor of sciences, head of the Department of Internal Medicine of the Kuban State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnodar, Russia.

Mehman N. Mamedov*, M.D, PhD, professor, head of the Laboratory of Interdisciplinary Approach to Prevention of Chronic Noncommunicable diseases, Department of Comorbidities Prevention, National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the main risk factors for the development of myocardial infarction, stroke and lower-limb amputation that are associated with the acceleration of vascular arteriosclerotic damage. At the certain stage of the atherosclerosis and its complications development, indications for the revascularization appear. In recent years, there has been significant progress in the development and investigation of revascularization methods along with concomitant pharmacotherapy, especially in patients with DM. Using the PubMed / MEDLINE database, we analyzed research articles, meta-analyses and reviews published over the past 5 years in leading peer-reviewed journals on the problem of coronary and peripheral artery revascularization in patients with DM. This review article provides information on the choice of the myocardial revascularization method in patients with ACS, stable coronary heart disease, peripheral arterial disease of the lower extremities, carotid artery stenosis and pharmacological therapy for the prevention of atherosclerosis complications in patients with DM.

Key words: diabetes mellitus, coronary heart disease, coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention, peripheral arterial disease, carotid artery stenosis.

Conflict of interest: None declared.

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АКШ — аортокоронарное шунтирование

ДИ — доверительный интервал

ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

КЭ — катетерная эндартерэктомия

МПКР — многососудистое поражение коронарного русла

ОКС — острый коронарный синдром

ОР — относительный риск

СД — сахарный диабет

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ССА — стентирование сонных артерий

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

Сахарный диабет (СД) является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК), сонных артерий, что обусловлено тотальным поражением сосудов вследствие ускоренного прогрессирования атеросклероза [1]. Пациенты с СД значительно чаще подвергаются реваскуляризации коронарных и периферических артерий, в том числе повторной, по сравнению с населением в целом [2,3].

Поэтому первостепенное значение имеет правильный выбор методов лечения больных с атеросклеротическими заболеваниями на фоне СД, которые представлены медикаментозной терапией, интервенционными и хирургическими процедурами, которые активно совершенствуются в последние годы [4,5].

Цель обзорной статьи — собрать и обобщить новые данные о реваскуляризации коронарных и периферических артерий, сопутствующем медикаментозном лечении у пациентов с СД.

Значимость исследований коронарных и периферических артерий у пациентов с сахарным диабетом

ИБС у пациентов с СД характеризуется диффузным быстро прогрессирующим многососудистым поражением с кальцинозом артерий, которое часто требует коронарной реваскуляризации в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии. Атеросклеротические бляшки у пациентов с СД отличаются большей уязвимостью вследствие наличия богатого липидами ядра, скопления макрофагов и тонкой фиброзной капсулы, создавая ситуацию с тотальной нестабильностью бляшек [6].

Результаты коронарной ангиографии у больных СД слабо коррелируют с гемодинамической (ишемической) значимостью атеросклероза. Более точный результат приносит инвазивная оценка фракционного резерва кровотока, позволяющая выявлять гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, вызывающие ишемию миокарда. Визуализация перфузии миокарда с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии — неинвазивный метод выявления гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, достаточных для развития ишемии миокарда. Однако и обе эти сложные дорогостоящие методики исследования в случаях демонстрации отсутствия ишемии не обеспечивают такой же степени уверенности у пациентов с СД по сравнению с больными без СД. Следовательно, промедление с реваскуляризацией при предполагаемом отсутствии ишемии (стратегия реваскуляризации только при доказанной ишемии) небезопасно для пациентов с СД в отличие от больных без СД. Среди возможных объяснений этого явления высокая распространенность микрососудистой дисфункции, быстрое диффузное прогрессирование атеросклероза и особенности структуры бляшек (более крупное некротическое ядро и более высокое содержание кальция) среди пациентов с СД [7].

Степень атеросклеротического поражения артерий может определяться инвазивно с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования или неинвазивно по данным коронарной компьютерной томографической ангиографии с оценкой индекса кальция коронарных артерий. Увеличение индекса кальция коронарных артерий на 1 шаг (от 1–99 до 100–399 и ≥ 400 ед Agatston) ассоциировано с прогрессивным повышением относительного риска летального исхода [8].

Определение толщины интимы-медии сонных артерий с помощью ультразвукового сканирования

у пациентов с СД не повышает прогностическую точность в отношении предсказания ИБС или сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с индексом кальция коронарных артерий. Напротив, крупные атеросклеротические бляшки сонных артерий являются независимыми предикторами ССЗ и осложнений (ИБС, ишемического инсульта, поражения периферических артерий) [9].

Для скрининга ЗАНК в настоящее время используется оценка лодыжечно-плечевого индекса, величина которого $< 0,90$ (или $> 1,40$) ассоциирована с повышением риска развития общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД [10].

Реваскуляризация миокарда при острых коронарных синдромах у больных сахарным диабетом

Патогенетические механизмы ускоренного развития атеросклероза при СД выходят далеко за рамки гипергликемии и приводят к частому стенозированию ствола левой коронарной артерии, многососудистому поражению коронарного русла (МПКР), диффузным изменениям коронарных артерий с частым вовлечением их дистальных ветвей [1]. При развитии острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST реваскуляризация миокарда с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) признается вмешательством выбора независимо от наличия СД [11]. Между тем, в артериях, не связанных с развитием ОКС, ЧКВ — не лучший выбор для пациентов с СД и МПКР. В провинции Канады Британская Колумбия выполнялась оценка всех процедур реваскуляризации при ОКС у 2947 пациентов с СД и МПКР с 2007 по 2014 годы. Сумма тяжелых осложнений — смерть от всех причин, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт оказалась ниже после аортокоронарного шунтирования (АКШ) по сравнению с ЧКВ (4,3% против 8,2%, $p < 0,01$) за первые 30 дней и через 3,3 года (20,8% против 33,4% соответственно, $p < 0,01$). В том числе, у перенесших АКШ были меньше частота повторной реваскуляризации (8,2% против 22,6% после ЧКВ соответственно, $p < 0,01$), ИМ (9,9% против 17,6% соответственно, $p < 0,01$) и смертность от всех причин (12,4% против 22,3% соответственно, $p < 0,01$), а значимых различий в частоте инсульта не наблюдалось (6,2% против 5,8% соответственно, $p = 0,97$) [12].

Действующие европейские рекомендации по коронарной реваскуляризации у больных СД с ОКС без подъема сегмента ST основаны главным об-

разом на публикациях о лечении стабильной ИБС и мнении экспертов, потому что необходимых доказательств высокого уровня явно недостаточно [11]. В США только примерно 1/3 пациентов с СД и МПКР подвергается АКШ при ОКС без подъема сегмента ST [13]. Фактически на практике рекомендации по реваскуляризации миокарда при стабильной ИБС применяются у пациентов с ОКС. Не учитывается патофизиология коронарного атеросклероза при СД — протяженные диффузные поражения артерий. Существует предположение, что при СД АКШ более эффективно, поскольку ЧКВ нацелено только на наиболее заметные бляшки, оставляя без лечения другие поражения, которые могут вызывать новые атеротромботические события, особенно в условиях провоспалительного состояния после ОКС. Кроме того, для пациентов с СД характерны высокое бремя сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек, сердечная недостаточность)), более высокий риск развития осложнений после ЧКВ — тромбоз стента и рестеноз, что способствует худшему прогнозу после ОКС [14].

Реваскуляризация миокарда при стабильной ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом

Стентирование или шунтирование коронарных артерий?

В ряде исследований проводилось сравнение АКШ с ЧКВ у пациентов с СД и стабильной ИБС. АКШ приводило к повышенному риску сердечно-сосудистых событий, особенно инсульта, в первые дни, месяцы после процедуры, но в долгосрочной перспективе неизменно ассоциировалось с более низкой частотой ИМ и повторной коронарной реваскуляризации. В наиболее известном рандомизированном исследовании FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients With Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease) показано значительное снижение суммы больших сердечно-сосудистых осложнений (смерть от всех причин, ИМ и инсульт) у пациентов с СД, перенесших АКШ, по сравнению с ЧКВ в течение среднего периода наблюдения 3,8 года (18,7% против 26,6%, $p=0,005$). Более длительное наблюдение в течение 7,5 лет сопровождалось снижением общей смертности в группе АКШ против группы ЧКВ (18,3% и 24,3% соответственно, $p=0,01$) [15]. В метаанализе 11 рандомизированных исследований ($n=11518$),

включавшем данные FREEDOM, продемонстрирован более высокий уровень 5-летней смертности у пациентов с СД и стабильной ИБС после ЧКВ по сравнению с АКШ (относительный риск (ОР) — 1,48 при 95% доверительном интервале (ДИ) ДИ от 1,19 до 1,84, $p=0,0004$) [16].

Позднее в крупном ретроспективном исследовании с использованием базы данных провинции Канады Онтарио с 2008 по 2017 год у пациентов с СД и МПКР сопоставлялись исходы ЧКВ ($n=4519$) и АКШ ($n=9716$) [17]. Для устранения исходных различий между группами лечения применялся метод идеального уравнивания (propensity score matching), что позволяло получить 4301 пары пациентов, хорошо сбалансированных по 23 показателям. В группах ЧКВ и АКШ отмечалась аналогичная ранняя смертность (2,4% против 2,3% соответственно; $p=0,721$), но через 5,5 лет наблюдения наблюдались значимые различия в смертности от всех причин (ОР 1,39 при 95% ДИ от 1,28 до 1,51) и суммарной частоте больших сердечно-сосудистых осложнений (ОР — 1,99 при 95% ДИ от 1,86 до 2,12), указывавшие на преимущество АКШ.

В недавнем метаанализе 9 рандомизированных исследований реваскуляризации у пациентов с ИБС и СД 2 типа ($n=4566$) ЧКВ по сравнению с АКШ ассоциировалось с большей частотой смерти от всех причин (ОР — 1,41 при 95% ДИ от 1,22 до 1,63, $p<0,001$), кардиальной смерти (ОР — 1,56 при 95% ДИ от 1,25 до 1,95, $p<0,001$) и повторной реваскуляризации (ОР — 2,68 при 95% ДИ от 1,86 до 3,85, $p<0,001$) при сопоставимой частоте ИМ (ОР 1,20 при 95% ДИ от 0,78 до 1,85, $p=0,414$) и меньшем риске инсульта после ЧКВ (ОР 0,51 при 95% ДИ от 0,34 до 0,77, $p=0,001$). Кумулятивный метаанализ смерти от всех причин показал, что различия между АКШ и ЧКВ достигали статистической значимости через 3 года наблюдения [18].

В другом новом метаанализе 3 рандомизированных и 5 наблюдательных исследований ($n=3835$) проводилось сопоставление 10-летних исходов у пациентов с СД 2 типа и ИБС со стенозом ствола левой коронарной артерии после ЧКВ или АКШ. У перенесших АКШ выявлялось снижение смертности (ОР — 0,85 при 95% ДИ от 0,73 до 1,00, $p=0,05$), риска ИМ (ОР — 0,53 при 95% ДИ от 0,35 до 0,80, $p=0,002$), повторной реваскуляризации (ОР — 0,34 при 95% ДИ от 0,26 до 0,46, $p=0,00001$) и реваскуляризации целевой коронарной артерии (ОР — 0,26 при 95% ДИ от 0,18 до 0,38, $p=0,00001$). Через 10 лет наблюдения сумма основных небла-

гоприятных коронарных и цереброваскулярных событий также оказалась значительно ниже после АКШ в сравнении с ЧКВ (ОР — 0,67 при 95% ДИ от 0,49 до 0,92, $p=0,01$), однако АКШ было связано со значительно более высоким риском инсульта (ОР — 2,16 при 95% ДИ от 1,39 до 3,37, $p=0,0007$) [19].

Большинство исследований демонстрировали преимущество АКШ по сравнению с ЧКВ в отношении выживаемости пациентов с СД и ИБС. Однако быстрый прогресс технологии ЧКВ, совершенствование конструкции стентов с лекарственным покрытием, раскрытие стентов под визуальным контролем в сочетании с современной антитромбоцитарной и гиполипидемической терапией способствуют постоянному улучшению результатов ЧКВ. В настоящее время отсутствуют данные проспективных исследований, сопоставлявших новейшие технологии ЧКВ и АКШ при СД.

Какие коронарные стенты лучше?

В последние годы проводились исследования, сравнивавшие между собой результаты имплантации различных типов коронарных стентов. У пациентов с СД и ИБС не отмечалось различий в частоте смертельного исхода, ИМ и повторной реваскуляризации при использовании стентов, покрытых сиролимусом или зотаролимусом [20]. В исследовании ISAR-TEST 5 оценивались 10-летние клинические исходы в предварительно определенных подгруппах пациентов с СД или без него, случайным образом получавших прочный полимерный стент с покрытием из зотаролимуса ($n=1000$) или стент с покрытием из сиролимуса и пробукла без полимера с уникальной конструкцией, обеспечивающей эффективное высвобождение лекарства без необходимости использования полимера ($n=2002$) [21]. Оба стента с лекарственным покрытием нового поколения показали сопоставимые клинические результаты независимо от наличия СД или стратегии использования в них полимера. Показано, что частота неблагоприятных событий после ЧКВ у пациентов с СД значительно выше, чем у пациентов без СД, и продолжает расти со временем.

Стенты из биоразлагаемого полимера с лекарственным покрытием обеспечивают контролируемое вымывание лекарства и полное разложение полимера с течением времени. В результате снижается риск хронического воспаления и прогрессии атеросклероза, что особенно благоприятно для пациентов с СД. Эффективность и безопасность новых стентов с лекарственным покрытием

у пациентов с СД длительное время оставалась неопределенной. Vavishi С. и другие (2020) представили объединенные результаты 11 рандомизированных контролируемых исследований ЧКВ с участием 5190 пациентов с СД и ИБС [22]. При наблюдении в среднем в течение 2,7 лет между группами применения стентов из биоразлагаемого полимера с лекарственным покрытием и прочными полимерными стентами с лекарственным покрытием не было значимых различий в эффективности реваскуляризации, смертности от всех причин, коронарной смертности и частоте ИМ. Частота тромбоза стента также оказалась сходной в группах стентов из биоразлагаемого полимера с лекарственным покрытием и прочными полимерными стентами с лекарственным покрытием (1,66% против 1,83% соответственно; ОР — 0,84 при 95% ДИ от 0,54 до 1,31, $p=0,45$). По данным мета-регрессионного анализа не выявлялась взаимосвязь между СД, требующим лечения инсулином, и различиями в отдаленной эффективности ЧКВ или тромбозом исследовавшихся типов стентов.

Недавно завершилось сравнение 10-летних клинических исходов после имплантации стентов нового поколения на основе биоразлагаемого полимера, покрытых сиролимусом (Yukon Choice PC, $n=1299$), и прочных стентов на основе полимера, покрытых эверолимусом (Xience, $n=652$), у пациентов с СД и без него [23]. Через 10 лет у пациентов с СД наблюдалась значительно более высокая частота серьезных неблагоприятных коронарных событий, чем у пациентов без СД (ОР — 1,41 при 95% ДИ от 1,22 до 1,63, $p<0,001$), которая не зависела от вида применявшегося стента. Частота определенного/вероятного тромбоза стента составляла 2,3% у пациентов с СД и 1,9% — без СД (ОР — 1,27 при 95% ДИ от 0,34 до 2,60, $p=0,52$) при отсутствии существенных различий между сравнивавшимися стентами. Следовательно, клинические исходы у пациентов с СД после ЧКВ с использованием различных стентов нового поколения с лекарственным покрытием значительно хуже, чем у пациентов без СД, при этом частота событий постоянно увеличивается до 10 лет. Пока представляется маловероятным, что применение стентов с лекарственным покрытием новых поколений у больных СД позволит достичь показателей исходов, аналогичных наблюдаемым после АКШ, особенно когда не достигается полная реваскуляризация коронарных артерий.

Необходим ли учет тяжести многососудистого поражения коронарного русла?

Оценка тяжести коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX учитывает количество поражений, их сложность и функциональное значение. Показатель SYNTAX позволяет идентифицировать пациентов с низким (≤ 22 баллов), средним (23–32 балла) и высоким (≥ 33 баллов) риском, предполагая лучшие исходы для больных, подвергавшихся АКШ вместо ЧКВ, при высоком риске. Однако результаты исследования FREEDOM [15] поставили под сомнение применение шкалы SYNTAX для определения стратегии реваскуляризации миокарда у пациентов с СД и МПКР, подтвердив превосходство АКШ у этой категории пациентов независимо от оценки SYNTAX. В проекте FREEDOM не отмечалось значительного взаимодействия между преимуществами АКШ в сравнении с ЧКВ и показателями SYNTAX при включении пациентов в исследование [24].

АКШ, при условии, что оно может быть выполнено с очень низким риском осложнений, представляет собой принципиально иной тип реваскуляризации в сравнении с ЧКВ. Предоставляя новые сегменты коронарных артерий после каждого обходного стеноза, АКШ обеспечивает 3 важных эффекта: 1) перфузию через трансплантат, аналогично ЧКВ, но с дополнительным преимуществом дистальной защиты от развития новых поражений проксимальных и средних участков артерий; 2) улучшение эндотелиальной функции за счет добавления производящих оксид азота артериальных трансплантатов, в отличие от ЧКВ, которое может усугубить ИБС из-за развития эндотелиальной дисфункции и хронического воспаления [25]; и 3) развитие коллатералей в недавно перфузированном участке миокарда [26]. Последствия прекращения кровотока в трансплантате после успешно выполненного АКШ значительно меньше, чем в случае нарушения проходимости стента, ассоциирующегося с высокой заболеваемостью и смертностью [27]. Напротив, утрата проходимости трансплантата после АКШ в большинстве случаев протекает бессимптомно, хотя и оставляет ранее реваскуляризованный сегмент миокарда без дополнительной перфузии. У операции АКШ также есть резервы для улучшения технологии, включающие более широкое использование артериальных шунтов, разработку менее инвазивных оперативных доступов, снижение риска инсульта, оптимизацию вторичной фармакологической профилактики.

Реваскуляризация при заболевании артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом

Вторым по значимости после курения фактором риска ЗАНК является СД, присутствующий у 20–30% таких пациентов и повышающий вероятность данной патологии в 2–4 раза [28,29]. Пациенты с СД и ЗАНК отличаются высокой скоростью прогрессирования заболевания, большими функциональными нарушениями, низким качеством жизни, более частым развитием сердечно-сосудистых осложнений и ампутации по сравнению с больными ЗАНК без СД [30–32]. Терапевтические цели для пациентов с ЗАНК включают: облегчение симптомов со стороны конечностей; предотвращение развития рецидива ЗАНК и предупреждение осложнений, связанных с атеросклерозом в коронарном и церебральном сосудистых бассейнах. Реваскуляризация показана пациентам с тяжелой перемежающейся хромотой и критической ишемией, угрожающей конечностям. Эндovasкулярное вмешательство представляется предпочтительным способом реваскуляризации при ЗАНК с симптомами, но остается нерешенным вопрос о сопоставимости исходов этой процедуры и хирургического создания обходного анастомоза. Выбор эндovasкулярного или открытого хирургического вмешательства, тактика реваскуляризации при ЗАНК зависят от локализации, морфологии и распространенности окклюзирующего поражения артерий, подробно изложены в действующих рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий [10]. Особенности реваскуляризации у больных с ЗАНК и СД в них не представлены, поскольку специальных исследований по этой проблеме не проводилось.

Представляют интерес результаты анализа 14 012 860 случаев из базы данных госпитализации больных с диагнозом ЗАНК и СД (в 5,6% случаев СД 1 типа, $n=784\,720$). Пациенты с СД 1 типа чаще имели выраженную хроническую ишемию конечностей (45,2% против 32,0%), трофическую язву (25,9% против 17,7%) или осложненную язву (16,6% против 10,5%) нижних конечностей (все $p<0,001$ при сравнении с пациентами с СД 2 типа). СД 1 типа был независимо и значимо связан с большим количеством процедур ампутации (скорректированное отношение шансов 1,12 при 95% ДИ от 1,08 до 1,16, $p<0,001$) [33]. Эти данные требуют изучения механизмов наблюдавшегося различия и разработки подходов к снижению риска осложнений.

При критической ишемии нижних конечностей, наличии на них язв, хирургическая или эндоваскулярная реваскуляризация являются лечением первой линии [34]. Для ускорения заживления язв используют терапию отрицательным давлением, обогащенную тромбоцитами плазму и другие современные влажные повязки, системную противовоспалительную и антибактериальную терапию [35].

Реваскуляризация при заболевании сонных артерий у пациентов с сахарным диабетом

Большинству пациентов с бессимптомными формами течения стеноза (60–99%) экстракраниальных сегментов сонных артерий и высоким хирургическим риском следует рекомендовать медикаментозную терапию. Каротидная эндартерэктомия (КЭ) или стентирование сонных артерий (ССА) рассматриваются при условии показателей риска периперационного инсульта/смерти <3% и ожидаемой продолжительности жизни пациента >5 лет.

Пациентам с симптомным 70–99% каротидным стенозом рекомендуется КЭ; которая должна рассматриваться в случае симптомного 50–69% каротидного стеноза. В связи с недостаточным количеством научных данных, ССА артерий должно быть дополнительно исследовано при недавно выявленных симптомах 50–99% каротидного стеноза и наличии сопутствующей патологии, либо неблагоприятных анатомических факторах высокого риска для проведения КЭ. Реваскуляризацию симптомного 50–99% стеноза сонной артерии рекомендуется выполнять в течение 14 дней после появления симптомов. В каждом симптомном случае условие проведения реваскуляризации сонных артерий — риск периперационного инсульта/смерти <6%. Реваскуляризация не рекомендуется пациентам со стенозом сонной артерии <50% [10].

По результатам 752 реваскуляризаций сонных артерий (ССА 58,2% и КЭ 41,8% случаев) установлено, что СД ассоциировался с более высоким перипроцедурным риском любого инсульта или смерти (3,6% при СД против 0,6% без СД, $p < 0,05$), транзиторной ишемической атаки (1,8% при СД против 0,2% без СД, $p > 0,05$) и рестеноза (2,7% при СД против 0,6% без СД, $p < 0,05$). В течение 36-месячного периода наблюдения не отмечалось значительных различий в частоте случаев смерти, инсульта и транзиторной ишемической атаки между людьми с СД и без него для подгрупп ССА и КЭ. Пациенты с СД отличались более высокой частотой

рестеноза (оценочный риск рестеноза: 21,2% при СД против 12,5% без СД, $p < 0,05$) [36]. СД оказался одним из главных факторов риска рестеноза после реваскуляризации сонных артерий и по данным других авторов [37]. Кроме того, пациенты с СД подвержены более высокому риску ишемических поражений головного мозга во время ССА, несмотря на применение устройств для защиты от эмболии [38].

Медикаментозная терапия для предупреждения осложнений атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом

Фоновыми мероприятиями при проведении фармакотерапии являются: прекращение курения, здоровое питание, коррекция ожирения и регулярные физические упражнения.

Несомненно, для успешной реваскуляризации важно адекватное лечение самого СД, поскольку предоперационный уровень гликозилированного гемоглобина >8% и, особенно, >9% ассоциируется с повышенным риском смертности и неблагоприятных кардиальных событий после АКШ [39]. В исследовании Lee HF и других (2020) применение для лечения СД 2 типа ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 снижало риск сердечной недостаточности (ОР — 0,66 при 95% ДИ от 0,49 до 0,89, $p = 0,0062$), ишемии нижних конечностей, требующей реваскуляризации (ОР — 0,73 при 95% ДИ от 0,54 до 0,98, $p = 0,0367$) или ампутации (ОР — 0,43 при 95% ДИ от 0,30 до 0,62, $p < 0,0001$) и смерти от ССЗ (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,49 до 0,90, $p = 0,0089$) [40]. У больных СД 2 типа с установленным атеросклеротическим ССЗ рекомендуется выбирать агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (дулаглутид, лираглутид, семаглутид) как более активные средства предупреждения осложнений [5]. Крупные рандомизированные исследования, их сравнения с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа с оценкой сердечно-сосудистых исходов не проводились. По данным мета-анализа 8-ми исследований у больных СД 2 типа ($n = 77\ 242$) агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа сопоставимо снижали риск больших сердечно-сосудистых осложнений (ОР — 0,87 при 95% ДИ от 0,82 до 0,92 и 0,86 при 95% ДИ от 0,80 до 0,93, соответственно) [41].

Лечение АГ при СД должно включать ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II с добавлением блокатора кальциевых каналов и/или диуретика для достижения целевого диапазона артериального давления (систолического — <130 мм рт.ст. при хорошей переносимости, но не <120 мм рт.ст.; в возрасте >65 лет — 130–139 мм рт.ст.; диастолического — <80 мм рт.ст., но не <70 мм рт.ст.) [4, 5].

Статины должны применяться у больных СД, причем при атеросклеротических поражениях артерий — в высоких дозах (целевой уровень липопротеинов низкой плотности при очень высоком сердечно-сосудистом риске — <1,4 ммоль/л), что обеспечивает снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе после ЧКВ или АКШ [4, 5, 42]. Однако у пациентов с СД, принимающих статины, может сохраняться повышенный уровень триглицеридов, ассоциирующийся с риском сердечно-сосудистых событий [43]. В такой ситуации дополнительное применение этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты значительно снижает частоту проведения ЧКВ (ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,59 до 0,79, $p < 0,0001$) и АКШ (ОР 0,61 при 95% ДИ от 0,45 до 0,81, $p = 0,0005$) [44].

Антитромбоцитарная терапия аспирином в дозе 75–100 мг/сут рекомендована при СД с целью вторичной профилактики или при высоком/очень высоком сердечно-сосудистом риске — для первичной профилактики. У пациентов с СД и ОКС, а также у больных, перенесших ЧКВ или АКШ, рекомендовано применение блокатора P2Y₁₂-рецепторов тикагрелора или прасугрела в течение 1 года

в комбинации с аспирином [4, 5]. У пациентов со стабильным атеросклеротическим сосудистым заболеванием, в том числе при наличии СД, комбинация ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут и аспирина в дозе 100 мг/сутки, по сравнению с одним аспирином, снижала суммарный риск ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин, а также больших ампутаций [45], указывая на перспективность комбинированной антитромботической терапии.

Заключение

Современное лечение больных СД, особенно при наличии атеросклеротических ССЗ, должно проводиться совместно эндокринологом и кардиологом с привлечением, при необходимости, других специалистов. Командный пациент-ориентированный подход к ведению таких больных позволит выбирать и проводить наиболее эффективную и безопасную терапию, важное место в которой должна занимать реваскуляризация коронарных и периферических артерий с учетом показаний и противопоказаний. Новые варианты фармакотерапии пациентов с СД и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями способны снизить потребность в интервенционных и хирургических процедурах, а также улучшить исходы после их выполнения.

В таблице представлены основные пути улучшения исходов у пациентов с СД и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Таблица

Выбор предпочтительного способа реваскуляризации артерий и медикаментозного лечения, способных улучшить исходы у больных СД

Сердечно-сосудистая патология, обусловленная атеросклерозом	Предпочтительный вариант реваскуляризации	Основная медикаментозная терапия	Медикаментозная терапия по показаниям
ОКС	АКШ	Дулаглутид/ лираглутид/ семаглутид; дапаглифлозин/ эмпаглифлозин; статины; аспирин	Блокаторы рецепторов P2Y ₁₂ -рецепторов
Стабильная ИБС с МПКР	АКШ		Ривароксабан
ЗАНК	Эндоваскулярное вмешательство		
Стеноз сонных артерий	КЭ		

Литература/References

- Eckel RH, Bornfeldt KE, Goldberg IJ. Cardiovascular disease in diabetes, beyond glucose. *Cell Metab.* 2021;33(8): 1519–1545. doi: 10.1016/j.cmet.2021.07.001
- Orbach A, Halon DA, Jaffe R, et al. Impact of diabetes and early revascularization on the need for late and repeat procedures. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1): 25. doi: 10.1186/s12933-018-0669-0
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8): e254-e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950

4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2): 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
5. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes–2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1): S125–S150.
6. Rajbhandari J, Fernandez CJ, Agarwal M, et al. Diabetic heart disease: A clinical update. *World J Diabetes*. 2021;12(4): 383–406. doi: 10.4239/wjd.v12.i4.383
7. Kennedy MW, Fabris E, Suryapranata H, Kedhi E. Is ischemia the only factor predicting cardiovascular outcomes in all diabetes mellitus patients? *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1): 51. doi: 10.1186/s12933-017-0533-7
8. Grundy SM, Stone NJ. Coronary Artery Calcium: Where Do We Stand After Over 3 Decades? *Am J Med*. 2021 May 19:S0002–9343(21)00291–6. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.03.043. Online ahead of print.
9. Katsiki N, Mikhailidis DP. Diabetes and carotid artery disease: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2020;8(19): 1280. doi: 10.21037/atm.2019.12.153
10. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9): 763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095
11. 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(2): 87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
12. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, et al. Surgical Versus Percutaneous Coronary Revascularization in Patients With Diabetes and Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24): 2995–3006. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.029
13. Pandey A, McGuire DK, de Lemos JA, et al. Revascularization Trends in Patients With Diabetes Mellitus and Multivessel Coronary Artery Disease Presenting With Non-ST Elevation Myocardial Infarction: Insights From the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(3): 197–205. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002084
14. Godoy LC, Rao V, Farkouh ME. Coronary Revascularization of Patients With Diabetes Mellitus in the Setting of Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2019;140(15): 1233–1235. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040683
15. 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(6): 629–638. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.001
16. 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(10124): 939–948. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30423-9
17. Tam DY, Dharma C, Rocha R, et al. Long-Term Survival After Surgical or Percutaneous Revascularization in Patients With Diabetes and Multivessel Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10): 1153–1164. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.052
18. Xie Q, Huang J, Zhu K, Chen Q. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus: Cumulative meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021;44(7): 899–906. doi: 10.1002/clc.23613
19. Wang H, Wang H, Wei Y, et al. Ten-Year Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Suffering from Left Main Coronary Disease: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. 2021;12(4): 1041–1054. doi: 10.1007/s13300-021-01025-x
20. Olesen KKW, Pareek M, Madsen M, et al. Ten-Year Outcomes of Sirolimus-Eluting Versus Zotarolimus-Eluting Coronary Stents in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus (SORT OUT III). *Am J Cardiol*. 2020;125(3): 349–353. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.10.042
21. Koch T, Lenz T, Joner M, et al. Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus and Probuco-Eluting Versus Zotarolimus Eluting Stents (ISAR-TEST 5) Investigators. Ten-year clinical outcomes of polymer-free versus durable polymer new-generation drug-eluting stent in patients with coronary artery disease with and without diabetes mellitus: Results of the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus and Probuco-Eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial. *Clin Res Cardiol*. 2021 Jun 22. doi: 10.1007/s00392-021-01854-7. Online ahead of print.
22. Bavishi C, Chugh Y, Kimura T, et al. Biodegradable polymer drug-eluting stent vs. contemporary durable polymer drug-eluting stents in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6(1): 81–88. doi: 10.1093/ehjqcco/qcz031.
23. Lenz T, Koch T, Joner M, et al. ISAR-TEST 4 (Intracoronary Stenting, Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents) Investigators. Ten-Year Clinical Outcomes of Biodegradable Versus Durable Polymer New-Generation Drug-Eluting Stent in Patients With Coronary Artery Disease With

- and Without Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(12): e020165. doi: 10.1161/JAHA.120.020165.
24. Esper RB, Farkouh ME, Ribeiro EE, et al. SYNTAX Score in Patients With Diabetes Undergoing Coronary Revascularization in the FREEDOM Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(23 Pt A): 2826–2837. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.046.
25. Fortier JH, Ferrari G, Glineur D, et al. Implications of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention on disease progression and the resulting changes to the physiology and pathology of the native coronary arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54(5): 809–816. doi: 10.1093/ejcts/ezy171.
26. 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(8): 964–976. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.053.
27. Stevens JR, Zamani A, Osborne JIA, et al. Critical evaluation of stents in coronary angioplasty: a systematic review. *Biomed Eng Online.* 2021;20(1): 46. doi: 10.1186/s12938-021-00883-7.
28. Olesen KKW, Gyldenkerne C, Thim T, et al. Peripheral artery disease, lower limb revascularization, and amputation in diabetes patients with and without coronary artery disease: a cohort study from the Western Denmark Heart Registry. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1): e001803. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001803.
29. Soyoye DO, Abiodun OO, Ikem RT, et al. Diabetes and peripheral artery disease: A review. *World J Diabetes.* 2021;12(6): 827–838. doi: 10.4239/wjd.v12.i6.827.
30. Giannopoulos S, Armstrong EJ. Diabetes mellitus: an important risk factor for peripheral vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020;18(3): 131–137. doi: 10.1080/14779072.2020.1736562.
31. Patel KK, Alturkmani H, Gosch K, et al. Association of Diabetes Mellitus With Health Status Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the PORTRAIT Registry. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(22): e017103. doi: 10.1161/JAHA.120.017103
32. Bhandari N, Newman JD, Berger JS, Smilowitz NR. Diabetes Mellitus And Outcomes Of Lower Extremity Revascularization For Peripheral Artery Disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020 Dec 22:qcaa095. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa095. Online ahead of print.
33. Jain N, Agarwal MA, Jalal D, Dokun AO. Individuals with Peripheral Artery Disease (PAD) and Type 1 Diabetes Are More Likely to Undergo Limb Amputation than Those with PAD and Type 2 Diabetes. *J Clin Med.* 2020;9(9): 2809. doi: 10.3390/jcm9092809
34. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3279. doi: 10.1002/dmrr.3279
35. Grande R, Fiori G, Russo G, et al. A multistage combined approach to promote diabetic wound healing in COVID-19 era. *Int Wound J.* 2020;17(6): 1863–1870. doi: 10.1111/iwj.13476
36. Casana R, Malloggi C, Otero A Jr, et al. Is diabetes a marker of higher risk after carotid revascularization? Experience from a single centre. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15(4): 314–321. doi: 10.1177/1479164118769530
37. Texakalidis P, Tzoumas A, Giannopoulos S, et al. Risk Factors for Restenosis After Carotid Revascularization: A Meta-Analysis of Hazard Ratios. *World Neurosurg.* 2019;125:414–424. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.065
38. Xu X, Feng Y, Bai X, et al. Risk factors for silent new ischemic cerebral lesions following carotid artery stenting. *Neuroradiology.* 2020;62(9): 1177–1184. doi: 10.1007/s00234-020-02447-3
39. Deo S, Sundaram V, Sheikh MA, et al. Pre-operative glycaemic control and long-term survival in diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021 May 10:ezab180. doi: 10.1093/ejcts/ezab180. Online ahead of print.
40. Lee HF, Chen SW, Liu JR, et al. Major adverse cardiovascular and limb events in patients with diabetes and concomitant peripheral artery disease treated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitor versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1): 160. doi: 10.1186/s12933-020-01118-0
41. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139(17): 2022–2031. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868
42. Farkouh ME, Godoy LC, Brooks MM, et al. Influence of LDL-Cholesterol Lowering on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus Undergoing Coronary Revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(19): 2197–2207. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.536
43. Toth PP, Hull M, Granowitz C, Philip S. Real-world analyses of patients with elevated atherosclerotic cardiovascular disease risk from the Optum Research Database. *Future Cardiol.* 2021;17(4): 743–755. doi: 10.2217/fca-2020-0123
44. Peterson BE, Bhatt DL, Steg PG, et al.; REDUCE-IT Investigators. Reduction in Revascularization With Icosapent Ethyl: Insights From REDUCE-IT Revascularization Analyses. *Circulation.* 2021;143(1): 33–44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050276
45. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. COMPASS Investigators. *N Engl J Med.* 2017;377(14): 1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118