

Зотова И. В.<sup>1</sup>, Черкасов А. О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>2</sup> АО Байер, Москва, Россия

## Влияние анти тромботической терапии на факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Акцент на гиперкоагуляцию

Наличие сахарного диабета (СД) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) представляет собой серьезный фактор, значительно ухудшающий прогноз жизни и увеличивающий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а также вероятность летального исхода. Остаточный риск развития ССО у таких пациентов во многом определяется высоким тромботическим статусом, который связан с гиперкоагуляцией, характерной для СД. Гиперкоагуляция вызывает активацию как тромбоцитарного, так и коагуляционного путей тромбообразования, что приводит к повышенной предрасположенности к образованию тромбов. В этом контексте сочетанный прием антикоагулянта ривароксабана (Ксарелто®) в дозе 2,5 мг и ацетилсалициловой кислоты (АСК) может существенно снизить этот риск, воздействуя на оба механизма тромбообразования и тем самым улучшая прогноз для пациентов. Ривароксабан 2,5 мг в сочетании с АСК представляет собой единственную доступную стратегию для усиления анти тромботической терапии у пациентов со стабильной ИБС и СД, которые не имели ишемических осложнений в анамнезе. Важно отметить, что такая терапия должна быть инициирована как можно раньше, чтобы предотвратить клинически значимые ССО и улучшить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова** Ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет; атеросклероз; гиперкоагуляция; анти тромботическая терапия; ривароксабан; ацетилсалициловая кислота; рандомизированные клинические исследования; клиническая практика; резидуальный риск

**Для цитирования** Zotova I.V., Cherkasov A.O. The Influence of Antithrombotic Therapy on the Risk Factors for Cardiovascular Complications in Patients With Coronary Artery Disease And Diabetes Mellitus. Emphasis on Hypercoagulation. *Kardiologiya*. 2024;64(12):86–95. [Russian: Зотова И.В., Черкасов А.О. Влияние анти тромботической терапии на факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Акцент на гиперкоагуляцию. *Кардиология*. 2024;64(12):86–95].

**Автор для переписки** Черкасов Алексей Олегович. E-mail: alexey.cherkasov@bayer.com

### Введение

#### Эпидемиология

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является одним из самых распространенных и обременительных с финансовой точки зрения хронических заболеваний, влияющих на образ жизни пациентов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за ноябрь 2017 г., заболеваемость СД увеличилась со 108 млн в 1989 г. до 422 млн в 2014 г. [1]. При этом самая высокая заболеваемость отмечается в регионах, где преобладают экономически развитые и развивающиеся страны, что связано с ростом числа людей, начинающих жить в больших городах по западному образцу (снижение ежедневной физической активности, сидячий образ жизни, изменение режима питания, качества потребляемой пищи – как следствие, избыточная масса тела, ожирение и т. п.) [2, 3]. Согласно статистическим данным Международной федерации диабета (IDF), предполагается, что к 2040 г. число пациентов с СД 2-го типа увеличится еще значительно и составит 642 млн в возрасте от 20 до 79 лет, что составит более 6% от всей численности населения планеты [1].

СД 2-го типа ассоциирован с высокой частотой развития и прогрессирования атеросклероза. В крупном проспективном когортном исследовании среди лиц с СД 2-го типа старше 30 лет почти у каждого пятого (18%) было диагностировано сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) в течение 5,5 года наблюдения [4].

#### Обзор научной литературы по влиянию СД 2-го типа на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов

Согласно результатам метаанализа 102 проспективных наблюдательных исследований с участием 698 782 пациентов, СД 2-го типа увеличивает относительный риск (ОР) развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2 раза, риск развития ишемического инсульта в 2,27 раза, сердечно-сосудистой смерти в 2,31 раза, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 82%, других смертельных сосудистых исходов – на 73% [5].

В систематическом обзоре 57 статей за период с 2007 по 2017 г., в который были включены более 4,5 млн пациентов с СД 2-го типа, ССЗ страдали 31,2% пациен-

тов (53 исследования; n=4 289 140); у 29,1% был зарегистрирован атеросклероз (4 исследования; n=1153); у 21,2% диагностирована ИБС (42 статьи; n=3 383 200); у 14,6% – стенокардия (4 статьи; n=354 743); у 10% – ИМ (13 статей; n=3 518 833) [6].

Атеросклеротические поражения сосудов при СД 2-го типа зачастую выявляются на более поздних стадиях, ввиду того что они часто протекают без болевого синдрома. Результаты наблюдательного исследования демонстрируют, что среди больных с СД 2-го типа в возрасте 30 лет и старше, не имевших диагноза ИБС, приблизительно у 75% был выявлен распространенный коронарный атеросклероз с высокой степенью стенозирования, у 50% – мультифокальное атеросклеротическое поражение артерий [7]. Таким образом, у больных СД 2-го типа атеротромботические осложнения распространены более широко, а также развиваются быстрее и раньше, чем у пациентов без СД.

Сочетание ИБС и СД 2-го типа очень часто встречается в клинической практике. По данным ряда наблюдательных исследований, нарушения углеводного обмена могут быть выявлены у 70–75% пациентов с диагнозом ИБС: у 30% больных был ранее установлен диагноз СД 2-го типа, у 25% верифицировали нарушение толерантности к глюкозе, у 10–20% определили ранее не диагностированный СД 2-го типа [8, 9]. Таким образом, СД 2-го типа и ИБС являются грозными взаимодополняющими осложнениями, значительно увеличивающими риск развития сердечно-сосудистых катастроф.

Стандартно применяемой терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК), липидснижающей и антигипертензивной терапии недостаточно, чтобы обеспечить благоприятный прогноз у таких больных. Так, у каждого 10-го пациента с ИБС, несмотря на прием «базовой» терапии, в течение 4 лет может развиваться ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть [10]. Больные ИБС в сочетании с СД 2-го типа нуждаются в более активном подходе к назначению базовой терапии, прежде всего антитромботических препаратов.

### **Патогенетические пути риска развития тромботических осложнений и смерти у пациентов со стабильной ИБС и СД**

Имеется большое количество опубликованных работ, которые подтверждают, что высокий риск развития атеротромботических осложнений при СД обусловлен развитием протромботического статуса – при СД страдают практически все звенья гемостаза [11]. У больных СД 2-го типа выявлены множественные нарушения тромботического звена гемостаза (повышение активации тромбоцитов, усиление их адгезии и агрегации), увеличение концентрации ряда факторов свертывания крови, снижения уровней и активности естественных антикоагулянтов плазмы, угнетение фибринолиза. Данные «протромбо-

тические» изменения в системе гемостаза являются следствием хронического воспаления, развития дисфункции эндотелия и оксидативного стресса, а также нарушения межклеточных коопераций, характерных для СД [12–14].

### **Нарушения тромботического звена гемостаза у больных СД 2-го типа**

В ряде исследований, проведенных за последние десятилетия, показано появление морфологических и структурно-функциональных изменений тромбоцитов при СД. Обнаружено увеличение их среднего объема, повышение чувствительности к агрегирующим агентам, усиление адгезивных свойств и способности к спонтанной агрегации. Все эти факторы приводят к тому, что у больных СД часто выявляется резистентность к антиагрегантам [15].

Увеличение активности тромбоцитов при СД 2-го типа связано с множеством факторов, таких как гипергликемия и инсулинорезистентность, нарушения липидного обмена, дисфункция эндотелия и оксидативный стресс. Хроническая гипергликемия оказывает непосредственное влияние на мегакариопоэз, приводя к появлению в кровотоке юных крупных высокоактивных тромбоцитов [16]. Повышение внутриклеточной концентрации глюкозы в тромбоцитах при хронической гипергликемии сопровождается снижением уровня оксида азота и увеличением числа супероксид-радикалов и пероксинитрита, что в сочетании с инсулинорезистентностью оказывает ингибирующее действие на простагландин и повышает образование тромбоксана [15–18]. Еще одним потенциальным механизмом влияния гипергликемии на активацию тромбоцитов является неферментативное гликозилирование белков на мембране тромбоцита, которое приводит к изменению экспрессии рецепторов гликопротеинов Ib, IIb/IIIa, P-селектина и изменяет вязкость мембраны тромбоцита [16].

Определенную роль в активации тромботического звена гемостаза играют атерогенные нарушения липидного обмена, характерные для больных СД. В работах прошлых лет было показано значительное влияние плазменного уровня холестерина на активацию и агрегацию тромбоцитов [19], как непосредственно через накопление холестерина в мембране тромбоцитов, приводящее к структурным изменениям, так и опосредованно, через активацию различных сигнальных путей [20–22].

Снижение чувствительности висцеральной жировой ткани к антилипидитическому действию инсулина у больных с СД приводит к усилению липолиза и повышению поступления свободных жирных кислот в портальный кровоток, что при наличии гиперинсулинемии повышает синтез печенью триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности. В ряде работ продемонстрирована независимая ассоциация повышения уровня триглицеридов с гиперактивацией тромбоцитов [23, 24]. Обсуждается

также роль повышения уровня гликированных липопротеидов низкой плотности (ЛНП), характерного для больных СД 2-го типа. Гликированные ЛНП способствуют активации тромбоцитов посредством превращения тромбоцитарной мембраны в каталитическую поверхность для активации протромбиназного комплекса [15].

### **Нарушения плазменного звена гемостаза у больных СД 2-го типа**

Гиперфункция тромбоцитов – не единственная причина развития тромботических осложнений у больных СД; для них характерны множественные нарушения плазменного звена гемостаза, такие как повышение уровня факторов свертывания (фактора VII, фибриногена и тромбина), тканевого фактора, дефицит протеина С и тромбомодулина, а также усиление синтеза ингибиторов фибринолиза [25].

Фактор VII является одним из важных прогностических факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В популяционном исследовании ARIC показано, что у больных СД 2-го типа концентрация активированного VII фактора в среднем на 6% выше, чем у больных без СД [26].

Кроме того, согласно данным крупнейшего популяционного исследования у пациентов с атеросклерозом – Фрамингемского, существует прямая корреляция между повышенными уровнями глюкозы в крови натощак и VII фактора свертывания крови у мужчин и женщин [27].

Увеличение уровня фибриногена плазмы обнаружено в целом ряде исследований, посвященных состоянию гемостаза у пациентов с СД 2-го типа. Было выявлено значительное увеличение уровня фибриногена в плазме у пациентов с СД по сравнению с таковым в контрольной группе [28, 29]. Стоит отметить, что повышенная концентрация фибрина сохранялась вне зависимости от того, насколько хорошо осуществлялся гликемический контроль. При этом имелась корреляция с продолжительностью заболевания и содержанием гликированного гемоглобина [30].

В исследовании ARIC, которое проходило в течение 6 лет, было убедительно продемонстрировано, что повышение риска развития ССО связано с повышением уровня фибриногена [26].

Одновременно с активацией плазменных факторов свертывания у больных с СД 2-го типа выявлено снижение активности естественных антикоагулянтов плазмы – обнаружено снижение активности протеинов С и S [28, 31, 32].

Информация о состоянии фибринолитической системы при СД довольно противоречива. В некоторых исследованиях активность фибринолиза при СД описана как повышенная или неизменная, в то время как большинство исследований указывают на снижение фибри-

нолитического потенциала. Вероятно, ингибирование фибринолиза обусловлено гликозилированием плазминогена, которое снижает его чувствительность к профибринолитическим ферментам и приводит к устойчивости к деградации. Другие возможные причины включают снижение экспрессии тканевого активатора плазминогена (ТАП) в связи с повышением уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1) [33, 34].

В ряде исследований показано, что причиной высокого уровня ИАП-1 являются инсулинорезистентность на фоне СД, а также нарушение толерантности к глюкозе даже у пациентов с нормальным уровнем глюкозы в крови, что приводит к развитию протромботического состояния и повышению риска развития ССО [35–37].

При этом как острая гипергликемия, так и гиперинсулинемия сами связаны с повышением уровня ИАП-1 и, соответственно, снижением активности ТАП в плазме, что позволяет предположить их важную роль в формировании гипофибринолиза при СД 2-го типа [38].

Снижение фибринолитической активности может приводить к более длительному контактированию стенок сосудов с микротромбами и митогенами, образующимися при формировании сгустка, что в последующем способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [39].

Для пациентов с клинически стабильной ИБС характерен повышенный тромбиновый потенциал плазмы крови, связанный с более высоким уровнем генерации тромбина. Эти патогенетические особенности не зависят от наличия ИМ в анамнезе и традиционных факторов риска развития ССО [40].

У пациентов с СД вклад коагуляционного звена гемостаза в развитие тромботических осложнений может быть еще более выраженным. Плазма крови пациентов с СД 2-го типа обладает дисбалансом между прокоагулянтными и антикоагулянтными свойствами, что приводит к гиперкоагуляции, которая может быть определена как более высокие пиковые концентрации тромбина. Такая гиперкоагуляция связана с увеличением количества циркулирующих микрочастиц, несущих эндогенные прокоагулянтные триггеры [41]. СД 2-го типа и усиленная выработка тромбина, а также образование более плотных фибриновых сгустков с пониженной способностью к лизису имеют четкую взаимосвязь. Более низкая проницаемость сгустка, более длительный лизис сгустка и более высокие максимальные уровни D-димера, высвобождающегося из сгустков, были особенно выражены у пациентов с давностью СД более 5 лет [42].

### **Роль воспаления в патогенезе тромбоза**

Оксидативный стресс, являющийся неотъемлемой частью метаболического синдрома, приводит к образованию пероксинитрита, мощного окислителя, который ней-

трализирует биологическую активность и антипролиферативные свойства оксида азота. Это подавляет функцию калиевых каналов, которые отвечают за расслабление сосудов, вызывая повреждение ДНК. Последующая активация фермента поли (АДФ-рибозной) полимеразы (PARP) снижает внутриклеточную концентрацию NAD<sup>+</sup> и замедляет гликолиз и выработку АДФ, что приводит к дисфункции эндотелия [43]. Еще одним компонентом окислительного стресса при СД является снижение активности механизмов антиоксидантной защиты. Гликозилирование и инактивация антиоксидантов, а также снижение активности супероксиддисмутазы и снижение доступности глутатиона являются важными факторами в развитии и прогрессировании дисфункции эндотелия [44].

Метаболические нарушения при СД связаны с воспалением. Гипергликемия уменьшает образование оксида азота, который не только подавляет реакцию расширения сосудов, но и снижает ингибирующее действие оксида азота на миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [14]. Для пациентов с СД 2-го типа характерно повышение содержания воспалительных агентов, таких как С-реактивный белок,  $\alpha$ -фактор некроза опухоли, интерлейкин-6 и ICAM-1, которые являются предикторами ССО. В последние годы в литературе обсуждается новый механизм, объясняющий многие аспекты изменений эндотелия при СД, обусловленных развитием митохондриальной дисфункции [14]. Согласно этой гипотезе, гипергликемия и резистентность к инсулину приводят к нарушению окисления свободных жирных кислот и увеличению выработки активных форм кислорода в ключевых точках жизненного цикла митохондрий, таких как биогеenez, слияние и аутофагоцитоз [44, 45].

Стоит также отметить, что несмотря на то что зачастую концентрация атерогенных липидов крови не различается у пациентов с СД и без него, нужно понимать, что у пациентов с СД происходит гликирование белковых структур на поверхности липопротеидов, что увеличивает их влияние на гиперкоагуляцию [46].

Таким образом, риск развития тромботических осложнений у пациентов с СД 2-го типа является высоким в связи с микро- и макрососудистыми осложнениями, а также метаболическими изменениями гемостаза, что приводит к гиперкоагуляции. Развитие протромботического статуса у больных СД 2-го типа требует особого подхода к антитромботической терапии (АТТ).

### **Современные методы антитромботической терапии для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с ИБС и СД**

Согласно международным и российским рекомендациям, СД 2-го типа является независимым ФР развития атеротромботических осложнений у пациентов с ИБС

[47, 48]. Европейские рекомендации отмечают возможность рассмотреть добавление второго антитромботического препарата к АСК для долгосрочной вторичной профилактики у пациентов с СД 2-го типа и ИБС, которые не подвержены высокому риску кровотечения, при наличии доказательств уровня IIaA [47]. Однако эффективность и безопасность различных антитромботических препаратов в комбинации с АСК в снижении риска смерти, ишемических осложнений и кровотечений могут значительно отличаться по сравнению с монотерапией АСК, особенно у пациентов с ИБС без СД 2-го типа [49]. Усиление антиагрегантной терапии давало неоднозначные результаты и не приводило к снижению риска смерти от всех причин [50–53]. Ингибирование обоих путей тромбообразования за счет сочетания антикоагулянта (варфарина) и антиагреганта (АСК) позволило снизить риск развития клинически наиболее значимых ССО по сравнению с применением антиагрегантов в исследовании WARIS-2, однако риск развития кровотечений оставался крайне высоким [54]. Попытки применить новые пероральные антикоагулянты – апиксабан и дабигатран в дополнение к терапии АСК у пациентов с ИБС и синусовым ритмом также оказались неудачными, что не позволило в дальнейшем использовать эту тактику лечения в клинической практике [55, 56].

Наиболее убедительные результаты, касающиеся эффективности и безопасности двухкомпонентной АТТ, продемонстрированы в ходе анализа в подгруппах рандомизированного клинического исследования (РКИ) COMPASS у пациентов со стабильной ИБС и синусовым ритмом [57].

У пациентов со стабильной ИБС комбинация ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки с АСК в дозе 100 мг/сут по сравнению с монотерапией АСК в дозе 100 мг/сут привела к снижению риска первичной конечной точки (сочетание клинически наиболее значимых ССО – смерть, ИМ или инсульт) на 26% (ОР 0,74; 95% доверительный интервал – ДИ 0,65–0,86;  $p < 0,0001$ ).

Несмотря на увеличение частоты больших кровотечений, определенных в соответствии с критериями Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH), при использовании двухкомпонентной АТТ, общая их частота оставалась низкой и не приводила к увеличению риска фатальных, внутричерепных кровотечений или кровотечений в критически важный орган по сравнению с монотерапией АСК. Риск совокупности общего числа тяжелых кровотечений (смертельных, внутричерепных или кровоизлияний в жизненно важные органы), а также клинически значимых ССО, таких как сердечно-сосудистая смерть, инсульт и ИМ, был снижен на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,90;  $p = 0,0003$ ).

**Центральная иллюстрация.** Пошаговый алгоритм назначения комбинированной терапии, включающей АСК в дозе 75–100 мг и ривароксабан (Ксарелто®) в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, пациентам с ИБС и синусовым ритмом в стабильном состоянии



ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ЛЖ – левый желудочек; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АСК – ацетилсалициловая кислота; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ВЧК – внутричерепное кровоизлияние; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ОАК – оральные антикоагулянты; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия.

\* – стенозы коронарных артерий > 50%; \*\* – АСК или клопидогрел или ДААТ на ограниченный период времени после перенесенного планового ЧКВ или ОКС, с полным списком противопоказаний можно ознакомиться в инструкции по применению/ОХАП (Барбараш О.А., Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. Клинические рекомендации 2024. «Стабильная ишемическая болезнь сердца» [https://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii\\_rko](https://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko))

Комбинация ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК 100 мг/сут имела высокий профиль эффективности и безопасности вне зависимости от того, перенес ли ранее пациент ИМ и какова давность события.

Это было справедливо также для пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ), в том числе у тех, кто перенес их менее 2 лет назад (р для взаимодействия 0,71) [57].

В ходе анализа в подгруппах РКИ COMPASS, проведенного специально для пациентов с СД 2-го типа и атеросклеротическими ССЗ (n=18278), было обнаружено, что двухкомпонентная терапия ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с АСК в дозе 100 мг/сут у пациентов с ишемическими событиями в анамнезе (ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт или транзиторная ишемическая атака – ТИА) снижала риск смерти, нефатального ИМ или инсульта на 26% [58].

Кроме того, применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с АСК в дозе 100 мг/сут у пациентов с СД 2-го типа и атеросклеротическими ССЗ

привело к снижению риска инсульта на 37% (ОР 0,63; 95% ДИ 0,43–0,90; p=0,01). Риск ампутаций по сосудистым причинам также был снижен на 50% (ОР 0,50; 95% ДИ 0,25–1,00; p=0,04, р для взаимодействия 0,84). Общая смертность была снижена на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,65–1,00; p=0,05; р для взаимодействия 0,82) [58].

### Алгоритм принятия решения при усилении антитромботической терапии

В 2024 г. опубликованы обновленные клинические рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению больных с хроническим коронарным синдромом [59]. В целом подход к назначению комбинированной АТТ принципиально не изменился – комбинированную терапию необходимо назначить пациентам с высоким риском развития атеротромботических осложнений в отсутствие высокого геморрагического риска. Основные изменения коснулись подходов к оценке этих рисков. В оценке ишемического риска убрали разделение на категории высокого и умеренного рисков, а также добавили новые критерии, связанные с особенностями

ми поражения коронарного русла и выполненных ранее ЧКВ. Ранее высокий риск требовал обязательного сочетания многососудистого поражения коронарного русла и дополнительных факторов. Согласно обновленному документу, для отнесения больного со стабильной ИБС к категории высокого риска достаточно наличия одного любого критерия – или клинического, или связанного с «неблагоприятной» коронарной анатомией или «проблемным» ЧКВ в анамнезе.

Для оценки геморрагического риска рекомендуется использовать хорошо известную шкалу PRESISE-DAPT (высокий риск  $\geq 25$  баллов) или критерии высокого риска кровотечения Академического исследовательского консорциума. Очень важно отметить, что шкала PRESISE-DAPT и критерии Академического исследовательского консорциума были разработаны для оценки риска развития кровотечений на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии. Клиническая польза от использования этих критериев для решения вопроса о назначении комбинированной терапии АСК с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в настоящее время не определена. Учитывая отсутствие хорошо валидированных шкал оценки геморрагического риска, для принятия решения о назначении комбинированной терапии целесообразно ориентироваться на критерии исключения из исследования COMPASS, противопоказания, указанные в общей характеристике лекарственного препарата, а также данные рекомендаций (табл. 1) [57, 60–63].

На основании актуальных российских [48] и европейских [47, 59] клинических рекомендаций нами разработан пошаговый алгоритм назначения комбинированной АТТ пациентам со стабильной ИБС (Центральная иллюстрация).

### **Шаг 1 – оценить наличие показаний к длительной терапии антикоагулянтами в лечебных дозах**

При наличии у пациентов фибрилляции предсердий, механических протезов клапанов сердца, венозных тромбоэмболических осложнений (тромбоэмболия легочной артерии/тромбоз глубоких вен), тромбоза полостей сердца – назначить пероральные антикоагулянты в соответствии с инструкцией. Сочетание лечебных доз антикоагулянтов с антиагрегантами у больных со стабильной ИБС в большинстве случаев не рекомендуется, за исключением временного назначения после острого коронарного синдрома, планового ЧКВ или в исключительных случаях крайне высокого ишемического риска (при наличии в анамнезе стентирования ствола левой коронарной артерии, проксимального бифуркационного стентирования, рецидивов ИМ).

Если пациент со стабильной ИБС не имеет показаний к длительной антикоагулянтной терапии в лечебных дозах – переход на шаг 2.

### **Шаг 2 – оценить риск развития атеротромботических осложнений**

Оценка проводится с учетом клинических ФР, каждый из которых служит основанием для отнесения больного в категорию высокого или умеренного ишемического риска. Следует отметить, что большинство пациентов со стабильной ИБС относятся к категории высокого риска.

### **Шаг 3. Оценка риска развития кровотечений**

Высокий риск развития кровотечений не является абсолютным противопоказанием к назначению АТТ, высокий геморрагический риск служит одним из критериев принятия решения для выбора оптимального режима АТТ. При принятии решения о назначении комбинированной АТТ, включающей АСК и ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, необходимо ориентироваться на общую характеристику лекарственного препарата.

Требуется переоценка геморрагического риска в динамике, так как целый ряд ограничений носит временный характер (стойкое восстановление функции почек, сроки после травм/операций, стойкая коррекция анемии/тромбоцитопении и т. д.).

Всем пациентам при любом варианте АТТ необходимо проводить коррекцию модифицируемых ФР развития кровотечений (прием нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребление алкоголем, контроль уровня артериального давления, травмоопасная деятельность, лечение анемии и т. д.).

При необходимости планового стентирования у пациентов со стабильным течением ИБС схема приема АТТ требует пересмотра [48, 59].

Если пациент имеет низкий атеротромботический риск (данная категория больных не обсуждается в статье) и не проводилось ЧКВ в последние 6 мес, назначается монотерапия АСК или клопидогрелом. Если пациенту, относящемуся к группе низкого риска, выполнено ЧКВ в последние 6 мес, рекомендуется назначение двухкомпонентной антиагрегантной терапии (АСК + клопидогрел) на срок 1, 3 и 6 мес. Длительность двухкомпонентной антиагрегантной терапии определяется геморрагическим риском, сокращение сроков до 1–3 мес показано больным с суммарной оценкой по шкале PRESISE-DAPT  $\geq 25$  баллов или при наличии одного большого или двух малых критериев геморрагического риска Академического исследовательского консорциума.

Большинство пациентов со стабильной ИБС, включая всех больных с СД (получающих сахароснижающую терапию), являются пациентами с высоким или умеренным атеротромботическим риском и, соответственно, кандидатами для назначения комбинированной терапии. Если пациенту группы высокого атеротромботического риска не проводилось ЧКВ в последние 6 мес, следу-

Таблица 1. Противопоказания к назначению АСК в дозе 75–100 мг в сочетании с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки

| Критерий  | Комментарии   |
|---|---|
| Клинически значимое активное кровотечение   | Временное противопоказание, возможно назначение после стойкого устранения источника кровотечения  |
| Внутричерепное кровотечение   | Постоянное противопоказание, независимо от давности [60]  |
| Наличие заболеваний, требующих назначения лечебных доз антикоагулянтов  | Фибрилляция предсердий, механические протезы клапанов сердца – постоянное противопоказание [57].<br>Эпизод ТЭЛА/ТГВ (если нет показаний к продленной вторичной профилактике антикоагулянтами), тромбоз ЛЖ – временное противопоказание на период назначения антикоагулянтов [57]  |
| Наличие показаний к двухкомпонентной антиагрегантной терапии  | Временное противопоказание на период назначения двух антиагрегантов (сроки определяются клинической ситуацией), исключение – возможна комбинация АСК + клопидогрел + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки после ОКС [57, 60]  |
| Ишемический инсульт в анамнезе (ограничения определяются давностью и типом инсульта)  | Атеротромботический подтип – временное противопоказание на 1 мес (через 30 дней атеротромботический подтип инсульта – дополнительное показание к АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки) [57, 60].<br>Лакунарный подтип – постоянное противопоказание, независимо от давности [60].<br>Нелакунарный инсульт неустановленной этиологии – временное ограничение на 1 мес, если не принято решение о назначении лечебных доз антикоагулянтов [57, 60].<br>Кардиоэмболический подтип – постоянное противопоказание, так как требуется назначение лечебных доз антикоагулянтов [60]    |
| Печеночная недостаточность, класс В или С по шкале Чайлд–Пью  | Постоянное противопоказание при стойком сохранении классов В и С печеночной недостаточности [60]  |
| Почечная недостаточность тяжелой степени – клиренс креатинина по Кокрофту–Голту <15 мл/мин  | Постоянное противопоказание при стойком сохранении почечной недостаточности тяжелой степени [60]  |
| Клинические критерии высокого риска развития тяжелых кровотечений: недавнее кровотечение из ЖКТ; другая патология ЖКТ, ассоциирующаяся с повышенным риском кровотечения; злокачественное новообразование с высоким риском кровотечения; недавние травмы головного или спинного мозга; недавние нейрохирургические операции; артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов головного или спинного мозга; анемия, тромбоцитопения | Постоянное или временное ограничение – определяется индивидуально. Если потенциальный источник тяжелого кровотечения устранить невозможно – постоянное противопоказание [60].<br>Сроки возможного назначения двухкомпонентной антитромботической терапии после травм/нейрохирургических операций не определены [60].<br>Тромбоцитопения <50·10 <sup>9</sup> /л – абсолютное противопоказание, (50–100)·10 <sup>9</sup> /л – индивидуальное решение [61].<br>Анемия тяжелой степени (гемоглобин <70 г/л) – противопоказание, гемоглобин 70–100 г/л – индивидуальное решение [62, 63] |

Малое кровотечение: носовые, десневые, конъюнктивальные, геморроидальные кровотечения, подкожные гематомы, микрогематурия – без значительной кровопотери, не требуют манипуляций/госпитализации для остановки. АСК – ацетилсалициловая кислота; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ЛЖ – левый желудочек; ОКС – острый коронарный синдром; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

ет рассмотреть назначение АСК + ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в отсутствие противопоказаний (см. табл. 1), при наличии противопоказаний должна быть рассмотрена монотерапия АСК или клопидогрелом.

Если пациенту группы высокого атеротромботического риска выполнено ЧКВ, необходимо временно назначить двухкомпонентную антиагрегантную терапию на срок 1, 3 и 6 мес. Стандартно назначаются АСК + клопидогрел, но в некоторых клинических ситуациях согласно рекомендациям возможно назначение АСК + тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза в сутки. Длительность двухкомпонентной антиагрегантной терапии стандартно составляет 6 мес, возможно рассмотреть сокращение до 1–3 мес (на индивидуальной основе) при суммарной оценке по шкале PRESISE-DAPT ≥25 баллов

или при наличии одного большого или двух малых критериев геморрагического риска Академического исследовательского консорциума. После окончания приема двух антиагрегантов всем пациентам группы высокого и умеренного риска следует рассмотреть назначение АСК + ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в отсутствие противопоказаний. При наличии противопоказаний должна быть назначена монотерапия АСК или клопидогрелом. В редких случаях при наличии противопоказаний к приему АСК + ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки у больных с очень высоким риском тромбоза стента возможно рассмотреть монотерапию тикагрелором в дозе 90 мг 2 раза в сутки (вместо монотерапии АСК или клопидогрелом) – данная рекомендация представлена в Европейских клинических рекомен-

дациях с классом IIb C, не соответствует действующей в Российской Федерации инструкции к тикагрелору и российским рекомендациям [48, 59].

### Заключение

Таким образом, следует отметить, что, несмотря на современные методы ведения пациентов, успехи, достигнутые в области профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений, у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа остаточные риски развития сердечно-сосудистых осложнений, госпитализаций и смерти остаются достаточно весомой проблемой для медицинского сообщества.

Комбинированная антитромботическая терапия с применением ацетилсалициловой кислоты и ривароксабана (Ксарелто®) в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой, с учетом значительно большей клинической выгоды является уникальной возможностью усиления антитромботической терапии, снижающей одновременно риск развития клинически наиболее значимых сердечно-сосудистых ос-

ложений и смерти от всех причин вне зависимости от наличия коморбидности и полипрагмазии.

При этом, опираясь на данные клинических рекомендаций и рандомизированных клинических исследований, данную схему терапии следует назначить как можно раньше (назначать всем пациентам с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа без противопоказаний), не дожидаясь развития сердечно-сосудистых катастроф.

### Финансирование

Данный литературный обзор проведен без финансирования со стороны публичных, коммерческих или некоммерческих организаций. Черкасов А. является сотрудником (медицинским советником) АО «Байер». МА-М\_RIV-RU-0556-1

### Конфликт интересов

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при научной поддержке АО «Байер».

Статья поступила 25.11.2024

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pretorius L, Thomson GJA, Adams RCM, Nell TA, Laubscher WA, Pretorius E. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):141. DOI: 10.1186/s12933-018-0783-z
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843
3. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(2 suppl):25–32. DOI: 10.1177/2047487319878371
4. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *European Heart Journal*. 2013;34(31):2444–52. DOI: 10.1093/eurheartj/eh142
5. The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Sehshasai SR, Gobin R, Kaptoge S et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*. 2010;375(9733):2215–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
6. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6
7. Tavares CAF, Wajchjnenberg BL, Rochitte C, Lerario AC. Screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2016;60(2):143–51. DOI: 10.1590/2359-399700000170
8. Standl E, Khunti K, Hansen TB, Schnell O. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(2 suppl):7–14. DOI: 10.1177/2047487319881021
9. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3–16. DOI: 10.1007/s00125-018-4711-2
10. Miao B, Hernandez AV, Alberts MJ, Mangiafico N, Roman YM, Coleman CI. Incidence and Predictors of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Established Atherosclerotic Disease or Multiple Risk Factors. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(2):e014402. DOI: 10.1161/JAHA.119.014402
11. Solun M.N., Kirichuk V.F., Dicht N.I. Features of microcirculatory hemostasis in diabetes mellitus. *Fundamental research*. 2008;6:67–9. [Russian: Солун М.Н., Киричук В.Ф., Дихт Н.И. Особенности микроциркуляторного гемостаза при сахарном диабете. *Фундаментальные исследования*. 2008;6:67–9]
12. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *Journal of Internal Medicine*. 2007;262(2):157–72. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2007.01824.x
13. Barillari G, Fabbro E, Pasca S, Bigotto E. Coagulation and oxidative stress plasmatic levels in a type 2 diabetes population. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2009;20(4):290–6. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328329e49b
14. Dunn E, Grant P. Type 2 Diabetes: An Atherothrombotic Syndrome. *Current Molecular Medicine*. 2005;5(3):323–32. DOI: 10.2174/1566524053766059
15. Petrik G.G., Pavlishchuk S.A., Kosmacheva E.D. Diabetes mellitus and cardiovascular complications: focus on hemostasis. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(3):114–8. [Russian: Петрик Г.Г., Павлищук С.А., Космачева Е.Д. Сахарный диабет и кардиоваскулярные нарушения: фокус на гемостаз. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(3):114–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-3-114-118
16. Michelson AD. *Platelets*. - Amsterdam Boston: Academic Press/Elsevier; 2007. - 716p. ISBN 978-0-12-369367-9
17. Sudic D, Razmara M, Forslund M, Ji Q, Hjelm Dahl P, Li N. High glucose levels enhance platelet activation: involvement of multiple mechanisms. *British Journal of Haematology*. 2006;133(3):315–22. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06012.x
18. Wu G, Meininger CJ. Nitric oxide and vascular insulin resistance. *BioFactors*. 2009;35(1):21–7. DOI: 10.1002/biof.3
19. Sokolov E.I., Metelskaya V.A., Perova N.V., Shchukina G.N., Fomina V.M. Platelet aggregation, dyslipoproteinemia and polyunsaturated fatty acids. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(5):87–

93. [Russian: Соколов Е.И., Метельская В.А., Перова Н.В., Шукина Г.Н., Фомина В.М. Взаимосвязь агрегации тромбоцитов с дислипидемиями и полиненасыщенными жирными кислотами. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(5):87-93]
20. Podrez EA, Vyzova TV, Febbraio M, Salomon RG, Ma Y, Valiyaveetil M et al. Platelet CD36 links hyperlipidemia, oxidant stress and a prothrombotic phenotype. *Nature Medicine*. 2007;13(9):1086-95. DOI: 10.1038/nm1626
21. Lingwood D, Simons K. Lipid Rafts As a Membrane-Organizing Principle. *Science*. 2010;327(5961):46-50. DOI: 10.1126/science.1174621
22. Korporaal SJA, Meurs I, Hauer AD, Hildebrand RB, Hoekstra M, Cate HT et al. Deletion of the High-Density Lipoprotein Receptor Scavenger Receptor BI in Mice Modulates Thrombosis Susceptibility and Indirectly Affects Platelet Function by Elevation of Plasma Free Cholesterol. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(1):34-42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.210252
23. Wang T, Xu J, Fu L, Li L. Hypertriglyceridemia is associated with platelet hyperactivation in metabolic syndrome patients. *International Journal of Clinical Practice*. 2020;74(7):e13508. DOI: 10.1111/ijcp.13508
24. Chen H, Zhan Y, Lou Z, Mao H, Zhang C, Li X et al. High triglyceride is an independent predictor of high on-treatment platelet reactivity in ischemic stroke patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2022;31(6):106448. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106448
25. Poliantsev A.A., Frolov D.V., Linchenko D.V., Skobeldina T.A., Ovanenko V.S. Hemostatic disorders in patients with diabetes mellitus. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2017;3(63):16-22. [Russian: Полянцеv А.А., Фролов Д.В., Линченко Д.В., Скобелдина Т.А., Ованенко В.С. Нарушения гемостаза у больных сахарным диабетом. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017;3(63):16-22]. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-16-22
26. Folsom AR, Wu KK, Rasmussen M, Chambless LE, Aleksic N, Nieto FJ. Determinants of Population Changes in Fibrinogen and Factor VII Over 6 Years: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20(2):601-6. DOI: 10.1161/01.ATV.20.2.601
27. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: The Framingham experience. *American Heart Journal*. 1990;120(3):672-6. DOI: 10.1016/0002-8703(90)90026-T
28. Petrik G.G., Pavlishchuk S.A. Metabolic and hemostatic characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus differing in the severity of angiopathy. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(2):15-9. [Russian: Петрик Г.Г., Павлищук С.А. Показатели метаболизма и гемостаза у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от выраженности ангиопатий. Проблемы эндокринологии. 2010;56(2):15-9]. DOI: 10.14341/probl201056215-19
29. Severina A.S., Chirkova L.D., Shestakova M.V. The state of pro- and anticoagulant systems in prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2006;9(2):14-22. [Russian: Северина А.С., Чиркова Л.Д., Шестакова М.В. Состояние про- и антикоагулянтных систем при предиабете и сахарном диабете 2-го типа. Сахарный диабет. 2006;9(2):14-22]. DOI: 10.14341/2072-0351-6114
30. Corrado E, Rizzo M, Muratori I, Coppola G, Novo S. Association of Elevated Fibrinogen and C-Reactive Protein Levels with Carotid Lesions in Patients with Newly Diagnosed Hypertension or Type II Diabetes. *Archives of Medical Research*. 2006;37(8):1004-9. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.06.005
31. Kim HK, Kim JE, Park SH, Kim YI, Nam-Goong IS, Kim ES. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2014;28(3):365-9. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.01.006
32. Yasuma T, Yano Y, D'Alessandro-Gabazza CN, Toda M, Gil-Bernabe P, Kobayashi T et al. Amelioration of Diabetes by Protein S. *Diabetes*. 2016;65(7):1940-51. DOI: 10.2337/db15-1404
33. Heldgaard PE, Sidelmann JJ, Hindsberger C, Olivarius NDF, Henriksen JE, Gram J. Relationship of glucose concentrations with PAI-1 and t-PA in subjects with normal glucose tolerance. *Diabetic Medicine*. 2006;23(8):887-93. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01924.x
34. Bondarenko I.Z., Shirshina I.A. Mechanisms of thrombogenesis associated with diabetes mellitus: what defines the prognosis of invasive myocardial revascularization methods? *Diabetes Mellitus*. 2013;16(3):58-63. [Russian: Бондаренко И.З., Ширшина И.А. Механизмы тромбообразования, ассоциированные с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства? Сахарный диабет. 2013;16(3):58-63]. DOI: 10.14341/2072-0351-95
35. Yarmolinsky J, Bordin Barbieri N, Weinmann T, Ziegelmann PK, Duncan BB, Schmidt MI. Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Scientific Reports*. 2016;6(1):17714. DOI: 10.1038/srep17714
36. Kashyap SR, Desouza C, Aroda VR, Kim SH, Neff LM, Wu SS et al. Glycemic and metabolic sub-classification of prediabetes and risk factors for cardiovascular disease in the D2d cohort. *American Journal of Preventive Cardiology*. 2023;15:100525. DOI: 10.1016/j.ajpc.2023.100525
37. Rodriguez M, Zheng Z. Connecting impaired fibrinolysis and dyslipidemia. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2024;8(3):102394. DOI: 10.1016/j.rpth.2024.102394
38. Stegenga ME, van der Crabben SN, Levi M, de Vos AF, Tanck MW, Sauerwein HP et al. Hyperglycemia Stimulates Coagulation, Whereas Hyperinsulinemia Impairs Fibrinolysis in Healthy Humans. *Diabetes*. 2006;55(6):1807-12. DOI: 10.2337/db05-1543
39. McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL, Lucore CL, Sobel BE. Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes*. 1994;43(1):104-9. DOI: 10.2337/diabetes.43.1.104
40. Tosi F, Micaglio R, Sandri M, Castagna A, Minguzzi D, Stefanoni F et al. Increased plasma thrombin potential is associated with stable coronary artery disease: An angiographically-controlled study. *Thrombosis Research*. 2017;155:16-22. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.04.021
41. Tripodi A, Branchi A, Chantarangkul V, Clerici M, Merati G, Artoni A et al. Hypercoagulability in patients with type 2 diabetes mellitus detected by a thrombin generation assay. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2011;31(2):165-72. DOI: 10.1007/s11239-010-0506-0
42. Konieczynska M, Fil K, Bazanek M, Undas A. Prolonged duration of type 2 diabetes is associated with increased thrombin generation, prothrombotic fibrin clot phenotype and impaired fibrinolysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;111(4):685-93. DOI: 10.1160/TH13-07-0566
43. Pacher P, Szabó C. Role of Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1 Activation in the Pathogenesis of Diabetic Complications: Endothelial Dysfunction, as a Common Underlying Theme. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2005;7(11-12):1568-80. DOI: 10.1089/ars.2005.7.1568
44. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2010;11(1):61-74. DOI: 10.1007/s11154-010-9134-4
45. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial Dysfunction and Type 2 Diabetes. *Science*. 2005;307(5708):384-7. DOI: 10.1126/science.1104343
46. Dentali F, Romualdi E, Ageno W. The metabolic syndrome and the risk of thrombosis. *Haematologica*. 2007;92(3):297-9. DOI: 10.3324/haematol.11243
47. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *European Heart Journal*. 2023;44(39):4043-140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192
48. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Panov A.V., Akchurin R.S., Alekhan B.G., Alekhin M.N. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):166-229. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., Акчурин Р.С., Алякин Б.Г., Аляхин М.Н. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации

2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):166-229]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6110
49. Koziolova N.A., Polyanskaya E.A., Mironova S.V. Type two diabetes mellitus and microvascular complications in patients with coronary artery disease: prevalence, prognosis and choice of antithrombotic therapy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):7-24. [Russian: Козиолова Н.А., Полянская Е.А., Миронова С.В. Сахарный диабет 2-го типа и микрососудистые осложнения у больных стабильной ишемической болезнью сердца: распространенность, прогноз и выбор антитромботической терапии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):7-24]. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-7-24
  50. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(16):1706-17. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
  51. Vonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791-800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
  52. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet*. 1996;348(9038):1329-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
  53. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet*. 2019;394(10204):1169-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31887-2
  54. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, Aspirin, or Both after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(13):969-74. DOI: 10.1056/NEJMoa020496
  55. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(8):699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1105819
  56. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *European Heart Journal*. 2011;32(22):2781-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr113
  57. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):205-18. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
  58. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS, Verma S et al. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Insights From the COMPASS Trial. *Circulation*. 2020;141(23):1841-54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448
  59. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2024;45(36):3415-537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae177
  60. The Unified Register of Registered Medicines of the Eurasian Economic Union. General characteristics of the drug Xarelto® 2.5 mg. ЛП-№(004230)-(ПГ-РУ) от 09.01.2024. Av. at: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>. [Russian: Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза. Общая характеристика лекарственного препарата Ксарелто® 2,5 мг. ЛП-№(004230)-(ПГ-РУ) от 09.01.2024. Доступно на: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>]
  61. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. 2022 ESC Guidelines on cardiology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardiology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229-361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
  62. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
  63. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations. Anemia in chronic kidney disease. 2024. Av. at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/623\\_5](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/623_5). [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Анемия при хронической болезни почек. 2024 г. Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/623\\_5](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/623_5)]