

УДК 616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108793>

ВОЗМОЖНОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Е.В. Крюков, А.Н. Кучмин, Е.П. Уманская, М.Б. Нагорный, А.А. Шевелев, А.М. Рожкова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Обсуждаются различные возможности антитромботической терапии у больных сахарным диабетом. Известно, что больные сахарным диабетом, независимо от наличия у них сердечно-сосудистых заболеваний, имеют высокий дополнительный риск тромбообразования. Особенностью ответа на антитромбоцитарную терапию у больных сахарным диабетом является более высокая по сравнению с больными, не страдающими сахарным диабетом, резистентность к ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелу, которая может достигать 71,4 и 57,1% соответственно. При снижении функциональной способности почек у больных, страдающих диабетической нефропатией, безопасным антитромбоцитарным препаратом является ацетилсалициловая кислота, применение клопидогрела у этой категории больных приводит к увеличению риска общей и сердечно-сосудистой смертности. Ацетилсалициловая кислота, при отсутствии противопоказаний, рекомендована больным сахарным диабетом для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и может быть рекомендована для первичной профилактики у больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Клопидогрел рекомендован больным сахарным диабетом только для вторичной профилактики при непереносимости ацетилсалициловой кислоты. При развитии острого коронарного синдрома больным сахарным диабетом показана двойная антиагрегантная терапия с использованием ацетилсалициловой кислоты и любого блокатора P2Y₁₂ рецепторов. У пациентов после чрескожного коронарного вмешательства в качестве второго компонента рекомендован прием прасугрела или тикагрелора. Продленная свыше 12 мес двойная антиагрегантная терапия показана больным сахарным диабетом при очень высоком сердечно-сосудистом риске и при ее хорошей переносимости. При неклапанной фибрилляции предсердий прямые оральные антикоагулянты, при отсутствии противопоказаний, являются препаратами выбора у пациентов сахарным диабетом с клиренсом креатинина > 30 мл/мин для дабигатрана и > 15 мл/мин для ривароксабана и апиксабана. При развитии терминальной почечной недостаточности доказанную эффективность имеет только варфарин. Проведение комбинированной антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии показано при сахарном диабете, сочетающемся с клинически манифестными заболеваниями системы кровообращения атеросклеротического генеза, при высоком риске тромботических и низком риске геморрагических осложнений.

Ключевые слова: антитромбоцитарная терапия; варфарин; двойная антиагрегантная терапия; сахарный диабет; прямые оральные антикоагулянты; неклапанная фибрилляция предсердий; тромботические и геморрагические осложнения.

Как цитировать:

Крюков Е.В., Кучмин А.Н., Уманская Е.П., Нагорный М.Б., Шевелев А.А., Рожкова А.М. Возможности антитромботической терапии у больных сахарным диабетом // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 4. С. 737–750. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108793>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108793>

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

E.V. Krukov, E.P. Umanskaya, A.N. Kuchmin, M.B. Nagorny, A.A. Shevelev, A.M. Rozhkova

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT. The study discussed various possibilities of antithrombotic therapy in patients with diabetes mellitus. Patients with diabetes mellitus, regardless of whether they have cardiovascular diseases, have a high risk of thrombosis. A feature of the response to antiplatelet therapy is the higher resistance to acetylsalicylic acid and clopidogrel of patients with diabetes mellitus than patients without diabetes mellitus, which can reach 71.4% and 57.1%, respectively. With a decrease in the functional ability of the kidneys in patients with diabetic nephropathy, acetylsalicylic acid is a safe antiplatelet drug; the use of clopidogrel in these patients leads to an increase in the risk of general and cardiovascular mortality. In the absence of contraindications, acetylsalicylic acid is recommended for patients with diabetes mellitus for the secondary prevention of cardiovascular diseases and may be recommended for primary prevention in patients with high and very high cardiovascular risk. Clopidogrel is recommended for patients with diabetes mellitus only for the secondary prevention of intolerance to acetylsalicylic acid. With the development of acute coronary syndrome, patients with diabetes mellitus received double antiplatelet therapy using acetylsalicylic acid and any P2Y₁₂ receptor blocker. In patients who received percutaneous coronary intervention, prasugrel or ticagrelor is recommended as the second component. Double antiplatelet therapy extended for >12 months is indicated for patients with diabetes mellitus with a very high cardiovascular risk and good tolerability. In non-valvular atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, in the absence of contraindications, are the drugs of choice in patients with diabetes and creatinine clearance > 30 mL/min for dabigatran and > 15 mL/min for rivaroxaban and apixaban. With the development of terminal renal insufficiency, only warfarin has proven effectiveness. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy is indicated for diabetes mellitus with coexisting atherosclerotic diseases with a high risk of thrombotic and low risk of hemorrhagic complications.

Keywords: antiplatelet therapy; diabetes mellitus; direct oral anticoagulants; double antiplatelet therapy; warfarin; non-valvular atrial fibrillation; thrombotic and hemorrhagic complications.

To cite this article:

Krukov EV, Umanskaya EP, Kuchmin AN, Nagorny MB, Shevelev AA, Rozhkova AM. Antithrombotic therapy in patients with diabetes mellitus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(4):737–750. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma108793>

Received: 17.06.2022

Accepted: 20.09.2022

Published: 25.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Больные сахарным диабетом (СД), независимо от наличия у них сердечно-сосудистых заболеваний, имеют высокий дополнительный риск тромбообразования, обусловленный нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном и плазменном звене гемостаза [1, 2]. Медикаментозная коррекция факторов гиперкоагуляции при СД (хронической гипергликемии, дислипидемии, дефиците инсулина и/или инсулинорезистентности) достоверно улучшает состояние свертывающей системы крови [3, 4]. При развитии у больных СД сердечно-сосудистых заболеваний возникает необходимость проведения антитромботической (дезагрегантной и/или антикоагулянтной) терапии [5].

Цель исследования — обобщить данные отечественных и зарубежных авторов о возможностях применения современных антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов у больных СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены отечественные и зарубежные опубликованные материалы основных научных исследований, содержащих результаты применения антитромботической терапии у больных СД.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с клиническими рекомендациями, предложенными Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (EASD) и Европейским обществом кардиологов (ESC) в 2019 г., антитромбоцитарная (антиагрегантная, дезагрегантная) терапия — терапия, направленная на торможение процесса агрегации тромбоцитов, показана больным СД с уже верифицированными сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза, а также больным СД с высоким и очень высоким риском их развития [5].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) — антитромбоцитарный препарат с наибольшим опытом применения [6]. Антиагрегантный эффект АСК связан с необратимым ингибированием циклооксигеназы 1-го типа (ЦОГ-1) тромбоцитов, что предотвращает возможность взаимодействия ЦОГ-1 и арахидоновой кислоты и ведет к блокированию продукции тромбоксана A_2 — активатора агрегации тромбоцитов. Низкие дозы АСК (от 50 до 150 мг/сут) практически не взаимодействуют с рецепторами циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2), которая необходима для синтеза в эндотелии сосудов простациклина, обладающего антиагрегантным эффектом. Антитромбоцитарный эффект АСК сохраняется в течение жизни тромбоцитов, составляющей 7–10 сут [7]. Кроме воздействия на ЦОГ-1 рецепторы тромбоцитов, под влиянием высоких доз АСК происходит усиление фибринолиза [8]. В исследовании S. Tehrani et al. [9] этот эффект подтвержден у больных СД.

Эффективность АСК в предотвращении неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений доказана многочисленными исследованиями [6]. Вместе с тем у ряда больных влияние АСК на гемостаз может быть недостаточным или отсутствовать. Аспиринорезистентность встречается достаточно часто, у пациентов без СД ее признаки могут выявляться в 10–45% случаев [10].

Выделяют следующие виды аспиринорезистентности:

- 1) клиническая аспиринорезистентность (неспособность препарата предотвратить эпизод тромбоза у пациента);
- 2) лабораторная аспиринорезистентность (недостаточное подавление функции тромбоцитов, установленное по результатам лабораторных методик), которая, в свою очередь, подразделяется на:
 - фармакокинетическую (*in vitro* АСК полностью подавляет агрегацию тромбоцитов и формирование тромбоксана, а при пероральном приеме АСК выработка тромбоксана полностью не блокируется);
 - фармакодинамическую (АСК полностью не подавляет агрегацию тромбоцитов и формирование тромбоксана как *in vitro*, так и при пероральном приеме);
 - псевдоустойчивость к АСК (*in vitro* АСК не подавляет агрегацию тромбоцитов, при этом полностью блокируется синтез тромбоксана) [11].

Для лабораторной оценки функциональной способности тромбоцитов применяются различные методики (табл.).

Причиной развития аспиринорезистентности у пациентов может быть нарушение всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте, генетически обусловленные изменения в ЦОГ-1 рецепторах. Уменьшать антитромбоцитарный эффект АСК может прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), взаимодействующих с ЦОГ-1 рецепторами тромбоцитов [13]. Причиной сниженного ответа на терапию АСК может быть высокий уровень «нетромбоцитарного» тромбоксана A_2 , синтезируемого в моноцитах, макрофагах и эндотелиальных клетках. Выявлена связь развития аспиринорезистентности и повышения уровня маркеров воспаления: С-реактивного белка, интерлейкина-6 и фибриногена [10].

У больных СД отсутствие эффекта АСК наблюдается чаще, чем у больных без СД, и может достигать 71,4% [14]. Одним из дополнительных факторов, способных снизить эффективность АСК у пациентов СД, является хроническая гипергликемия. Гликозилирование рецепторов ЦОГ-1 ухудшает их взаимодействие с АСК [15]. Еще одной причиной аспиринорезистентности у больных СД является повышенный синтез тромбоцитов, сопровождающийся высокой генерацией тромбоксана A_2 [16]. Показано, что прием АСК дважды в день может позволить частично преодолеть аспиринорезистентность у больных СД [17].

Для своевременного выявления и преодоления аспиринорезистентности у пациентов СД, получающих терапию

Таблица. Лабораторные методики оценки функции тромбоцитов [12]**Table.** Laboratory methods for evaluating platelet function [12]

Методика	Принцип действия
Определение плазменной концентрации ТхВ ₂ — стабильного метаболита тромбосана А ₂	Оценка уровня основного метаболита тромбосана А ₂ после агрегации обогащенной тромбоцитами плазмы
Определение 11-дегидро-ТхВ ₂ в моче	Оценка уровня основного метаболита тромбосана А ₂ в моче
Световая агрегометрия («золотой стандарт» определения агрегации тромбоцитов)	Измерение потока света, проходящего через обогащенную тромбоцитами плазму после введения индукторов
VerifyNow® Aspirin (Accumetrics Inc., США) — экспресс-диагностика	Агглютинация тромбоцитов на лунки, покрытые фибриногеном, после введения индукторов
PFA-100® (Siemens, США) — экспресс-диагностика	Формирование тромбоцитарного сгустка из цельной крови на мембране, покрытой индукторами
Агрегометрия цельной крови	Определение импеданса между электродами, погруженными в цельную кровь с индукторами
Потоковая цитометрия	Флюоресцентное определение маркеров активации тромбоцитов и конформационных изменений тромбоцитарных гликопротеинов
Impact-R® (DiaMed, Швейцария)	Мониторинг адгезии тромбоцитов к полистиреновой поверхности, покрытой белками плазмы крови

Примечание: США — Соединенные Штаты Америки.

АСК, нами разработан и предложен следующий пошаговый алгоритм действий (рис.).

Применение АСК сопровождается нарушением выработки простагландинов E₂ и I₂ в слизистой желудка, что в ряде случаев приводит к развитию НПВП-гастропатии. Использование кишечнорастворимых форм АСК у больных СД достоверно снижает частоту развития этого осложнения [18]. С целью предупреждения развития НПВП-гастропатии у больных СД с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений рекомендовано назначение АСК одновременно с ингибиторами протонной помпы [5].

Оценка эффективности АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД проведена в исследовании ASCEND [19]. J.G. Dillinger et al. [17] показали уменьшение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у больных СД на фоне терапии АСК, что, однако, сопровождалось увеличением частоты кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

На основании результатов ASCEND с целью первичной профилактики АСК рекомендована только пациентам с СД с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском в дозе 75–100 мг/сут при отсутствии заболеваний желудочно-кишечного тракта [5]. При наличии у больных СД умеренного сердечно-сосудистого риска применение АСК с целью первичной профилактики не является оправданным [5]. Для вторичной профилактики, при отсутствии противопоказаний, АСК в дозе 75–150 мг/сут рекомендована всем пациентам, страдающим СД [5].

Весомым преимуществом АСК для больных СД является возможность ее безопасного назначения при снижении функционального состояния почек у пациентов,

страдающих диабетической нефропатией. Назначение АСК в дозе менее 100 мг в сутки возможно даже при снижении клиренса креатинина < 15 мл/мин [20].

Блокатор рецепторов P2Y₁₂ клопидогрел — пролекарство, относится к группе тиенопиридинов. Активный метаболит клопидогрела, образующийся в печени при участии цитохрома-P450, необратимо блокирует P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов, что приводит к нарушению их связывания с аденозиндифосфатом и, как результат, снижению агрегации тромбоцитов [21]. Это нашло отражение в рекомендациях ESC и EASD 2019 г., в которых назначение клопидогрела рекомендовано больным СД с целью вторичной профилактики именно при непереносимости АСК [5].

Скорость наступления антитромбоцитарного эффекта клопидогрела пропорциональна принятой дозе препарата. Так, N.A. Farid, A. Kurihara, S.A. Wrighton [21] показали, что прием 300 мг препарата однократно позволяет достичь максимального эффекта через 2 ч, при назначении клопидогрела в дозе 75 мг/сут антитромбоцитарный эффект развивается через 4–7 дней. После отмены препарата антитромбоцитарный эффект сохраняется в течение 7–10 сут.

Как правило, клопидогрел хорошо переносится больными, его прием, как правило, не сопровождается появлением симптомов диспепсии, препарат не оказывает значимого негативного влияния слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта [22]. Однако существуют доказательства возможного отрицательного влияния клопидогрела на динамику рубцевания язв и заживления эрозий желудка. Этот эффект в первую очередь связывают со снижением продукции ростовых факторов, ответственных за ангиогенез в стенке желудка на фоне

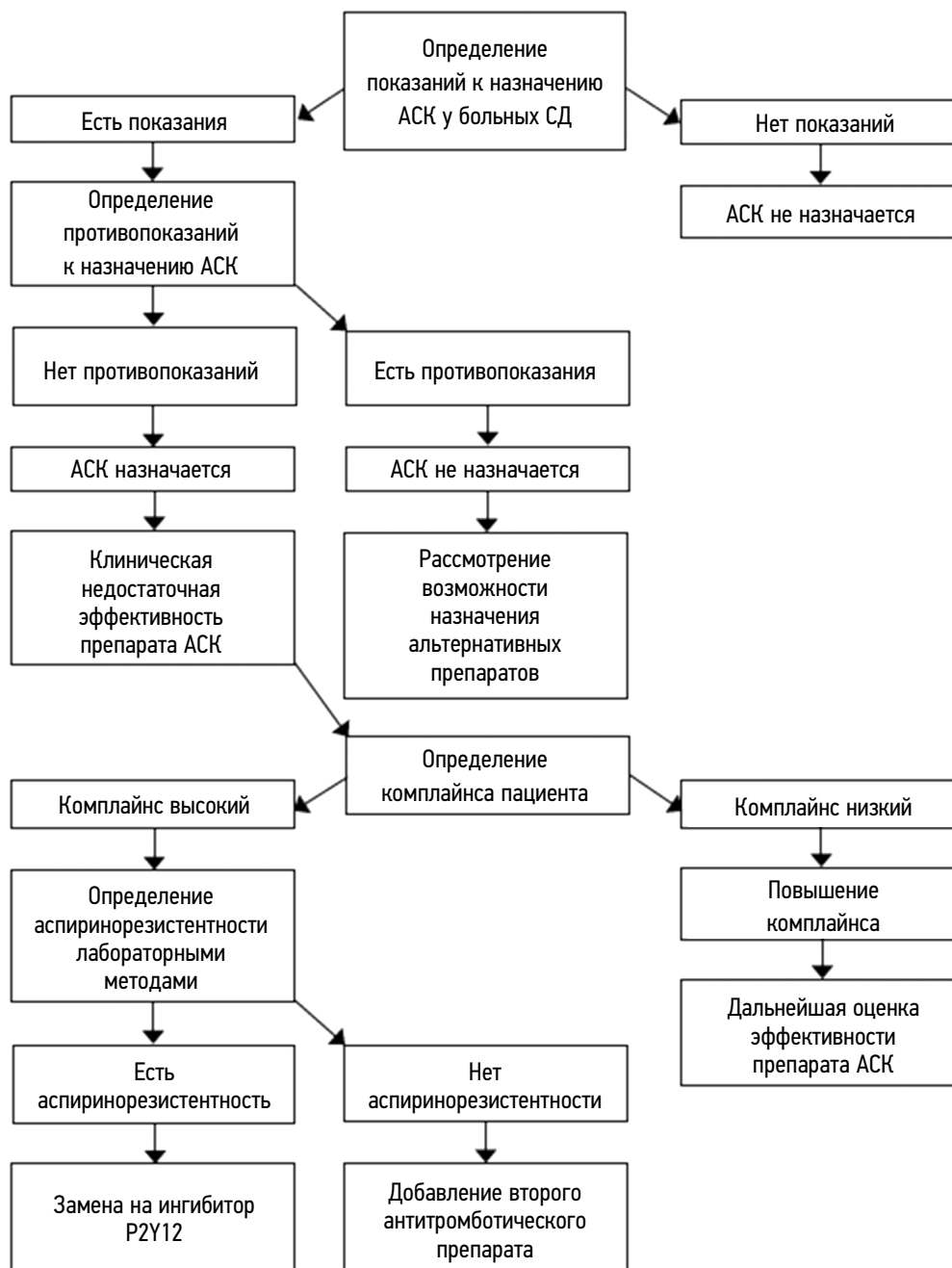


Рис. Алгоритм ведения больных сахарным диабетом при назначении ацетилсалициловой кислоты
Fig. Algorithm of the management of patients with diabetes mellitus in the appointment of ASC

продолженного ингибирования активности тромбоцитов [23].

Клопидогрел характеризуется высокой индивидуальной вариабельностью действия. Резистентность к препарату у пациентов без СД составляет около 21% [24]. Резкое снижение вплоть до исчезновения анти тромботического эффекта клопидогрела может быть обусловлено неполной абсорбцией препарата в желудочно-кишечном тракте, генетическим полиморфизмом семейства цитохрома P-450 (CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5), ответственного за метаболизм клопидогрела в печени или нарушениями в системе генов, кодирующих рецепторы тромбоцитов

P2Y₁₂ и рецепторы IIb/IIIa [25]. По данным генетического тестирования, у 30% больных имеется потенциально сниженный ответ на терапию клопидогрелом [26].

Повышение резистентности к клопидогрелу происходит при развитии хронической болезни почек (ХБП). Точный механизм этого явления до конца не ясен. Наиболее вероятной причиной может быть снижение при ХБП активности ферментов, участвующих в биотрансформации клопидогрела [27]. К снижению образованию активного метаболита клопидогрела может приводить прием лекарственных препаратов, ингибирующих цитохром P450, в частности омепразола. Неоднозначна

оценка антитромбоцитарного эффекта клопидогрела при его сочетанном назначении со статинами. В исследовании W.C. Law et al. [28] показано, что одновременный прием аторвастатина и клопидогрела приводит к снижению антиагрегантного эффекта клопидогрела. Напротив, в исследовании V.L. Serebrunay et al. [29] доказана эффективность и безопасность комбинации статинов и клопидогрела.

Потенциально к снижению эффективности клопидогрела может приводить сочетание клопидогрела с ингибиторами протонной помпы, блокирующими цитохром P450 (CYP2C19), что, однако, не нашло подтверждения в исследовании COGENT. Было показано, что комбинация ингибиторов протонной помпы с клопидогрелом не приводит к снижению антитромбоцитарной активности клопидогрела и уменьшает риск развития кровотечений [30]. Доказано, что наличие у пациента СД определяет достоверно более высокую резистентность к клопидогрелу. По данным Z.K. Wuet al. [31], сниженный ответ на терапию клопидогрелом, обусловленный метаболическими нарушениями при СД (гипергликемия, повышенный синтез тромбоцитов, высокая генерация тромбосана A_2), наблюдается у 57,1% больных.

Сравнение эффективности клопидогрела и АСК с целью вторичной профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов СД проведено A.D. Ferguson, H. Dokainish, N. Lakkis [32]. Авторы установили, что у пациентов без нарушения функции почек клопидогрел показал более высокую эффективность в предотвращении неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и меньшую частоту геморрагических осложнений по сравнению с АСК. A. Dasgupta. et al. [33] в исследовании CHARISMA оценили эффективность комбинированной терапии клопидогрелом и АСК, назначаемых с целью как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Авторы установили, что у больных СД со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний не выявлено достоверного преимущества двойной антитромбоцитарной терапии по сравнению с монотерапией АСК, кроме того, у пациентов, получавших комбинированную терапию, возрастал риск геморрагических осложнений. К тому же, у больных, страдающих диабетической нефропатией, включенных в исследование CHARISMA назначение клопидогрела приводило к увеличению общей и сердечно-сосудистой смертности [34].

Комбинация АСК с клопидогрелом (или антитромбоцитарными препаратами тикагрелором и прасугрелом) — двойная антиагрегантная терапия (ДААТ), имеет доказанные преимущества и рекомендована больным СД, у которых развился острый коронарный синдром (ОКС) и которые были направлены на чрескожное коронарное вмешательство [5, 35]. Дополнительный кардиопротективный эффект комбинированного применения клопидогрела и низких доз АСК при выполнении чрескожного

коронарного вмешательства больным СД с ОКС при сохраненной функции почек выявлен в исследовании CURE [36]. Исследование CREDO показало преимущества пролонгированной (до 12 мес) терапии клопидогрелом в сочетании с АСК у больных СД после чрескожного коронарного вмешательства [37]. Показано, что резистентность к двойной антиагрегантной терапии (АСК + клопидогрел) значительно ниже резистентности к каждому из препаратов в отдельности и наблюдается только в 6% случаев [38]. При проведении двойной антиагрегантной терапии у пациентов СД в дополнение к АСК, кроме клопидогрела, могут использоваться блокаторы $P2Y_{12}$ рецепторов прасугрел и тикагрелор [5, 34].

Прасугрел — необратимый блокатор $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов из группы тиенопиридинов. Являясь пролекарством, прасугрел проходит активацию в печени, но по сравнению с клопидогрелом образование активного метаболита прасугрела происходит быстрее, а для достижения сопоставимого эффекта требуются меньшие дозы препарата [21]. Отсутствие генетических полиморфизмов, влияющих на абсорбцию и метаболизм препарата, исключает индивидуальную вариабельность антитромбоцитарного действия прасугрела [21].

Сравнительная оценка эффективности и безопасности прасугрела и клопидогрела при проведении двойной антиагрегантной терапии выполнены в исследовании TRITON-TIMI 38 [39, 40]. В исследование включались пациенты, страдающие ОКС, в том числе больные СД. У больных без нарушения функции почек прасугрел показал большую эффективность в предотвращении неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с клопидогрелом при сопоставимом уровне кровотечений. У пациентов, страдающих ХБП, эффективность прасугрела в профилактике ишемических осложнений по сравнению с больными без нарушения функции почек была ниже, однако преимущества прасугрела перед клопидогрелом у этой категории больных были более очевидными.

Блокатор $P2Y_{12}$ рецепторов тикагрелор является активным веществом и взаимодействует с рецепторами $P2Y_{12}$ обратимо. Степень ингибирования рецепторов определяется концентрацией тикагрелора в плазме, пик действия достигается через 2 ч после приема. Для поддержания эффективной концентрации тикагрелора в плазме необходим прием препарата 2 раза в сутки. Индивидуальная вариабельность антитромбоцитарного действия у тикагрелора отсутствует, антиагрегантный эффект сохраняется в течение 3–5 сут после его отмены [41].

Сравнительная оценка эффективности и безопасности тикагрелора и клопидогрела при проведении двойной антиагрегантной терапии у пациентов, страдающих ОКС, после чрескожного коронарного вмешательства изучена в клиническом исследовании PLATO [42]. В группе больных СД с сохраненной функцией почек тикагрелор оказался эффективнее клопидогрела в снижении риска летального исхода от сердечно-сосудистых осложнений

и снижении общей смертности, что, однако, ассоциировалось с повышенным риском кровотечений. В группе больных, страдающих ХБП, которые получали тикагрелор, сохранялись преимущества в снижении смертности, при этом достоверного увеличения риска кровотечений по сравнению с клопидогрелом не выявлено [43].

Согласно рекомендациям ESC и EASD 2019 г., больным СД с ОКС рекомендована двойная антиагрегантная терапия в виде сочетания АСК с любым блокатором рецепторов P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) в течение 12 мес. После чрескожного коронарного вмешательства этой категории больных в качестве второго компонента двойной антиагрегантной терапии рекомендован прием прасугрела или тикагрелора [5].

Сравнительная оценка эффективности длительной (свыше 12 мес) двойной антиагрегантной терапии с использованием клопидогрела или прасугрела в сочетании с низкими дозами АСК в течение 12 и 30 мес у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства проведена в исследовании DAPT (Dual Antiplatelet Therapy Study) [44]. Было выявлено, что в группе больных, получавших двойную антиагрегантную терапию в течение 30 мес с использованием как клопидогрела, так и прасугрела, отмечено уменьшение числа тромбозмоблических осложнений при одновременном увеличении риска кровотечений.

В исследовании PEGASUS — TIMI-54 проведена оценка длительного (в течение 3 лет) применения тикагрелора в комбинации с низкими дозами АСК у больных после перенесенного инфаркта миокарда [45]. Двойная антиагрегантная терапия с использованием тикагрелора приводила к снижению частоты инфаркта миокарда, инсульта и фатальных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Этот результат наблюдался как у пациентов без нарушения функции почек, так и у больных, страдающих ХБП. При этом в группе тикагрелора отмечено увеличение числа нефатальных кровотечений по сравнению с монотерапией АСК.

Результаты исследований DAPT и PEGASUS — TIMI-54 легли в основу шкалы DAPT, позволяющей оценить риски развития тромбоза и кровотечения при решении вопроса о пролонгации двойной антиагрегантной терапии на период более 12 мес. Наличие СД по шкале DAPT оценивается как один из факторов риска тромбоза и учитывается в пользу продления терапии свыше 12 мес [46]. В соответствии с рекомендациями EASD и ESC 2019 г., больным СД показано продление двойной антиагрегантной терапии до 3 лет при наличии очень высокого сердечно-сосудистого риска и при условии хорошей переносимости двойной терапии [3].

Одним из основных показаний для длительной антикоагулянтной терапии у больных СД является фибрилляция предсердий, в развитии которой СД рассматривается как независимый фактор риска [5]. По данным исследований, для СД характерно формирование прогрессирующего

интерстициального фиброза миокарда, что сопряжено со структурными изменениями и ремоделированием предсердий, приводящими к нарушению электрических процессов в миокарде предсердий [47]. Кроме органических изменений в миокарде развитию фибрилляции предсердий у больных СД способствует вегетативная дисфункция [48]. Решение о необходимости назначения антикоагулянтов у больных СД при фибрилляции предсердий основывается, по общим правилам, на оценке риска тромбозмоблических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VAS₂, в которой СД рассматривается как один из факторов риска [49].

При наличии показаний больным СД может быть рекомендован один из прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): дабигатран (ингибитор фактора IIa — тромбина), ривароксабан, апиксабан (ингибиторы фактора Ха) или варфарин (непрямой антикоагулянт, антагонист витамина К) с достаточной степенью контроля (более 70% времени приема препарата международное нормализованное отношение (МНО) должно находиться в терапевтическом диапазоне 2–3) [50].

При решении вопроса о выборе антикоагулянтной терапии больным СД предпочтение отдается ПОАК, если отсутствуют противопоказания к их назначению (наличие у больного стеноза митрального клапана умеренной и тяжелой степени выраженности или терминальной почечной недостаточности). Наличие механического протеза клапана сердца также является причиной отказа от использования ПОАК [5]. ПОАК по сравнению с варфарином не требуют подбора дозы препарата и обычного мониторинга показателей свертывания крови [49].

В крупных рандомизированных клинических исследованиях RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE проведена сравнительная оценка ПОАК и варфарина у больных, страдающих неклапанной фибрилляцией предсердий, в том числе у больных СД [51]. Проведенные исследования показали сопоставимую эффективность и большую безопасность ПОАК по сравнению с варфарином у больных без нарушения функции почек и при ХБП с незначительным и умеренным нарушением почечной функции [51]. Дополнительным преимуществом ПОАК у больных СД является низкая по сравнению с варфарином частота взаимодействия с другими лекарственными средствами, в том числе сахароснижающими препаратами [52].

В пользу назначения ПОАК больным СД свидетельствуют результаты динамической оценки функционального состояния почек у пациентов на фоне длительной (18 мес) антикоагулянтной терапии дабигатраном и варфарином, проведенные в исследовании RE-LY. В группе больных, получавших варфарин, снижение клиренса креатинина за период наблюдения было более выраженным по сравнению с группой принимавших дабигатран и в большей степени проявлялось в группе больных СД [53]. Несмотря на очевидные преимущества ПОАК у больных СД их назначение с точки зрения эффективности и безопасности доказано только у больных с клиренсом

креатинина > 30 мл/мин для дабигатрана и > 15 мл/мин для ривароксабана и апиксабана, что следует учитывать при назначении ПОАК больным, страдающим диабетической нефропатией [54, 55].

В настоящее время наиболее хорошо изученным и используемым антикоагулянтным препаратом при ХБП остается варфарин. Он рекомендован к применению у больных как с умеренным, так и с выраженным нарушением функции почек, в том числе при клиренсе креатинина < 15 мл/мин с использованием низкой дозы и с достаточной степенью контроля за МНО [56].

Основанием для исследований, посвященных оценке эффективности комбинированной антитромботической (антитромбоцитарной + антикоагулянтной) терапии у больных, страдающих сосудистыми заболеваниями без фибрилляции предсердий, стали данные о повышении активности плазменного звена гемостаза как при обострении, так и при стабильном течении ишемической болезни сердца (ИБС) [57, 58]. Возможность использования антикоагулянтной терапии у больных СД без фибрилляции предсердий имеет особое значение, поскольку активность плазменных факторов свертывания при СД повышена независимо от наличия сосудистых заболеваний [59, 60]. С.М. Gibson et al. показали эффективность и безопасность добавления «сосудистой» дозы ривароксабана к стандартной антитромбоцитарной терапии больных с перенесенным ОКС [61].

В исследовании COMPASS [62] (обследовались больные со стабильным течением ИБС и/или атеросклеротическим поражением периферических артерий, при этом 37% обследуемых больных имели сопутствующий диагноз СД) оценивалась эффективность и безопасность трех вариантов антитромботической терапии: монотерапии АСК, монотерапии ривароксабаном, комбинированной терапии АСК и ривароксабаном. Было установлено преимущество комбинированной терапии АСК и ривароксабана в уменьшении риска развития инсульта, инфаркта миокарда, смерти от сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности по сравнению с монотерапией АСК

и ривароксабана, при одновременном повышении риска кровотечений на фоне комбинированной терапии. Результаты в группе пациентов, страдающих СД, соответствовали общему тренду обследуемых больных [63].

Проведенные исследования легли в основу ESC 2019 г. по назначению ривароксабана в «сосудистой» дозе — по 2,5 мг 2 р/сут в сочетании с АСК пациентам СД с симптомным поражением артерий нижних конечностей и/или коронарных сосудов и высоким сердечно-сосудистым риском [5, 63]. При этом подчеркивается, что проведение комбинированной антитромботической терапии требует регулярной оценки соотношения пользы и риска проводимой терапии [5]. В отечественных рекомендациях 2019 г. комбинированная антитромботическая (антикоагулянт + дезагрегант) терапия рекомендована больным СД с диабетической макроангиопатией нижних конечностей при развитии критической ишемии [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении антитромботической терапии больным СД необходимо учитывать следующие ключевые моменты.

1. Для больных СД характерна высокая резистентность к основным антитромбоцитарным препаратам АСК и клопидогрелу.

2. Развитие диабетической нефропатии ограничивает возможность использования клопидогрела и ПОАК.

3. При очень высоком сердечно-сосудистом риске больным СД после ОКС возможно продление двойной антиагрегантной терапии свыше 12 мес.

4. Сочетание СД и заболеваний системы кровообращения атеросклеротического генеза, в том числе макроангиопатии сосудов нижних конечностей и ИБС с высоким сердечно-сосудистым риском является основанием для назначения комбинированной антикоагулянтной (ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут) и антитромбоцитарной (АСК) терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петрик Г.Г., Павлицук С.А., Космачева Е.Д. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые нарушения: фокус на гемостаз // Российский кардиологический журнал. 2014. № 3. С. 114–118. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-3-114-118
2. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Халимов Ю.Ш., и др. Кардиологические аспекты сахарного диабета 2 типа. Москва: Перо, 2018. 68 с.
3. Крюков Е.В., Кучмин А.Н., Уманская Е.П., и др. Основные патогенетические механизмы гиперкоагуляции при сахарном

диабете и возможности ее медикаментозной коррекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. № 2. С. 165–174. DOI: 10.17816/brmma64995

4. Салухов В.В., Гуляев Н.И., Чепель А.И., и др. Профилактика осложнений ИБС при вариабельном тромбоцитарном ответе // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2020. Т. 15, № 4. С. 82–90. DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.20.88.016

5. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 4. С. 3839. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. 2002. Vol. 324, No. 7329. P. 71–86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71
7. Eikelboom J.W., Hirsh J., Spencer F.A., et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis // *Chest*. 2012. Vol. 141, No. 2. P. e89S–e119S. DOI: 10.1378/chest.11-2293
8. Bailey M.A., Aggarwal R., Bridge K.I., et al. Aspirin therapy is associated with less compact fibrin networks and enhanced fibrinolysis in patients with abdominal aortic aneurysm // *J Thromb Haemost*. 2015. Vol. 13, No. 5. P. 795–801. DOI: 10.1111/jth.12872
9. Tehrani S., Antovic A., Mobarrez F., et al. High-dose aspirin is required to influence plasma fibrin network structure in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35, No. 2. P. 404–408. DOI: 10.2337/dc11-1302
10. Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение // *Фарматека*. 2006. № 13. С. 35–41.
11. Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy // *Nat Rev Drug Discov*. 2003. Vol. 2, No. 1. P. 15–28. DOI: 10.1038/nrd985
12. Lordkipanidzé M. Advances in monitoring of aspirin therapy // *Platelets*. 2012. Vol. 23, No. 7. P. 526–536. DOI: 10.3109/09537104.2012.711865
13. Cipollone F., Rocca B., Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis // *Arterioscler Thromb Vasc*. 2004. Vol. 24, No. 2. P. 246–255.
14. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S., Buchanan M.R. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2008. Vol. 26, No. 336. P. 195–198. DOI: 10.1136/bmj.39430.529549
15. Watala C., Pluta J., Golanski J., et al. Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin // *J Mol Med (Berl)*. 2005. Vol. 83, No. 2. P. 148–158. DOI: 10.1007/s00109-004-0600-x
16. Russo I., Viretto M., Barale C., et al. High glucose inhibits the aspirin-induced activation of the nitric oxide/cGMP/cGMP-dependent protein kinase pathway and does not affect the aspirin-induced inhibition of thromboxane synthesis in human platelets // *Diabetes*. 2012. Vol. 61, No. 11. P. 2913–2921. DOI: 10.2337/db12-0040
17. Dillinger J.G., Drissa A., Sideris G., et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease // *Am Heart J*. 2012. Vol. 164, No. 4. P. 600–606. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.06.008
18. García Rodríguez L.A., Hernández-Díaz S., de Abajo F.J. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies // *Br J Clin Pharmacol*. 2001. Vol. 52, No. 5. P. 563–571. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.01476.x
19. Bowman L., Maffham M., Stevens W., et al. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes // *Am Heart J*. 2018. Vol. 198. P. 135–144. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.12.006
20. Capodano D., Angiolillo D.J. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease // *Circulation*. 2012. Vol. 125, No. 21. P. 2649–2661. DOI: 10.1161/circulationaha.111.084996
21. Farid N.A., Kurihara A., Wrighton S.A. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans // *J Clin Pharmacol*. 2010. Vol. 50, No. 2. P. 126–142. DOI: 10.1177/0091270009343005
22. Fork F.T., Lafolie P., Tóth E., Lindgärde F. Gastrointestinal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study // *Scand J Gastroenterol*. 2000. Vol. 35, No. 5. P. 464–469. DOI: 10.1080/003655200750023705
23. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S., et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // *Circulation*. 2008. Vol. 118, No. 18. P. 1894–1909. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087
24. Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C., et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis // *Am Heart J*. 2007. Vol. 154, No. 2. P. 221–231. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.04.014
25. Hulot J.S., Bura A., Villard E., et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects // *Blood*. 2006. Vol. 108, No. 7. P. 2244–2247. DOI: 10.1182/blood-2006-04-013052
26. Mega J.L., Simon T., Collet J.P., et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis // *JAMA*. 2010. Vol. 304, No. 16. P. 1821–1830. DOI: 10.1001/jama.2010.1543
27. Htun P., Fateh-Moghadam S., Bischofs C., et al. Low responsiveness to clopidogrel increases risk among CKD patients undergoing coronary intervention // *J Am Soc Nephrol*. 2011. Vol. 22, No. 4. P. 627–633. DOI: 10.1681/ASN.2010020220
28. Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B., et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction // *Circulation*. 2003. Vol. 107, No. 1. P. 32–37. DOI: 10.1161/01.cir.0000047060.60595.cc
29. Serebruany V.L., Malinin A.I., Callahan K.P., et al. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting // *Atherosclerosis*. 2001. Vol. 159, No. 1. P. 239–241. DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00606-2
30. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F., et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease // *N Engl J Med*.

2010. Vol. 363, No. 20. P. 1909–1917. DOI: 10.1056/NEJMoa1007964
- 31.** Wu Z.K., Wang J.J., Wang T., et al. Clopidogrel resistance response in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome: the role of hyperglycemia and obesity // *J Geriatr Cardiol*. 2015. Vol. 12, No. 4. P. 378–382. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.04.009
- 32.** Ferguson A.D., Dokainish H., Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature // *Tex Heart Inst J*. 2008. Vol. 35, No. 3. P. 313–320.
- 33.** Dasgupta A., Steinhubl S.R., Bhatt D.L., et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial) // *Am J Cardiol*. 2009. Vol. 103, No. 10. P. 1359–1363. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.01.342
- 34.** Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N Engl J Med*. 2006. Vol. 354, No. 16. P. 1706–1717. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
- 35.** Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Москва. 2021. Вып. 10. 222 с. DOI: 10.14341/DM12802
- 36.** Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // *N Engl J Med*. 2001. Vol. 345, No. 7. P. 494–502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746
- 37.** Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T., et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2002. Vol. 288, No. 19. P. 411–2420. DOI: 10.1001/jama.288.19.2411
- 38.** Gori A.M., Marcucci R., Migliorini A., et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents // *J Am Coll Cardiol*. 2008. Vol. 52, No. 9. P. 734–739. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.032
- 39.** Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 357, No. 20. P. 2001–2015. DOI: 10.1056/NEJMoa0706482
- 40.** Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial // *Lancet*. 2008. Vol. 371, No. 9621. P. 1353–1363. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60422-5
- 41.** Sanderson N.C., Parker W.A.E., Storey R.F. Ticagrelor: clinical development and future potential // *Rev Cardiovasc Med*. 2021. Vol. 22, No. 2. P. 373–394. DOI: 10.31083/j.rcm.2202044
- 42.** Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361, No. 11. P. 1045–1057. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
- 43.** James S., Budaj A., Aylward P., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial // *Circulation*. 2010. Vol. 122, No. 11. P. 1056–1067. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796
- 44.** Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W., et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, No. 23. P. 2155–2166. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312
- 45.** Parker W.A., Storey R.F. Long-term antiplatelet therapy following myocardial infarction: implications of PEGASUS-TIMI 54 // *Heart*. 2016. Vol. 102, No. 10. P. 83–789. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307858
- 46.** Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A., et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *J Am Coll Cardiol*. 2016. Vol. 68, No. 10. P. 1082–1115. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.513
- 47.** Bohne L.J., Johnson D., Rose R.A., et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights // *Front Physiol*. 2019. No. 10. P. 135. DOI: 10.3389/fphys.2019.00135
- 48.** Rizzo M.R., Sasso F.C., Marfella R., et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes // *J Diabetes Complicat*. 2015. Vol. 29, No. 1. P. 88–92. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.09.002
- 49.** Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur Heart J*. 2016. Vol. 37, No. 38. P. 2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- 50.** Lip G.Y., Nieuwlaet R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // *Chest*. 2010. Vol. 137, No. 2. P. 263–272. DOI: 10.1378/chest.09-1584
- 51.** Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet*. 2014. Vol. 383, No. 9921. P. 955–962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- 52.** Моисеев С.В. Профилактика сердечно-сосудистых исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом: прямые оральные антикоагулянты или варфарин? // *Клиническая фармакология и терапия*. 2019. Т. 28, № 3. С. 5–13.
- 53.** Böhm M., Ezekowitz M.D., Connolly J., et al. Changes in Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial // *J Am Coll Cardiol*. 2015. Vol. 65, No. 23. P. 2481–2493. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.577
- 54.** Del-Carpio Munoz F., Gharacholou S.M., Munger T.M., et al. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation // *Am J Card*. 2016. Vol. 117, No. 1. P. 69–75. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.046
- 55.** Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial

fibrillation // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39, No. 16. P. 1330–1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136

56. Kirchof P., Benussi S., Kotecha D., et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS // *Российский кардиологический журнал*. 2017. Т. 22, № 7. С. 7–86.

57. Redondo M., Caliezi C., Biasiutti F.D., et al. Increased fibrin monomer plasma concentration in stable coronary artery disease in patients without oral anticoagulation // *Atherosclerosis*. 2001. Vol. 157, No. 2. P. 417–422. DOI: 10.1016/s0021-9150(00)00731-0

58. Tosi F., Micaglio R., Sandri M., et al. Increased plasma thrombin potential is associated with stable coronary artery disease: An angiographically-controlled study // *Thromb Res*. 2017. No. 155. P. 16–22. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.04.021

59. Corrado E., Rizzo M., Muratori I., et al. Association of elevated fibrinogen and C-reactive protein levels with carotid lesions in patients with newly diagnosed hypertension or type II diabetes // *Arch Med Res*. 2006. Vol. 37, No. 8. P. 1004–1009. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.06.005

60. Festa A., Williams K., Tracy R.P., et al. Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident

type 2 diabetes // *Circulation*. 2006. Vol. 113, No. 14. P. 1753–1759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616177

61. Gibson C.M., Mega J.L., Burton P., et al. Rationale and design of the Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome // *Am Heart J*. 2011. Vol. 161, No. 5. P. 815–821.e6. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.01.026

62. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2018. Vol. 391, No. 10117. P. 205–218. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3

63. Кнуutti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25, № 2. ID 3757. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757

REFERENCES

1. Petrik GG, Pavlishhuk SA, Kosmacheva ED. Diabetes mellitus and cardiovascular complications: focus on hemostasis. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(3):114–118. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-3-114-118

2. Sergienko IV, Ansheles AA, Khalimov YuSh, et al. Kardiologicheskie aspekty sakharnogo diabeta 2 tipa. Moscow: Pero; 2018. 68 p. (In Russ.).

3. Krjukov EV, Kuchmin AN, Umanskaja EP. The main pathogenetic mechanisms of hypercoagulation in diabetes and the possibility of its drug correction. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;(2):165–174. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma64995

4. Salukhov VV, Gulyaev NI, Chepel' AI, et al. Preventive antiplatelet therapy of ischemic heart disease complications in conditions of variability of platelet response. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2020;15(4):82–90. (In Russ.). DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.20.88.016

5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 Rekomendatsii ESC/EASD po sakharnomu diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3839. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839

6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71

7. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. *Chest*. 2012;141(2):e89S–e119S. DOI: 10.1378/chest.11-2293

8. Bailey MA, Aggarwal R, Bridge KI, et al. Aspirin therapy is associated with less compact fibrin networks and enhanced

fibrinolysis in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Thromb Haemost*. 2015;13(5):795–801. DOI: 10.1111/jth.12872

9. Tehrani S, Antovic A, Mobarrez F, et al. High-dose aspirin is required to influence plasma fibrin network structure in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(2):404–408. DOI: 10.2337/dc11-1302

10. Ushkalova EA. Aspirin resistance: development mechanisms, diagnostic methods and clinical significance. *Farmateca*. 2006;(13):35–41. (In Russ.).

11. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(1):15–28. DOI: 10.1038/nrd985

12. Lordkipanidzé M. Advances in monitoring of aspirin therapy. *Platelets*. 2012;23(7):526–536. DOI: 10.3109/09537104.2012.711865

13. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc*. 2004;24(2):246–255.

14. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;26(336):195–198. DOI: 10.1136/bmj.39430.529549

15. Watala C, Pluta J, Golanski J, et al. Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. *J Mol Med (Berl)*. 2005;83(2):148–158. DOI: 10.1007/s00109-004-0600-x

16. Russo I, Viretto M, Barale C, et al. High glucose inhibits the aspirin-induced activation of the nitric oxide/cGMP/cGMP-dependent protein kinase pathway and does not affect the aspirin-induced

- inhibition of thromboxane synthesis in human platelets. *Diabetes*. 2012;61(11):2913–2921. DOI: 10.2337/db12-0040
17. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2012;164(4):600–606. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.06.008
18. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(5):563–571. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.01476.x
19. Bowman L, Maffham M, Stevens W, et al. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. *Am Heart J*. 2018;198:135–144. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.12.006
20. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2012;125(21):2649–2661. DOI: 10.1161/circulationaha.111.084996
21. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(2):126–142. DOI: 10.1177/0091270009343005
22. Fork FT, Lafolie P, Tóth E, Lindgärde F. Gastrointestinal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand. J Gastroenterol*. 2000;35(5):464–469. DOI: 10.1080/003655200750023705
23. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008;118(18):1894–1909. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087
24. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2007;154(2):221–231. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.04.014
25. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. 2006;108(7):2244–2247. DOI: 10.1182/blood-2006-04-013052
26. Mega JL, Simon T, Collet JP, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304(16):1821–1830. DOI: 10.1001/jama.2010.1543
27. Htun P, Fateh-Moghadam S, Bischofs C, et al. Low responsiveness to clopidogrel increases risk among CKD patients undergoing coronary intervention. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(4):627–633. DOI: 10.1681/ASN.2010020220
28. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation*. 2003;107(1):32–37. DOI: 10.1161/01.cir.0000047060.60595.cc
29. Serebruany VL, Malinin AI, Callahan KP, et al. Statins do not affect platelet inhibition with clopidogrel during coronary stenting. *Atherosclerosis*. 2001;159(1):239–241. DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00606-2
30. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1909–1917. DOI: 10.1056/NEJMoa1007964
31. Wu ZK, Wang JJ, Wang T, et al. Clopidogrel resistance response in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome: the role of hyperglycemia and obesity. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(4):378–382. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.04.009
32. Ferguson AD, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature. *Tex Heart Inst J* 2008;35(3):313–320.
33. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol*. 2009;103(10):1359–1363. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.01.342
34. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706–1717. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
35. Dedov II, Shestakova MV, Mayorova AYu, editors. Standards of specialized diabetes care. 10th ed. Moscow. 2021. 222 p. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM12802
36. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746
37. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(19):411–420. DOI: 10.1001/jama.288.19.2411
38. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(9):734–739. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.032
39. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001–2015. DOI: 10.1056/NEJMoa0706482
40. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9621):1353–1363. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60422-5
41. Sanderson NC, Parker WAE, Storey RF. Ticagrelor: clinical development and future potential. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(2):373–394. DOI: 10.31083/j.rcm2202044
42. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–1057. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
43. James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from

- the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122(11):1056–1067. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796
44. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155–2166. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312
45. Parker WA, Storey RF. Long-term antiplatelet therapy following myocardial infarction: implications of PEGASUS-TIMI 54. *Heart*. 2016;102(10):83–789. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307858
46. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1082–1115. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.513
47. Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, et al. The Association Between Diabetes Mellitus and Atrial Fibrillation: Clinical and Mechanistic Insights. *Front Physiol*. 2019;10:135. DOI: 10.3389/fphys.2019.00135
48. Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat*. 2015;29(1):88–92. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.09.002
49. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
50. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–272. DOI: 10.1378/chest.09-1584
51. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955–962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
52. Moiseev SV. Prevention of cardiovascular outcomes in diabetic patients with atrial fibrillation: direct oral anticoagulants or warfarin? *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019;28(3):5–13. (In Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-5-13
53. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly J, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(23):2481–2493. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.577
54. Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, et al. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Am J Card*. 2016;117(1):69–75. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.046
55. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330–1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
56. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(7):7–86. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86
57. Redondo M, Caliezi C, Biasiutti FD, et al. Increased fibrin monomer plasma concentration in stable coronary artery disease in patients without oral anticoagulation. *Atherosclerosis*. 2001;157(2):417–422. DOI: 10.1016/s0021-9150(00)00731-0
58. Tosi F, Micaglio R, Sandri M, et al. Increased plasma thrombin potential is associated with stable coronary artery disease: An angiographically-controlled study. *Thromb Res*. 2017;155:16–22. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.04.021
59. Corrado E, Rizzo M, Muratori I, et al. Association of elevated fibrinogen and C-reactive protein levels with carotid lesions in patients with newly diagnosed hypertension or type II diabetes. *Arch Med Res*. 2006;37(8):1004–1009. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.06.005
60. Festa A, Williams K, Tracy RP, et al. Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes. *Circulation*. 2006;113(14):1753–1759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616177
61. Gibson CM, Mega JL, Burton P, et al. Rationale and design of the Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;161(5):815–821.e6. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.01.026
62. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205–218. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
63. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3757. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757

ОБ АВТОРАХ

***Михаил Борисович Нагорный**, кандидат медицинских наук; e-mail: ilikedm@mail.ru; eLibrary SPIN: 1861-8100

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; Researcher ID: AAO-9491-2020; eLibrary SPIN: 3900-3441

AUTHORS INFO

***Mikhail B. Nagorny**, candidate of medical sciences; e-mail: ilikedm@mail.ru; eLibrary SPIN: 1861-8100

Evgeniy V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; Researcher ID: AAO-9491-2020; eLibrary SPIN: 3900-3441

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Алексей Николаевич Кучмин, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0003-2888-9625; eLibrary SPIN: 7787-1364

Елена Павловна Уманская, кандидат медицинских наук; e-mail: elenaumansk@mail.ru; eLibrary SPIN: 2690-3373

Андрей Александрович Шевелёв, кандидат медицинских наук; e-mail: tuostax@mail.ru; eLibrary SPIN: 5766-8003

Анна Михайловна Рожкова, врач-терапевт; e-mail: anna_rozhkova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5778-1237

Alexey N. Kuchmin, doctor of medical science, professor; ORCID: 0000-0003-2888-9625; eLibrary SPIN: 7787-1364

Elena P. Umanskaya, candidate of medical sciences; e-mail: elenaumansk@mail.ru; eLibrary SPIN: 2690-3373

Andrey A. Shevelev, candidate of medical sciences; e-mail: tuostax@mail.ru; eLibrary SPIN: 5766-8003

Anna M. Rozhkova, therapist; e-mail: anna_rozhkova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5778-1237