

СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПРИ СУПРОВІДНОМУ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ: ВІД ТЕОРЕТИЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ДО ПРАКТИЧНОГО ВТІЛЕННЯ

І.А. Зупанець, О.В. Герасименко, Д.С. Стрельнікова

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації (зав. - проф. І.А. Зупанець)

Реферат

Мета. Дослідити відповідність лікарських призначень пацієнтам із ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом до сучасних стандартів лікування.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний аналіз 60 історій хвороб пацієнтів із ішемічною хворобою серця (23 з них у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу) на базі терапевтичного стаціонару м. Харкова.

Результати й обговорення. Ми виявили, що антиагрегантну терапію призначено 60,87% хворим на ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом та 70,26% пацієнтам із ішемічною хворобою серця без цукрового діабету. Як гіполіпідемічну терапію використано статини: у досліджуваній групі - у 4,35%, у контрольній - у 2,7% хворих. Як антиангінальну терапію призначали нітрати 13,04% та 8,1%, β-блокатори - 47,83% та 81,08%, антагоністи кальцію - 17,39% та 5,4% пацієнтам, відповідно. Антагоністи кальцію та β-блокатори мали також інші показання у цих хворих, такі як артеріальна гіпертензія для перших та артеріальна гіпертензія із хронічною серцевою недостатністю для останніх. Отримували триметазидин у кожній групі 22% хворих. Для лікування хронічної серцевої недостатності також призначали інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту 30,43% хворим досліджуваної групи та 70,27% пацієнтам контрольної групи, блокатори рецепторів до ангіотензину II - 65,22% та 18,92%, діуретики - 47,83% та 24,32%, серцеві глікозиди - 8,7% та 8,11% пацієнтам, відповідно. Серед антагоністів альдостеронових рецепторів призначали тільки спіронолактон 5,4% пацієнтам контрольної групи. Івабрадин, омега-3-поліненасичені жирні кислоти, комбінація гідралазину та нітратів не призначали.

Висновки. Практичні призначення лікарів, загалом, враховують наявність цукрового діабету 2 типу у пацієнтів із ішемічною хворобою серця. Однак, антиагрегантна терапія призначається тільки частині хворих, кому вона показана, а гіполіпідемічна - вкрай рідко. Консультування клінічного провізора допоможе втілити в практику теоретичні рекомендації щодо лікування хворих на ішемічну хворобу серця при супровідному цукровому діабеті 2 типу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, стандарти терапії, практичні призначення лікарів

Abstract

CURRENT STRATEGIES FOR THE TREATMENT OF CORONARY ARTERY DISEASE WITH CONCOMITANT DIABETES MELLITUS TYPE 2:

FROM THEORETICAL RECOMMENDATIONS TO PRACTICAL IMPLEMENTATION

I.A. ZUPANETS, O.V. GERASYMENKO,

D.S. STRELNIKOVA

National University of Pharmacy, Kharkiv

Aim. To investigate if medical prescriptions for patients with coronary artery disease and diabetes mellitus are in accordance with the modern guidelines of treatment.

Material and Methods. A retrospective analysis of case histories of 60 patients with CAD (23 of them with concomitant diabetes mellitus type 2) was conducted at the therapeutic hospital in Kharkiv.

Results and Discussion. We have found that antiplatelet therapy was prescribed to 60.87% of patients with coronary artery disease and diabetes mellitus, and to 70.26% of patients with coronary artery disease without diabetes mellitus. Statins were used as lipid-lowering therapy: in the study group they were prescribed in 4.35% of patients; in the control group - in 2.7% of patients. As antianginal therapy there were prescribed nitrates in 13.04% and in 8.1%; β-blockers - in 47.83% and in 81.08%; calcium channel blockers - in 17.39% and in 5.4% of patients, respectively. Calcium channel blockers and β-blockers also had other indications in these patients, such as arterial hypertension for the former and hypertension with chronic heart failure for the latter. Trimetazidine was received by 22% of patients in each group. For treatment of chronic heart failure, angiotensin-converting enzyme inhibitors were prescribed in 30.43% of patients of the study group and in 70.27% of patients in the control group; angiotensin II receptor blockers - in 65.22% and in 18.92%; diuretics - in 47.83% and in 24.32%; cardiac glycosides - in 8.7% and in 8.11% of patients, respectively. Among the aldosterone receptor antagonists, only spironolactone was prescribed for 5.4% of patients in the control group. Ivabradine, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and a combination of hydralazine with nitrate were not administered in any case.

Conclusions. Generally, practicing physicians take into account the presence of diabetes mellitus type 2 in patients with coronary artery disease. However, antiplatelet therapy is prescribed only for a portion of patients for whom it is indicated; prescription of lipid-lowering drugs is extremely rare. Consultation of a clinical pharmacist can help to implement theoretical guidelines into practical prescriptions during the treatment of patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type 2.

Key words: coronary artery disease, diabetes mellitus, standards of therapy, practical prescriptions of physicians

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є одним із найбільш розповсюджених і підступних захворювань сьогодення. Смертність від ІХС займає перше місце, як у структурі неінфекційної, так і загальної смертності [1, 2]. Кожен другий чоловік та кожна третя жінка середнього віку мають клінічні прояви ІХС [3]. Витрати на лікування у 2010 році у США становили 177,13 млн. доларів за рік [4]. Якщо хворий на ІХС має супровідний цукровий діабет (ЦД) 2 типу, це погіршує прогноз та ускладнює лікування. За даними Anselmino M. та співав. [5], майже 2/3 хворих на ІХС мають порушення метаболізму глюкози, з яких 1/3 - це хворі на ЦД, а ще 1/3 складають пацієнти із порушенням тесту толерантності до глюкози, тобто латентною формою ЦД. При ЦД відбуваються зміни, як вуглеводного, так і ліпідного обміну, що сприяє наростанню атеросклерозу. Виникають порушення мікроциркуляції, підвищується в'язкість та згортання крові. На підставі цих даних Американська асоціація серця долучає діабет до серцево-судинних захворювань [6]. ІХС у хворих на ЦД трапляється у 2-4 рази частіше, ніж у людей того ж віку без діабету, та обумовлює 68% смертей серед пацієнтів з ЦД у віці понад 65 років [7]. Тому, лікування хворих на ІХС із супровідним ЦД потребує особливого підходу. При призначенні лікарських засобів потрібно мінімізувати небажаний вплив препаратів, що застосовуються для лікування ІХС на перебіг ЦД. Також необхідно проводити лікування із чітким контролем рівня глюкози у крові та гліколізованого гемоглобіну [8]. Із іншого боку потрібно враховувати особливості цукрознижувальної терапії у хворих на ІХС.

Мета: проаналізувати доцільність лікарських призначень хворим на ІХС із супровідним ЦД 2 типу та їх відповідність до національних та міжнародних стандартів лікування.

Матеріал і методи

Як матеріал дослідження використано анамнез історії хвороб (ІХ) пацієнтів, які мали у діагнозі ІХС та ЦД 2 типу. Усього проаналізовано 60 ІХ, серед яких ми виділили 2-і групи. У групу №1 (досліджувану) залучено 23 пацієнти із ІХС у поєднанні із ЦД 2 типу, група №2 (контрольна) становила 37-м пацієнтів, які мали тільки ІХС. Із дослідження виключили пацієнти, які мали ЦД

1 типу, вагітність.

У групі №1 було 10 (43,48%) чоловіків та 13 (56,52%) жінок. Середній вік хворих групи №1 був $65,72 \pm 10,74$ років. У групі №2 було 15 (40,54%) чоловіків та 22 (59,46%) жінки. Середній вік пацієнтів - $66,46 \pm 8,56$ років. Тобто, обидві групи були ідентичними за віком та статтю. Середня кількість ліжко-днів пацієнтів групи №1 була більша ніж контрольної групи та становила $12,1 \pm 0,25$ днів у порівнянні із групою №2 - $10,7 \pm 0,70$ днів. Для аналізу листків-призначень пацієнтів усі лікарські засоби поділили на фармакотерапевтичні групи. Після цього призначену терапію проаналізовано щодо відповідності до загальноновизнаних стандартів лікування (Українським протоколам надання медичної допомоги хворим [9], рекомендаціям Американській асоціації серця [10], Американської діабетичної асоціації [6] та Європейського кардіологічного товариства [11]) та були враховані можливі взаємодії препаратів.

Для статистичного опрацювання результатів дослідження використано програму Statistica, versio 6. Враховували абсолютну та відносну частоту лікарських призначень препаратів, що входять до стандартів лікування ІХС; порівняння груп за віком та статтю проведено за допомогою непараметричного аналізу.

Результати й обговорення

Усього хворим обох груп призначили 166 різних препаратів (за торговими найменуваннями) і 124 лікарських засоби за непатентованими міжнародними назвами. Також призначали комбіновані рослинні засоби, їх частка становила 0,4% від загальної кількості препаратів. У середньому в досліджуваній групі пацієнти отримували $10,10 \pm 3,22$ лікарських засобів, в контрольній групі - $11,06 \pm 1,89$. Спостерігалася тенденція лікарів до призначення ін'єкційних лікарських засобів та інфузійних розчинів, аніж таблетованих препаратів. У групі №1 частка призначень лікарських засобів для парентерального введення становила 53,46% від загальної кількості, а у групі №2, відповідно, 51,2%.

Для лікування атеросклерозу (як етіологічного чинника ІХС) у хворих застосовували антиагрегантна терапію та призначали статини. У результаті проведеного дослідження встановлено, що із 23-х хворих на ІХС та ЦД антиагре-

гантну терапію отримували 14 пацієнтів, що становило 60,87% (табл.). Один пацієнт (4,35%) не отримував терапію через хронічний атрофічний гастрит. Іншим 34,75% хворим антиагрегантну терапію не призначили без явних на це причин. У контрольній групі із 37-ми хворих антиагрегантну терапію призначили 26 (70,26%) пацієнтам, а 11 (29,73%) пацієнтів терапію не отримали (табл.). У результаті проведеного аналізу ІХ встановлено, що у 2 (5,4%) хворих були протипокази до застосування антиагрегантних препаратів (виразкова хвороба 12-палої кишки). Інші 9 (24,32%) хворих не отримували антиагреганти без протипоказань. За стандартами лікування ІХС Європейського товариства кардіологів, Американської асоціації серця та Асоціації кардіологів України всі хворі на ІХС повинні отримувати ацетилсаліцилову кислоту, якщо не має протипоказань. При несприйнятті ацетилсаліцилової кислоти, її слід замінити на клопідогрель [9, 10, 11]. За результатами нашого дослідження встановлено, що майже 35% хворих у досліджуваній і 25% хворих в контрольній групах взагалі не отримували антиагрегантну терапію, незважаючи на стандарти лікування ІХС та ЦД 2-го типу.

Як гіполіпідемічну терапію у всіх ІХ пацієн-

там призначали тільки аторвастатин дозою 20 мг. У досліджуваній групі його призначили 4,35% хворим, а в контрольній - 2,7% хворим (табл.). Інші статини (розувастатин, симвастатин, ін.) та гіполіпідемічні засоби інших груп не призначали. Згідно із загальноновизнаними стандартами терапії гіполіпідемічні засоби повинні призначатися усім пацієнтам із ІХС. Однак, із приводу призначення статинів хворим на ЦД існує дискусійна точка зору. У одних джерелах літератури зазначається, що статини повинні призначатися усім хворим на ЦД із підвищеним ризиком кардіоваскулярних захворювань незалежно від рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності [12, 13]. У інших джерелах літератури зазначається, що терапія аторвастатином сприяє вірогідному зростанню концентрації інсуліну натщесерце та глікозильованого гемоглобіну разом з інсулінорезистентністю, збільшує рівень глікемії у пацієнтів із гіперхолестеринемією [14].

У дослідженні OCTOCARDIO, проведеному на базі 32 лікарень Франції встановлено, що аспірин на практиці призначається 66% хворим на ІХС, клопідогрель - 35%, а статини - 56% пацієнтів із ІХС похилого віку [15], що більше відповідає стандартам лікування, аніж отримані у нашому дослідженні результати.

Таблиця

Частота лікарських призначень різних фармакологічних груп та препаратів як основної терапії ІХС

	Хворі на ІХС та ЦД 2 типу, пацієнтів (%)	Хворі на ІХС без ЦД, пацієнтів (%)
Антиагрегантна терапія -АСК -клопідогрель	14 (60,87%)	26 (70,26%)
Гіполіпідемічна терапія -статини -аторвастатин	1 (4,35%)	1 (2,7%)
Антиангінальна терапія -нітрати -антагоністи кальцію - ?-блокатори (також застосовувались для лікування ХСН) -селективні -неселективні -триметазидин	3 (13,04%) 4 (17,39%) 11 (47,83%) 9 (39,13%) 2 (8,69%) 5 (21,74%)	3 (8,11%) 2 (5,40%) 30 (81,08%) 30 (81,08%) 0 (0%) 8 (21,62%)
Всього хворих із стенокардією І-ІІІ ФК	15 (65,22%)	24 (64,86%)
Лікування ХСН - ІАПФ -БРА -антагоністи альдостеронових рецепторів(спіронолактон) -діуретики -гідрохлоргіазид -фуросемід Серцеві глікозиди	7 (30,43%) 15 (65,22%) 0 (0%) 11 (47,83%) 10 (43,48%) 2 (8,70%) 2 (8,70%)	26 (70,27%) 7 (18,92%) 2 (5,4%) 9 (24,32%) 9 (24,32%) 1 (2,70%) 3 (8,11%)
Всього хворих із ХСН	23 (100%)	34 (91,89%)
Всього хворих із ІХС	23 (100%)	37 (100%)

Антиангінальна терапія була необхідна 15 (65,22%) пацієнтам досліджуваної і 24 (64,86%) хворим контрольної групи, тому що у них спостерігали стабільну стенокардію I-III ФК (табл.). Серед нітратів пролонгованої дії призначали тільки ізосорбїду динітрат. Його отримували 3 (13,04%) пацієнти групи №1 і 3 (8,11%) хворих групи №2. Антагоністи кальцію отримували 4 (17,39%) хворих досліджуваної групи і 2 (5,40%) пацієнти контрольної групи (табл.). Виявлено, що хворі, які отримували препарати цієї фармакологічної групи, окрім стенокардії мали АГ. Асоціація кардіологів України та Європейське товариство кардіологів рекомендує антагоністи кальцію, що знижують ЧСС для використання, як альтернативні, за умови протипоказань чи непереносимості β -адреноблокаторів, у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, але без ХСН [9, 11]. Також, як антиангінальну терапію призначали β -блокатори. Проаналізувавши листки-призначень хворих ми виявили, що цю групу препаратів використовували також для лікування ХСН і АГ. У досліджуваній групі пацієнтів призначали селективні і неселективні β -блокатори. Селективні отримували 9 (39,13%) хворих, а неселективні - 2 (8,69%) пацієнти. У контрольній групі β -блокатори отримували 30 (81,08%) хворих. Цій групі призначали тільки селективні β -блокатори (табл.). Антиангінальну терапію (нітрати, антагоністи кальцію та β -блокатори) не призначили 2 (8,69%) хворим досліджуваної групи з діагнозом стенокардії. Однак, у цих ІХ ми натрапили на призначення триметазидину. Пацієнтам із ІХС у поєднанні із ЦД 2 типу показане застосування метаболічних засобів [11]. Лікування триметазидином показало значне зменшення частоти ангінальних приступів у пацієнтів зі стабільною стенокардією [16]. Частка призначень триметазидину у досліджуваній та контрольній групах становила майже 22% у кожній групі (табл.).

У результаті проведеного аналізу ми виявили, що у досліджуваній групі 100% хворих мали хронічну серцеву недостатність (ХСН), а у контрольній - 91,89%. Основна терапія цих пацієнтів згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2012 року має містити: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і β -блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних/альдостеронових рецепторів, лікуван-

ня в окремих групах пацієнтів (наприклад, гідралазин та ізосорбїду динітрат у афроамериканців в якості терапії вибору), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), івабрадин, дігосин та інші дигіталісні глікозиди, комбінації гідралазину і ізосорбїду динітрату, омега-3 поліненасичені жирні кислоти [17].

У нашому дослідженні найпоширенішою групою для лікування ХСН були ІАПФ та їх комбінації із іншими лікарськими речовинами. У групі пацієнтів із ІХС та ЦД вони призначалися 30,43%, а в контрольній 70,27% хворим (табл.). На сьогодні встановлений тісний зв'язок між ренін-ангіотензиною системою та інсулінорезистентністю [18]. ІАПФ підвищують чутливість клітин до інсуліну та покращують засвоєння глюкози, що може викликати гіпоглікемію, і потребує зниження дози цукрознижуючих засобів. Окрім того, спостерігається позитивний вплив препаратів цієї групи на ліпідний обмін при ЦД 2-го типу у поєднанні з АГ.

Ми виявили прихильність лікарів до використання БРА. Препарати цієї групи були призначені 65,22% пацієнтам досліджуваної та 18,92% пацієнтам контрольної групи (табл.). Таким чином, лікарі удвічі частіше призначають пацієнтам із ЦД БРА, аніж ІАПФ для лікування ХСН. Однак, відомо, що саме ІАПФ знижують смертність у цій клінічній групі, чого не встановлено для БРА [19].

Окрім позитивних висновків щодо призначення ІАПФ та БРА для лікування ХСН у зазначеній клінічній групі, слід зауважити, що значна їх кількість була у складі комбінованих препаратів із гідрохлортіазидом. Серед пацієнтів групи № 1 гідрохлортіазид був призначений у 10 (43,48%) випадках, серед групи № 2 - у 9 (24,32%) (як окремий препарат гідрохлортіазид не використовували). Цей тіазидний діуретик небажано призначати хворим на ЦД, через його негативні метаболічні властивості. Він може призводити до зниження чутливості клітин до інсуліну, підвищення рівня глюкози, а також холестерину і тригліцеридів. Хворим, які мають ЦД і ХСН доцільніше призначати тіазидоподібні діуретичні засоби [17]. Проаналізувавши листки-призначень ми виявили, що тіазидоподібні діуретики у досліджуваній групі не призначали взагалі. Серед інших діуретичних засобів ми натрапили на при-

значення фуросеміду у 2 (8,7%) пацієнтів досліджуваної та 1 (2,7%) хворого контрольної групи.

Серед антагоністів альдостеронових рецепторів призначали тільки спіронолактон 5,4% пацієнтам контрольної групи (табл.).

Незначній кількості пацієнтів призначали серцеві глікозиди. У групі №1 їх отримували 8,7% хворих, а у групі № 2 - 8,11% хворих (табл.).

Такі новітні препарати, як івабрадин, омега-3-поліненасичені жирні кислоти, комбінація гідралазину та нитратів, що внесені до рекомендацій 2012 р. для лікування ХСН [17] ми не знайшли у жодній ІХ в обох досліджуваних груп.

Як додаткову терапію пацієнтам обох груп призначали метаболічні препарати, ангіопротектори, вітаміни та седативну терапію. Саме призначення додаткової терапії значно збільшило кількість призначень у кожній ІХ.

Сучасні лікарі знають про існування схем терапії ІХС, однак використовують на практиці теоретичні рекомендації тільки половина лікарів [20]. У нашому дослідженні також встановлено, що існують певні невідповідності у практичних призначеннях пацієнтам із ІХС та ЦД щодо міжнародних та національних рекомендацій.

Висновки

1. Лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів із супровідним цукровим діабетом потребує особливого підходу із урахуванням метаболічних властивостей препаратів та їх впливу на прогноз захворювання, із іншого боку призначена гіпоглікемічна терапія таким хворим повинна покращувати стан перебігу основного захворювання.
2. На основі проведеного аналізу ми виявили, що в умовах практичної медицини вибір препарату хворим лікарі проводять зважаючи на наявність у хворого супровідного цукрового діабету, окрім поодиноких випадків призначення не селективних β-блокаторів та гідрохлортіазиду в складі комплексних препаратів із інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину II.
3. Антиагрегантну терапію не призначали майже 1/3 хворим на ішемічну хворобу серця, як із супровідним цукровим діабетом так і без нього.
4. Прихильність лікарів до призначення гіполіпемічної терапії, як у пацієнтів із супровідним цукровим діабетом так і без нього, виявилася ду-

же низькою (3-5% від загальної кількості хворих), що не відповідає загальнонаціональним стандартам терапії ішемічної хвороби серця та міжнародним рекомендаціям.

5. У результаті дослідження ми встановили тенденцію до прихильності призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту у хворих на ішемічну хворобу серця, однак при наявності цукрового діабету кількість призначень зменшувалася, незважаючи на позитивні метаболічні властивості цієї групи, нефропротекторну активність та доведений вплив на зниження смертності.

6. Лікарі практичної медицини приділяють велику увагу призначенню додаткової терапії хворим на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет, такої як антигіпоксанта, метаболічна, ангіотангінпропротекторна, особливо у вигляді ін'єкційних розчинів. Така прихильність збільшує кількість призначень одному хворому і призводить до поліпрагмазії.

7. Консультування лікарів клінічним провізором може допомогти втілити новітні теоретичні рекомендації щодо лікування хворих на ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом у практичні призначення.

Література

1. European Cardiovascular Disease Statistics: 2012 Edition / Ed. by Logstrup S., O'Kelly S. / European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis 2012: 125 p.
2. Kochanek KD, Xu JQ, Murphy SL, Miniño AM, Kung HC. Deaths: final data for 2009. // National vital statistics reports: From the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System 2011; 60 (3): 1-116.
3. Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Beiser A., Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. // Lancet 1999; 353(9147): 89.
4. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. // J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 60: e44-e164.
5. Anselmino M., Wallander M., Norhammar A., et al. Implications of abnormal glucose metabolism in patients with coronary artery disease. // Diabetes Vasc. Dis. Res. 2008; 5: 285-290.
6. Cefalu W.T., Bakris G., Blonde L., et al. Standards of Medical

- Care in Diabetes-2015. // *Diabetes Care* 2015; 38 (1): S1-S94.
7. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. // Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention 2011: 12 p.
 8. Skyler J.S., Bergenstal R., Bonow R.O., et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trial: a position Statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 298-304.
 9. Excerpt from the order of Ministry of the Healthcare of Ukraine 23/11/2011 N 816 "Unified clinical protocols of medical care. Coronary heart disease: stable angina pectoris" // Apteka on-line. Retrieved from <http://www.apteka.ua/article/262218>
 10. Fihn S.D., Blankenship J.C., Alexander K.P., et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64(18): 1929-1949.
 11. 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; 34: 2949-3003.
 12. Eldor. R., Raz I. American Diabetes Association Indications for Statins in Diabetes: Is there evidence? // *Diabetes Care* 2009; 32 (2): S384-S391.
 13. Tressler M. C., Greer N., Rector T. S., et al. Factors Associated With Treatment Success in Veterans With Diabetes and Hyperlipidemia: A Retrospective Study. // *The Diabetes Educator* 2013; 39: 664-670.
 14. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H., et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (12): 1209-1216.
 15. Moubarak G., Ernande L., Godin M., et al. Impact of comorbidity on medication use in elderly patients with cardiovascular diseases: the OCTOCARDIO study. // *Eur. J. of Prevent. Cardiol.* 2013; 20: 524-530.
 16. Padiyal L.R. Clinical benefits of trimetazidine in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. // *Heart Metab.* 2009; 45: 26-29.
 17. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. // *Eur. Heart. J.* 2012; 33: 1787-1847.
 18. Zhou M.-S., Schulman I.H., Zeng Q. Link between the renin-angiotensin system and insulin resistance: Implications for cardiovascular disease. // *Vasc. Med.* 2012; 17 (5): 330-341.
 19. Cheng J., Zhang W., Zhang X., et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular death, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. // *JAMA Intern. Med.* 2014; 174 (5): 773-785.
 20. Reinera Z, Sonickib Z, Tedeschi-Reiner E. Physicians' perception, knowledge, and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. // *Atherosclerosis* 2010; 213: 598-603.