

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И МИКРОСОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРОГНОЗ И ВЫБОР АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Н.А. Козиолова, Е.А. Полянская, С.В. Миронова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

В обзоре представлена информация о распространённости как сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и его микрососудистых осложнений среди больных ишемической болезнью сердца (ИБС), так и ИБС среди больных с нарушениями углеводного обмена. Показано, что прогноз больных ИБС и СД 2 типа, особенно при наличии микрососудистых осложнений, крайне неблагоприятен, и характеризуется значительным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта, терминальной хронической болезни почек и нарушениями зрения. Отмечено, что, несмотря на успехи, достигнутые в лечении ИБС, СД 2 типа и его микрососудистых осложнений, сохраняется высокий риск общей сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При СД 2 типа, особенно при наличии микрососудистых осложнений и коморбидной патологии, выделены особые патогенетические механизмы тромботического риска и кровотечений. На основании проведённых больших рандомизированных клинических исследований в обзоре оценена эффективность и безопасность различных анти тромботических стратегий у больных стабильной ИБС, СД 2 типа при наличии микроваскулярных осложнений и коморбидной патологии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, микроваскулярные осложнения, ишемическая болезнь сердца, анти тромботическая терапия

**Для цитирования:** Козиолова Н.А., Полянская Е.А., Миронова С.В. Сахарный диабет 2 типа и микрососудистые осложнения у больных стабильной ишемической болезнью сердца: распространённость, прогноз и выбор анти тромботической терапии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(4):7-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-7-24

**Контактное лицо:** Козиолова Наталья Андреевна, [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru).

## TYPE TWO DIABETES MELLITUS AND MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE: PREVALENCE, PROGNOSIS AND CHOICE OF ANTITHROMBOTIC THERAPY

N.A. Koziolova, E.A. Polyanskaya, S.V. Mironova

E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

The review presents the prevalence of both type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) and its microvascular complications among patients with coronary heart disease (CHD), and CHD among patients with carbohydrate metabolism disorders. It is shown, that the prognosis of patients with CHD and type 2 DM, especially in the presence of microvascular complications, is extremely unfavorable, and is characterized by a significant increase in the risk of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, terminal stage of the chronic kidney disease and visual impairment. It was noted, that despite the successes achieved in the treatment of CHD, type 2 DM and its microvascular complications, there is a high risk of total, cardiovascular mortality and hospitalizations associated with cardiovascular diseases. In type 2 DM, especially in the presence of microvascular complications and comorbid pathology, special pathogenetic mechanisms of thrombotic risk and bleeding have been identified. Based on large randomized clinical trials, the review evaluated the efficacy and safety of various antithrombotic strategies in patients with stable CPB, type 2 DM in the presence of microvascular complications and comorbid pathology.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, microvascular complications, coronary artery disease, antithrombotic therapy

**For citation:** Koziołova 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. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-7-24

**Corresponding author:** Natalya A. Koziołova, nakoziolova@mail.ru.

## Сахарный диабет 2 типа — фактор высокого сердечно-сосудистого риска

Глобальная распространённость сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) по прогнозам резко возрастёт в ближайшие десятилетия по мере старения населения параллельно с растущим бременем избыточного веса и ожирения как в развитых, так и в развивающихся странах [1,2].

СД 2 типа характеризуется высокой частотой встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска. В одном из больших наблюдательных исследований, в которое было включено 20412 пациентов с СД 2 типа, было установлено, что почти 95% больных имели один или несколько факторов сердечно-сосудистого риска, отличных от гипергликемии [3]. Целевые показатели гликированного гемоглобина (HbA1c), артериального давления и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) у этих больных составили 26,5%, 27,8% и 42,6% соответственно. Только 4,1% пациентов достигали всех трёх целевых показателей.

СД 2 типа является самостоятельным признанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. В большом проспективном когортном исследовании среди лиц  $\geq 30$  лет у 18% пациентов с СД 2 типа развился инцидент ССЗ в течение 5,5 лет наблюдения [5].

Хорошо известен мета-анализ 102 проспективных наблюдательных исследований ( $n=698782$ ), который показал, что СД 2 типа увеличивает относительный риск (ОР) развития ИБС в 2 раза, коронарной смерти — в 2,31 раза, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) — на 82%, других сосудистых смертельных исходов — на 73% [6]. По оценкам этого мета-анализа, при распространённости среди взрослого населения в 10% на СД 2 типа приходится 11% случаев смерти от сосудистых заболеваний.

## Распространённость ИБС и СД 2 типа

Распространённость ИБС среди больных СД 2 типа составляет в среднем 14–21% [7, 8]. Обзор 57 статей, опубликованных за последние 10 лет, в который было включено 4 549 481 больных с СД 2 типа, показал, что у 21,2% была диагностирована ИБС (42 статьи,  $N = 3\ 833\ 200$ ), у 14,6% — стенокардия (4 исследования,  $N = 354\ 743$ ), у

10,0% ИМ (13 исследований,  $N = 3\ 518\ 833$ ) [9].

У 70–75% пациентов с установленной ИБС, по данным ряда наблюдательных исследований, выявляется сопутствующий СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), у 30% больных регистрируется явный СД 2 типа, у 10–20% определяют ранее не диагностированный СД 2 типа, у 25% больных верифицируют НТГ или предиабет [10, 11].

У больных СД 2 типа ИБС часто выявляется на более поздних стадиях заболевания при много-сосудистом поражении коронарного русла по сравнению с общей популяцией, поскольку у них часто наблюдается безболевого ишемия. В одном из наблюдательных исследований было продемонстрировано, что среди больных с СД 2 типа начиная с 30 лет без клинически установленной ИБС почти у 75% был выявлен распространённый коронарный атеросклероз с высокой степенью стенозирования, у 50% — мультифокальное атеросклеротическое поражение артерий [12]. Авторы сделали вывод о том, что у лиц с СД 2 типа атеросклеротический процесс развивается раньше, быстрее и более широко распространён.

В настоящее время уже выполнены исследования, которые продемонстрировали, что СД 2 типа является независимым предиктором тяжести ИБС при оценке по количеству поражённых коронарных артерий и жёстким сердечно-сосудистым конечным точкам у больных с семейной гиперхолестеринемией [13].

## Прогноз больных с СД 2 типа и атеросклеротическими ССЗ

ССЗ представляют собой основную группу причин заболеваемости и смертности у больных с СД 2 типа и возникают примерно на 15 лет раньше, чем у людей без нарушений углеводного обмена, и чаще встречаются у женщин [7, 14].

Есть сведения о том, что уровень смертности почти удваивается при сочетании СД 2 типа с ИМ или инсультом, что приводит к предполагаемому сокращению ожидаемой продолжительности жизни на 12 лет [15].

По данным систематического обзора 57 исследований между 2007 и 2017 гг., среди 4549481 больных с СД 2 типа смертность от ССЗ составила 50,3% (95%ДИ 37,0–63,7%) среди всех причин смертельных исходов [9]. Есть данные о том, что смертность от ССЗ у женщин с СД 2 типа выше,

чем у мужчин [16].

Субанализ РКИ TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) продемонстрировал структуру причин смерти среди больных с СД 2 типа [17]. За три года лечения среди 14671 включённого в РКИ больного с СД 2 типа было зарегистрировано 1084 смертельных исходов: 49% случаев были связаны с ССЗ, в 31% — зафиксированы не кардиоваскулярные причины, в 20% — причины были неизвестны. Среди сердечно-сосудистых причин смерти самой частой причиной была внезапная смерть (7%), ИМ стал причиной смерти в 21%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — в 12% случаев. Риск всех причин сердечно-сосудистой смерти был ниже среди пациентов без анамнеза ХСН. Рак стал самой частой причиной несердечно-сосудистых смертельных исходов (46% случаев). Авторы предполагают, что эффективное лечение атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и профилактика ХСН может представлять собой способ снижения риска сердечно-сосудистой смерти среди больных с СД 2 типа.

В последние годы появились убедительные данные о том, что ССЗ и смертность у больных СД 2 типа не зависят от возраста больного и, соответственно, длительности СД 2 типа. Так, в Шведском национальном регистре, в который было включено 318083 больных с СД 2 типа, в течение 5,63 года наблюдения было найдено, что пациенты с диагнозом СД 2 типа в возрасте 40 лет и младше имели самый высокий избыточный риск для общей смертности (ОР — 2,05, 95% ДИ — 1,81–2,33), сердечно-сосудистой смертности (ОР — 2,72, 95% ДИ — 2,13–3,48), некардиоваскулярной смертности (ОР — 1,95, 95% ДИ — 1,68–2,25) и ХСН (ОР — 4,77, 95% ДИ — 3,86–5,89) и ИБС (ОР — 4,33, 3,82–4,91) [18]. Все риски постепенно ослабевали с каждым увеличением десятилетия возраста больного. Коэффициенты риска для большинства исходов были численно выше у молодых женщин с СД 2 типа. Следовательно, чем моложе возраст больного и, соответственно, короче длительность СД 2 типа, тем выше риск смертельных исходов, ИБС, ХСН, что в свою очередь имеет большее значение для определения сроков и интенсивности вмешательств для принятия клинических решений и оказания помощи молодым больным в дебюте СД 2 типа.

Ряд авторов предлагают выделять фенотипы среди больных СД 2 типа и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые в значительной мере могут отличаться частоте сердечно-сосудистых событий и смертельным исходам. Кластерный анализ РКИ TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) и EXSCEL (Exenatide Study of

Cardiovascular Event Lowering) выделил 4 фенотипа: фенотип I включал мужчин белой расы с высокой распространенностью ИБС; фенотип II — пациентов азиатского происхождения с низким индексом массы тела; фенотип III — женщин с симптомами ИБС без коронарного атеросклероза; фенотип IV — пациентов с ХСН и дисфункцией почек [19]. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) встречалась в зависимости от фенотипа у 11,6%, 8,6%, 10,3% и 16,8% больных соответственно. Общая разница в сердечно-сосудистом риске для фенотипа с самым высоким и самым низким риском (фенотип IV против фенотипа II) была статистически значимой (ОР — 2,74, 95% ДИ — 2,29–3,29).

#### **Микрососудистые осложнения СД 2 типа: распространённость и риск сердечно-сосудистых событий**

В последние годы появляется информация о том, что наличие микрососудистых осложнений СД 2 типа вносит дополнительный негативный вклад в развитие смертельных исходов, преимущественно связанных с ССЗ [2].

Диабетические нефропатия, ретинопатия, кардиальная автономная нейропатия ответственны также за ухудшение качества жизни, инвалидность и преждевременную смерть, связанную с СД 2 типа.

Так, распространённость диабетической ретинопатии составляет среди больных с СД 34% [20]. Соотношение частоты верификации диабетической ретинопатии при СД 1 и 2 типа — 77,3% против 25,2% [21]. Среди всех случаев слепоты в мире диабетическая ретинопатия составляет 2,6% [20]. За последние 20 лет отмечается тревожный рост ухудшения зрения из-за диабетической ретинопатии на 27% и слепоты на 64%. После 20 лет течения почти у всех пациентов с первым и 60% пациентов со вторым типом СД развивается диабетическая ретинопатия [22]. Угрожающими зрению стадиями диабетической ретинопатии являются клинически значимый отёк соска зрительного нерва и пролиферативная стадия, включая отслойку сетчатки и кровоизлияния в стекловидное тело. В одном из наблюдательных исследований было показано, что среди 22 896 пациентов с СД 10,2% имели отёк соска зрительного нерва и/или пролиферативную диабетическую ретинопатию [21]. В одном из наблюдательных исследований было установлено, что смертность от всех причин была выше в группе больных с диабетической ретинопатией (38,7 умерших/1000 человеко-

лет) по сравнению с группой пациентов с несосудистыми осложнениями (18,1 умерших/1000 человеко-лет) [23]. Есть сведения о том, что диабетическая ретинопатия может быть использована в качестве независимого предиктора микроваскулярной коронарной дисфункции у пациентов с СД 2 типа без клинических проявлений ИБС [24].

Распространённость кардиальной автономной нейропатии среди больных СД 2 типа высока, варьируясь в широких пределах (от 31 до 73%) при отсутствии различий между мужчинами и женщинами [25]. Кардиальная автономная нейропатия определяется как нарушение кардиальной вегетативной нервной системы в результате повреждения нервных волокон, иннервирующих сердце, у больных с СД после исключения других причин. Кардиальная автономная нейропатия у больных с СД 2 типа связана с увеличением смертности, ССЗ, хронической болезни почек (ХБП).

В исследовании DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) кардиальная автономная нейропатия была тесно связана с безболевым ишемией миокарда независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [26]. Мета-анализ 12 перекрестных наблюдательных исследований подтвердил взаимосвязь кардиальной автономной нейропатии у больных с СД 2 типа с риском развития безболевого ишемии (ОР — 1,96, 95% ДИ — 1,53–2,51,  $p < 0,001$ ) [27]. Исследование Valensi P. et al. (2001) показало, что кардиальная автономная нейропатия является даже лучшим предиктором больших сердечно-сосудистых событий, чем безболевого ишемии ( $P = 0,04$ ) [28]. Патофизиология, связывающая эти два состояния у больных СД 2 типа, до сих пор неясна: предполагается наличие снижения болевого порога, изменение вегетативных воздействий на миокард и ишемических проявлений [29].

Диабетическая нефропатия — один из самых дискуссионных вопросов среди микрососудистых осложнений СД 2 типа как в определении, так и в диагностических критериях [30]. В большинстве международных и российских рекомендациях используется термин «диабетическая нефропатия». [31, 32].

Однако еще в 2007 г. Национальный почечный фонд США (KDOGI) внёс предложение о замене термина «диабетическая нефропатия» на «диабетическая болезнь почек (ДБП)», как долгосрочное широко распространённое серьёзное микрососудистое осложнение, определяемое как функциональные, структурные и клинические нарушения почек, вызванные СД [33]. Кроме того, ДБП тесно связана с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Из микросо-

судистых осложнений СД 2 типа ДБП может рассматриваться как наиболее неблагоприятное с точки зрения качества жизни и выживаемости пациентов.

Диагностические критерии диабетической нефропатии значительно различаются между различными рекомендациями. В одних рекомендациях диагностические критерии диабетической нефропатии представлены как преходящая альбуминурия, ретинопатия и отсутствие других заболеваний почек [34], в других — определение диабетической нефропатии базируется на четырёх основных критериях, таких как ренальная дисфункция, диабетическая ретинопатия, протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [35], в третьих — это клинический синдром при СД, который характеризуется преходящей альбуминурией ( $>300$  мг/сут. или  $>200$  мкг/мин.) в двух из трёх определений в течение 3–6 месяцев, прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и артериальная гипертензия [36].

Распространённость диабетической нефропатии в зависимости от стадии составляет 29–61%, согласно результатам рандомизированного клинического исследования (РКИ) UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 64 [37]. На момент постановки диагноза СД 2 типа у 7,3% пациентов регистрировалась микроальбуминурия, через 5 лет её распространённость увеличилась до 17,3%, через 10 лет — до 24,9%, через 15 лет — до 28,0%. У 29% больных определялось снижение СКФ ниже 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> в конце периода наблюдения. От постановки диагноза СД 2 типа прогрессирование диабетической нефропатии до увеличения экскреции альбумина с мочой происходило на 2,0% в год, до протеинурии — на 2,8% в год, до увеличения сывороточного креатинина 175 мкмоль/л и выше или потребности в заместительной почечной терапии — на 2,3% в год.

По данным Ling W et al. (2020), которые собрали данные свидетельств о смерти за 17 лет из 108 стран в базе данных Всемирной организации здравоохранения о смертности в период с 2000 по 2016 гг. с кодированием осложнений СД, было зарегистрировано 7 108 145 случаев смерти от СД [38]. Среди них 26,8% (1 904 787 случаев) были связаны с микрососудистыми осложнениями в поврежденных органах. Среди них самая высокая частота смертельных исходов регистрировалась у больных с диабетической нефропатией (1 355 085 случаев, 71,1%), значительно реже — с периферической микроангиопатией (515 293 случая, 27,1%), нейропатией (28 697 случаев, 1,5%) и ретинопатией (5751 случай, 0,3%). В течение 17-летнего периода общая стандартизированная по возрасту доля смертей,

связанных с микрососудистыми осложнениями, увеличилась на 37,9%. Это увеличение было в основном обусловлено увеличением частоты диабетической нефропатии на 159,8%.

Тем не менее многие исследователи единодушны в том, что диабетическая нефропатия для больных с СД 2 типа и ССЗ является дополнительным фактором риска неблагоприятного прогноза. Так, в РКИ UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) пациенты с СД 2 типа и увеличением концентрации креатинина плазмы или получающие заместительную терапию имели ежегодную смертность 19,2% (95% ДИ — 14,0–24,4%). [37]. Отмечено также увеличение риска сердечно-сосудистой смерти при прогрессировании диабетической нефропатии ( $p < 0,0001$ ) с годовым показателем 0,7% для больных в стадии отсутствия нефропатии, 2,0% для пациентов с увеличением экскреции альбумина с мочой, 3,5% для пациентов с протеинурией и 12,1% с увеличением креатинина плазмы или получающие заместительную почечную терапию. Больные с протеинурией чаще умирали в любой год наблюдения до того, как стала развиваться терминальная ХБП. В большом наблюдательном исследовании ( $n=30834$ ), проведенном в Японии, целью которого было сравнение показателей смертности от конкретных причин у пациентов с СД 2 типа с различными микрососудистыми осложнениями и без них в течение 5 лет, было показано, что смертность от всех причин была самой высокой (51,4 умерших/1000 человеко-лет) в группе больных с диабетической нефропатией, даже выше, чем в группе пациентов с макрососудистыми осложнениями (45,2 умерших/1000 человеко-лет) [23]. В группе больных с диабетической нефропатией показатели смертности от ИБС, цереброваскулярных, инфекционных заболеваний и рака также были самыми высокими по сравнению с группами пациентов с другими микрососудистыми осложнениями.

### **Вклад медикаментозной терапии СД 2 типа и ИБС в снижении риска сердечно-сосудистых событий**

ССЗ при СД 2 типа вносят существенный вклад в затраты на лечение. В одном из систематических обзоров определено, что ССЗ у пациентов с СД 2 типа несли значительную экономическую нагрузку как на уровне популяции, так и на уровне пациентов [9]. На уровне населения расходы на лечение ССЗ составляли от 20% до 49% от общих прямых затрат на лечение СД 2 типа. Средние годовые затраты на одного пациента для лечения ССЗ, ИБС, ХСН и инсульта были, со-

ответственно, на 112%, 107%, 59% и 322% выше по сравнению с пациентами с СД 2 типа без ССЗ. В среднем, лечение пациентов с ССЗ и СД 2 типа привело к увеличению затрат в диапазоне от 3418 до 9705 долларов США.

У больных с СД 2 типа и стабильной ИБС риск ишемических и геморрагических событий значительно возрастает по мере ухудшения гликемического контроля. Так, в многоцентровом регистре CORONOR (Suivi d'une cohorte de patients Coronariens stables en région Nord-pas-de-Calais), в который было включено 4184 больных стабильной ИБС, их них 1297 пациентов с СД 2 типа, было определено, что риск ишемических событий в течение 5 лет наблюдения был выше у пациентов с СД 2 типа при уровне  $HbA1c \geq 7\%$  (ОР — 1,57, 95% доверительный интервал (ДИ) — 1,25–1,93) по сравнению с больными при уровне  $HbA1c < 7\%$  (ОР — 1,06, 95% ДИ — 0,83–1,36) [39]. По сравнению с пациентами, не страдающими СД 2 типа, риск кровотечений, оценённый по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium) в 3 балла и более, был статистически значимо выше у пациентов с СД 2 типа даже при уровне  $HbA1c < 7\%$  (ОР — 1,66, 95% ДИ — 1,04–2,67), как и у пациентов с уровнем  $HbA1c \geq 7\%$  (ОР — 1,75, 95% ДИ — 1,07–2,86).

Аналогичные данные были получены в другом наблюдательном исследовании, в который было включено 26 435 пациентов с СД 2 типа с 2012 по 2016 гг. [40]. Клиническими переменными в исследовании были  $HbA1c$ , вес, рост, индекса массы тела, артериальное давление, ХС ЛПНП, статус курения и предшествующие ССЗ. Пациенты с СД 2 типа имели более высокую вероятность госпитализации из-за ССЗ при  $HbA1c \geq 9\%$  (ОР — 1,151, 95% ДИ — 1,032–1,284).

Тем не менее, результаты ряда РКИ по оценке эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов из групп ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа и агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида 1 типа у больных СД 2 типа и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями продемонстрировали статистически значимое снижение риска общей и сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций, связанных с ХСН [41].

Контроль факторов сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа может снижать риск развития ИБС. Так, в объединённом анализе двух больших наблюдательных исследований было продемонстрировано, что увеличение использования липидкорректирующих препаратов, обеспечивающих снижение ХС ЛПНП, позволило снизить заболеваемость ИБС на 33,6%, смертность от ИБС — на 27,2% у больных с СД 2 типа [42]. Тем не менее, авторы сделали вывод о том, что, несмотря на снижение этих показателей,

СД 2 типа по-прежнему связан с повышенным риском заболеваемости и смертности от ИБС, что подчёркивает необходимость продолжения профилактики его развития и управления сердечно-сосудистыми факторами риска. Этот вывод согласуется с данными трёхлетнего ретроспективного когортного исследования, в котором приняли участие 407 161 человек с СД 2 типа [7]. Исследователи отмечают, что, несмотря на улучшение кардиологической помощи, СД 2 типа по-прежнему удваивает риск смерти от ИМ, особенно у женщин: ОР 1,81 у женщин (95%ДИ — 1,27–2,59) против 1,48 у мужчин (95% ДИ — 1,10–1,99).

Пациенты с СД 2 типа и ИБС получают большую пользу от эзетимиба и ингибиторов PCSK9 из-за их более высокого абсолютного риска ССЗ по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [43].

Хорошо известен факт, что ингибиторы ан-

гиотензинпревращающего фермента снижают риск ИМ и смертности от всех причин у пациентов с СД 2 типа, атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и застойной ХСН [44].

По данным Шведского регистра, несмотря на успехи за последние 15 лет в лечении больных СД 2 типа и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, остается высокий остаточный риск смертельных исходов и госпитализаций, связанных с ССЗ [45].

### Патогенетические механизмы тромботических и геморрагических событий при СД 2 типа

В основе высокого тромботического риска у больных СД 2 типа лежат дополнительные патогенетические механизмы (рис.) [46].

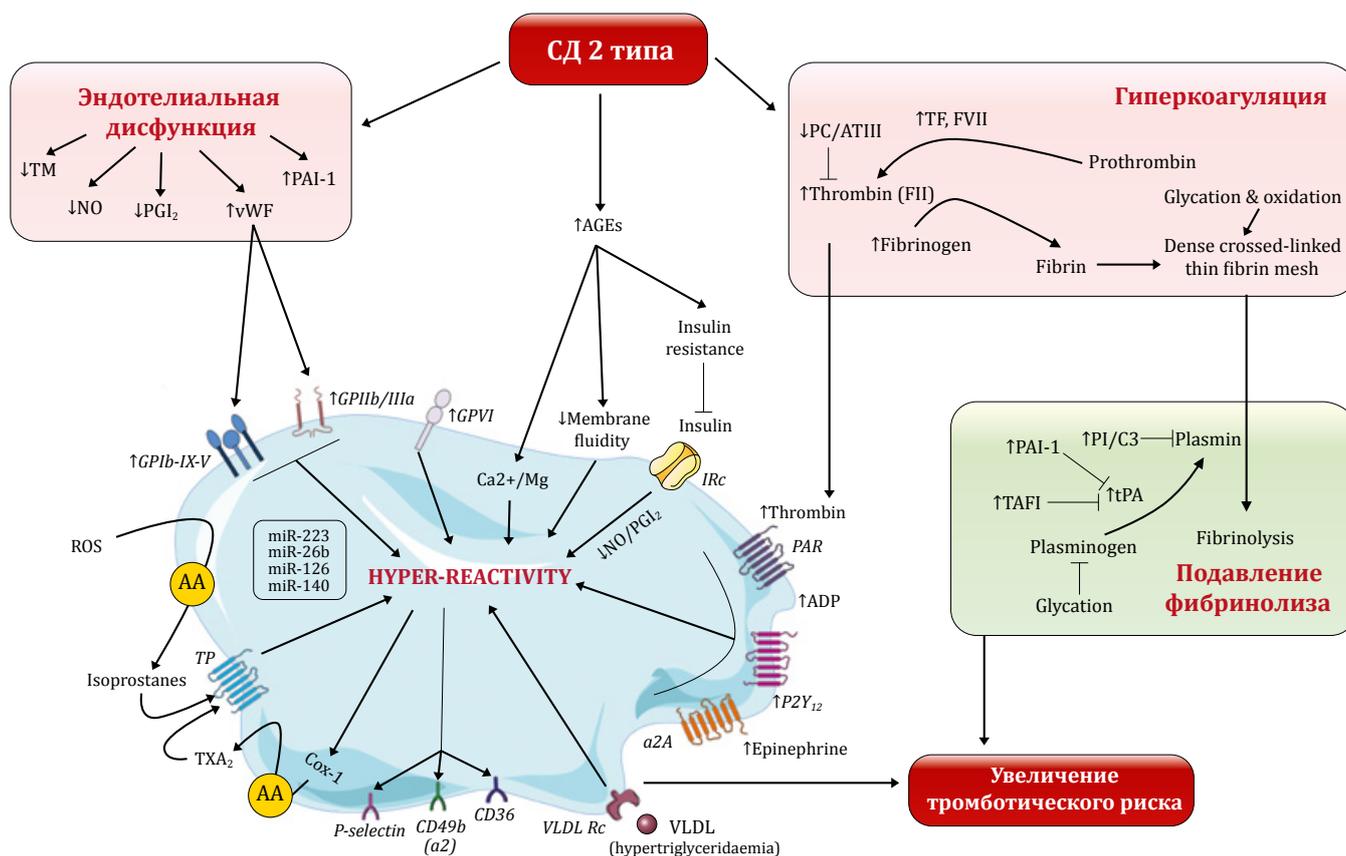


Рисунок. Патогенетические механизмы высокого тромботического риска у больных СД 2 типа.

**Примечания:** AA — арахидоновая кислота, ADP — аденозин дифосфат, AGE — конечные продукты гликозилирования, C3 — комплемент 3, Cox — циклооксигеназа, GP — гликопротеин, IRc — рецептор инсулина, miR — микроРНК, NO — оксид азота, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1, PAR — рецептор, активируемый протеазами, PC/ATIII — комплекс белка С b антитромбина III, PGI<sub>2</sub> — простагландин, PI — ингибитор плазминогена, ROS — реактивные формы кислорода, TAFI — тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза, TF — тканевой фактор, TM — тромбомодулин, tPA — активатора тканевого плазминогена, TR — рецептор тромбосана, TXA<sub>2</sub> — тромбосан A<sub>2</sub>, VLDL — липопротеиды очень низкой плотности, vWF — фактор Виллебранда.

Предполагается, что СД 2 типа, являясь индуктором эндотелиальной дисфункции, связан с последующим снижением экспрессии/высвобождения молекул, которые могут уменьшить активацию тромбоцитов и связанное с этим образование тромба. На уровне тромбоцитов существует несколько механизмов, с помощью которых при СД 2 типа может увеличиваться восприимчивость тромбоцитов к активации: более высокое содержание конечных продуктов гликозилирования, обуславливающих резистентность к инсулину и изменяющих текучесть мембраны; усиленный окислительный стресс, приводящий к образованию изопростанов, которые в свою очередь индуцируют активацию тромбоцитов путем взаимодействия с рецептором тромбоксана; более высокая продукция тромбоксана; повышенная экспрессия нескольких типов рецепторов, связанных с активацией тромбоцитов; более высокая реактивность нескольких агонистов тромбоцитов.

Что касается коагуляции, СД 2 типа связан с более высокими количествами тканевого фактора, тромбина и фибриногена, последний, в сочетании с более низким содержанием антикоагулянтных белков (комплекс белка С и антитромбина III) способствует образованию фибриновой сетки, которая подвергается гликозилированию и окислительным модификациям, становясь более плотной и устойчивой к фибринолизу.

СД 2 типа также связан с гипофибринолитическим состоянием, характеризующимся более высоким содержанием ингибиторов активатора тканевого плазминогена, таких как ингибитор активатора плазминогена-1 и тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза, и повышенным включением антифибринолитических белков в тромб (ингибитор плазмина и комплемент), которые в совокупности снижают эффективность фибринолиза.

С другой стороны, имеются сведения о том, что СД 2 типа, особенно при наличии микрососудистых осложнений, взаимосвязан и с риском кровотечений [47]. Гематурия наблюдалась у 15% больных СД 2 типа, как было показано в одном из обсервационных исследований (n=1958), и была взаимосвязана с диабетической нефропатией, протеинурией, более молодым возрастом больных и меньшей давностью СД 2 типа [48]. Гематурия была статистически значимо ассоциирована с увеличением ОР (ОР — 1,39, 95% ДИ — 1,10–1,76,  $p < 0,001$ ) терминальной стадии ХБП, особенно у пациентов с 1–3 стадиями, или соотношением белка мочи к креатинину  $< 1500$  мг/г. Отношение шансов (ОШ) при наличии гематурии для быстрого прогрессирования ХБП составило 1,81 (95% ДИ — 1,29–2,53,  $p < 0,001$ ). Okada S. et al. (2020) предполагают,

что даже микроскопическая гематурия является фактором риска терминальной ХБП при диабетической нефропатии, независимо от уровня протеинурии и почечной патологии [49].

В свою очередь в наблюдательном исследовании Zhang J, et al. (2018) было показано, что диабетическая ретинопатия взаимосвязана с тяжестью клубочковых поражений, являясь независимым фактором риска почечных исходов у пациентов с диабетической нефропатией [50]. При этом тяжёлые кровотечения при офтальмологических вмешательствах не зависят от приёма антиагрегантных или антикоагулянтных препаратов или их комбинаций, будучи взаимосвязаны с такой коморбидной патологией, как СД 2 типа и стеноз сонной артерии [48]. Следовательно, встаёт вопрос о соотношении частоты ишемических и геморрагических событий у больных ИБС и СД 2 типа, ответ на который позволит определить эффективный и безопасный выбор антитромботической терапии.

Для решения этого вопроса из регистра REACH (REDuction of Atherothrombosis for Continued Health) были отобраны стабильные пациенты с высоким риском атеротромботических событий, которые имели один и более критериев, соответствующих критериям включения в РКИ COMPASS, для оценки баланса рисков ишемических событий, представленных первичной конечной точкой (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт), и тяжёлых кровотечений, включающих геморрагический инсульт, госпитализации по поводу кровотечений и кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии в течение 4 лет наблюдения [51]. Пациенты были классифицированы по критериям, соответствующим критериям включения РКИ COMPASS следующим образом: возраст  $> 65$  лет имели 81,5% больных, СД 2 типа — 41,0%, умеренную ХБП — 40,2%, заболевания периферических артерий — 33,7%, статус курильщика — 13,8%, ХСН — 13,3%, ишемический инсульт — 11,1%, бессимптомный стеноз сонной артерии — 8,7% пациентов. Каждый критерий был связан с последовательным увеличением ОР ишемических и геморрагических событий. Риск ишемических событий был значительно выше, чем риск кровотечений, независимо от количества критериев включения РКИ COMPASS, которые были определены у каждого больного. При наличии у больных от 1 до 4 критериев частота ишемических событий в течение 4 лет составила соответственно 7,0% (95% ДИ — 5,6–8,7%), 12,5% (95% ДИ — 11,1–14,1%), 16,6% [95% ДИ — 14,7–18,6%) и 21,8% (95% ДИ — 19,9–23,9%), частота кровотечений была статистически значимо ниже и составила соответственно 1,5% (95% ДИ — 0,9–2,1%), 1,8% (95% ДИ — 1,3–2,2%),

2,0% (95% ДИ — 1,5–2,6%), 3,2% (95% ДИ — 2,6–3,9%). Авторы сделали вывод о том, что в популяции стабильных пациентов с высоким риском атеротромботических событий, независимо от количества факторов высокого ишемического риска, абсолютное увеличение частоты сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или инсульта значительно превышает риск тяжёлых кровотечений, что является показанием для применения антитромботической терапии у данной категории больных.

### Выбор антитромботической терапии при СД 2 типа и стабильной ИБС

СД 2 типа является самостоятельным фактором высокого ишемического риска у больных с многососудистой ИБС, согласно международным и российским рекомендациям [52, 53].

Поэтому в европейских рекомендациях указано, что следует рассмотреть дополнительное назначение к ацетилсалициловой кислоте второго антитромботического препарата для долгосрочной вторичной профилактики у больных СД 2 типа и ИБС без высокого риска кровотечений с уровнем доказательности II A [52]. Однако эффективность и безопасность различных антитромботических препаратов в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в плане снижения риска развития смертельных исходов, ишемических событий и увеличения кровотечений может значительно отличаться в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой, особенно в сравнении с больными ИБС без СД 2 типа.

Доказательная база эффективности и безопасности, комбинированной антитромботической терапии у больных стабильной ИБС и СД 2 типа представлена в таблице [54].

Таблица

### Эффективность и безопасность антитромботической терапии у больных стабильной ИБС и СД 2 типа по данным РКИ

Трайл	Популяция	Терапия/ Длительность	Первичные конечные точки	Пациенты с СД 2 типа (n)	Первичные конечные точки у больных с СД 2 типа (%)
CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) [55]	Стабильная ИБС после ИМ с высоким атеротромботическим риском	Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел против аспирина, 28 месяцев	СС смерть, ИМ, инсульт, кровотечения	6555	СС события: 6,7% против 7,7%; P = 0,048 без нефропатии; 11,4% против 12,0%; P = 0,84 с нефропатией без статистически значимых различий по риску кровотечений
DAPT (The Dual Antiplatelet Therapy) [56]	Стабильная ИБС после первичного или планового ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием	Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел или прасугрел против ацетилсалициловой кислоты, 30 месяцев	Тромбоз стента, смерть, ИМ или инсульт, умеренные и тяжелые кровотечения по GUSTO и BARC	3391	СС события: 6,6% против 7,0% (ОР 0,92, 95% ДИ 0,71–1,20). Риск кровотечений такой же, как в общей популяции (2,53% против 1,57%, ОР 1,61, 95% ДИ 1,21–2,16, P=0,001; interaction P=0,61)
TRA 2°P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events-TIMI 50) [57]	Стабильная ИБС после ИМ (от 2 недель до 12 мес)	Ацетилсалициловая кислота (98%) + тиенопиридины (74,7%) в первый год ИМ, далее ацетилсалициловая кислота или тиенопиридины в комбинации с ворапаксаром сульфатом 2,5 мг в сутки в сравнении с монотерапией, 3 года	Большие СС события (СС смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), умеренные и тяжелые кровотечения по GUSTO и TIMI	3623	Большие СС события: 11,4% против 14,3% (ОР 0,73, 95% ДИ 0,60–0,89) Риск умеренных и тяжелых кровотечений по GUSTO (4,4% против 2,6%, ОР 1,60, 95% ДИ 1,07–2,40, P=0,020; interaction P=0,93) Риск клинически значимых кровотечений по TIMI (17,1% против 11,4%, ОР 1,50, 95% ДИ 1,24–1,82)

Таблица (окончание)

Трайл	Популяция	Терапия/ Длительность	Первичные конечные точки	Пациен- ты с СД 2 типа (n)	Первичные конечные точки у больных с СД 2 типа (%)
PEGASUS TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) [58]	Больные ИБС после ИМ	Ацетилсалициловая кислота 75-100 мг в сутки против ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг в сутки + тикагрелор 60 мг дважды в день, 33 месяца	СС смерть, ИМ, инсульт, большие кровотечения по TIMI	6806	СС события: Ацетилсалициловая кислота: 11,6%, тикагрелор 60 мг: 10, 0%, ОР: 0,83(95%ДИ 0,69–1,04) Большие кровотечения: Ацетилсалициловая кислота: 0,9%, тикагрелор 60 мг: 2,5%, ОР 2,47 (95% ДИ 1,40–4,35)
COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) [59]	Стабильная ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, с или без ИМ, ЧКВ, КШ в анамнезе	Ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки против ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки + ривароксабан 2,5 мг дважды в сутки против ривароксабан 5 мг дважды в сутки, 1,95 лет	Большие СС события, фатальные кровотечения, симптоматические кровотечения в критический орган или область, кровотечения, приводящие к повторным операциям, госпитализациям или обращениям	9098	СС события: Ацетилсалициловая кислота: 6,9%, аспирин +ривароксабан 2,5 мг дважды в сутки: 5,0% ОР 0,72 (95%ДИ 0,58–0,88) Большие кровотечения: Ацетилсалициловая кислота: 1,9%, аспирин +ривароксабан 2,5 мг дважды в сутки: 3,2% ОР 1,65 (1,20–2,27)
THEMIS (Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study) [60]	Больные 50 лет и старше с СД 2 типа, и ИБС без ИМ и инсульта в анамнезе	Ацетилсалициловая кислота 150 мг в сутки против тикагрелора 60 мг дважды в сутки + ацетилсалициловая кислота, 40 месяцев	СС смерть, ИМ, инсульт, большие кровотечения по TIMI	19220	СС события: Ацетилсалициловая кислота: 8,5%, тикагрелор: 7,7% ОР 0,90 (95%ДИ 0,81–0,99) Большие кровотечения: Ацетилсалициловая кислота: 1,0%, тикагрелор: 2,2%, ОР 2,32 (95% ДИ 1,82–2,94) Интракраниальные кровотечения: Ацетилсалициловая кислота: 0,5%, тикагрелор: 0,7%, ОР 1,71 (95% ДИ 1,18–2,48), P<0,005 Досрочное прерывание лечения: Ацетилсалициловая кислота 25,4%, тикагрелор: 34,5%, ОР 1,50 (95%ДИ 1,42–1,58), P<0,001

**Примечания.** ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ОР — относительный риск, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, СС события — сердечно-сосудистые события, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, GUSTO — Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Таким образом, эффективность и безопасность комбинации клопидогрела с аспирином представлена лишь в одном *post hoc* анализе CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) у больных с СД 2 типа (n=6555) после ИМ в течении 28 месяцев терапии и одном субанализе DAPT (The Dual Antiplatelet Therapy) у больных с СД 2 типа после чрескожного коронар-

ного вмешательства (ЧКВ) в течение 30 месяцев, в котором также оценивались эффективность и безопасность прасугрела [55, 56]. Даже при высокой эффективности и безопасности двойной антитромбоцитарной терапии клопидогрела или прасугрела в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в этих субанализах уровень и класс доказательности не может соответствовать IIА А. Более того, снижение ОР сердечно-сосудистых

событий при использовании комбинации клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой у больных стабильной ИБС, СД 2 типа и диабетической нефропатией было статистически не значимо, как и комбинация прасугрела/или клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой у больных СД 2 типа после ЧКВ при сохранении высокого ОР умеренных и тяжёлых кровотечений по GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries) и BARC (Bleeding Academic Research Consortium). Кроме этого, в РКИ DAPT в целом при комбинации ингибиторов P2Y12 с ацетилсалициловой кислотой было определено статистически значимое увеличение смертности, не связанной с ССЗ (ОР — 2,23 95% ДИ — 1,32–3,78,  $p=0,002$ ).

В субанализе РКИ TRA 2°P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events-TIMI 50) оценка эффективности и безопасности ворапаксара у больных СД 2 типа затруднена из-за того, что в анализ включали пациентов с ИМ, начиная с первого года после индексного события, согласно дизайну исследования, и исключали больных с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, что в инструкции к препарату в США стало противопоказанием [57]. Несмотря на то, что у больных с СД 2 типа после ИМ ворапаксар в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией в первый год и далее до 3 лет в комбинации преимущественно с ацетилсалициловой кислотой, продемонстрировал снижение ОР больших сердечно-сосудистых событий при сохранении риска умеренных и тяжёлых кровотечений по GUSTO, снижение ОР общей ( $p=0,360$ ) и сердечно-сосудистой смертности ( $p=0,430$ ) не было достигнуто.

При оценке результатов субанализа РКИ PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54), в который включены больные с СД 2 типа после ИМ, было найдено, что тикагрелор (объединенный анализ доз 60 мг и 90 мг в сутки) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой статистически значимо снижает риск первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт) на 16% (ОР — 0,84, 95% ДИ — 0,72–0,99) [58].

Однако при пересчёте на дозу тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки дополнительно к ацетилсалициловой кислоте, которая указана в рекомендациях и инструкции к препарату для больных после ИМ с СД 2 типа, статистически значимого снижения ОР первичной конечной точки не было получено (ОР — 0,83, 95% ДИ — 0,69–1,04).

При этом статистически значимо увеличивается ОР больших кровотечений по TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (ОР — 2,47, 95% ДИ — 1,40–4,35,  $p=0,0018$ ). Ограничением назначения двойной антитромбоцитарной терапии тикагрелора 60 мг 2 раза в день и ацетилсалициловой кислоты является давность ИМ более 2 лет, при которой эффективность такой стратегии становится клинически не значимой [61].

Уникальное по своему дизайну было выполнено РКИ THEMIS (Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study), в котором была предпринята попытка предотвратить риск развития больших сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа и стабильной ИБС без ИМ и инсульта в анамнезе при использовании комбинации тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки с ацетилсалициловой кислотой в течение 40 недель лечения [60]. Несмотря на снижение ОР больших СС событий (ОР 0,90, 95% ДИ — 0,81–0,99,  $p=0,04$ ), отмечалось увеличение ОР больших кровотечений по TIMI более, чем в 2 раза (ОР — 2,32, 95% ДИ — 1,82–2,94,  $p < 0,001$ ), интракраниальных кровотечений (ОР — 1,71, 95% ДИ — 1,18–2,48,  $p < 0,005$ ), и в 1,5 раза чаще было зафиксировано досрочное прерывание терапии в группе тикагрелора (ОР — 1,50, 95% ДИ — 1,42–1,58,  $p < 0,001$ ). Хотя в группе больных СД 2 типа и ИБС, которым было выполнено ЧКВ, снижение ОР первичной конечной точки было более выражено без увеличения риска интракраниальных кровоизлияний [62].

Наиболее убедительные результаты эффективности и безопасности двойной антитромботической терапии были продемонстрированы в субанализе РКИ COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) у больных стабильной ИБС [59]. При наличии СД 2 типа и стабильной ИБС применение ривароксана 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки привело к снижению ОР первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт) на 28% (ОР 0,72, 95% ДИ 0,58–0,88), ОР увеличения больших кровотечений по критериям ISTH (International Society on Thrombosis Haemostasis) не превышал значений, представленных в общей популяции больных с ИБС и периферическим атеросклерозом, и составил 1,65 (95% ДИ — 1,20–2,27). Увеличения риска смертельных, интракраниальных кровотечений, кровотечений в критический орган на двойной антитромботической терапии в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой не отмечено. Снижение ОР суммарного показателя

наиболее тяжёлых кровотечений (кровотечение со смертельным исходом, внутримозговые кровотечения или кровоизлияния в критический орган) и значимых сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ) составило 25% (ОР — 0,75; 95% ДИ — 0,62–0,92). Эффективность и безопасность комбинации ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки с ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки не зависит от давности ИМ, формы стабильной ИБС.

В субанализе РКИ COMPASS, выполненном специально для больных СД 2 типа и атеросклеротическими ССЗ (n=9098, 36 месяцев лечения), было продемонстрировано, что двойная терапия ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки у больных с ишемическими событиями в анамнезе (ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака) снижает ОР СС смерти, нефатального ИМ или инсульта на 27% (ОР — 0,73, 95% ДИ — 0,59–0,91, p=0,006), при наличии ЧКВ и коронарного шунтирования (КШ) в анамнезе — на 25% (ОР — 0,75, 95% ДИ — 0,59–0,95, p=0,02), при наличии ишемических событий, ЧКВ или КШ — на 26% (ОР — 0,74, 95% ДИ — 0,61–0,91, p=0,004) [63]. Увеличение ОР больших кровотечений по ISTH у больных с СД 2 типа и атеросклеротическими ССЗ было сопоставимо с увеличением ОР в общей популяции больных РКИ COMPASS. Дополнительно применение ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки у больных СД 2 типа и атеросклеротическими ССЗ обеспечивало снижение ОР инсульта на 37% (ОР — 0,63, 95% ДИ — 0,46–0,90, p=0,01), ампутаций — на 50% (ОР — 0,50, 95% ДИ — 0,25–1,00, p=0,04), общей смертности — на 19% (ОР — 0,81, 95% ДИ — 0,65–1,00, p=0,05).

### **Выбор антитромботической терапии у больных СД 2 типа после плановой реваскуляризации коронарных артерий**

Одним из дискуссионных вопросов остается выбор плановой реваскуляризации у больных СД 2 типа и ИБС при наличии показаний. В одном из последних мета-анализов 25 наблюдательных и РКИ было вновь определено, что у пациентов с СД 2 типа, которым было выполнено КШ, значительно снижался ОР 5-летней общей смертности, больших неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, ИМ и потребности в повторной реваскуляризации [64]. У больных СД 2 типа, перенёсших плановое ЧКВ, имелась лишь тенденция снижения риска инсульта. Авторы мета-анализа отмечают, что внедрение в клиническую практику стентов с

лекарственным покрытием новых поколений, значительно нивелируют различия по прогнозу между плановыми КШ и ЧКВ, но КШ пока продолжает превосходить.

Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, решение о необходимости реваскуляризации и выборе её метода у пациентов с СД 2 типа и многососудистой ИБС определяется «кардиологической командой» [65]. Для больных с СД 2 типа и трёхсосудистым поражением коронарного русла предпочтительным методом остается КШ. ЧКВ может быть рассмотрено, если больные с СД 2 типа имеют противопоказания к проведению КШ и/или высокий риск осложнений в пери- и послеоперационном периоде.

В связи с тем, что в больших РКИ показана необходимость долгосрочных антитромботических стратегий больным ИБС, СД 2 типа после выполнения процедур плановой реваскуляризации, встаёт вопрос о сроках продолжения двойной антитромбоцитарной терапии и возможности переключения на антитромботическую терапию с включением антикоагулянта ривароксабана, которая реально может улучшить прогноз данной категории больных.

В тех же рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по коронарной реваскуляризации длительность двойной антитромбоцитарной терапии после проведения плановой ЧКВ при использовании стента с лекарственным покрытием может ограничиться 1–3 месяцами с переходом на монотерапию ингибиторами P2Y12 для снижения риска кровотечений [65]. При низком риске кровотечений рекомендуется длительность двойной терапии ацетилсалициловой кислотой и ингибитором P2Y12 после плановой ЧКВ до 6 месяцев, более длительный приём нецелесообразен. Следовательно, можно предположить, что для снижения ОР смертельных исходов больным ИБС и СД 2 типа при отсутствии высокого геморрагического риска через 6 месяцев после проведения планового ЧКВ можно отменить ингибитор P2Y12 и к ацетилсалициловой кислоте добавить ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки. Так в субанализе РКИ COMPASS среди 16560 больных со стабильной ИБС у 9862 (59,6%) пациентов в анамнезе было выполнение плановой ЧКВ, причем 35,7% больных имели СД 2 типа [66]. Давность выполнения ЧКВ у 5% больных составила менее 1 года, следовательно, у этой категории больных назначение комбинации ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты было проведено в эти же сроки. У 20,3% давность выполнения ЧКВ была от 1 до 2 лет, у 12% больных — от 2 до 3 лет, у 62,2% — более 3 лет. Независимо от наличия в анамнезе больных

ЧКВ, комбинация ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой приводила к снижению ОР больших сердечно-сосудистых событий на 26% (ОР — 0,74, 95% ДИ — 0,61–0,88] и общей смертности — на 27% (ОР — 0,73, 95% ДИ — 0,58–0,92) при увеличении ОР больших кровотечений как общей популяции исследования (ОР — 1,72, 95% ДИ — 1,34–2,21). У пациентов с ЧКВ в анамнезе двойная терапия ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой обеспечивала снижение ОР больших сердечно-сосудистых событий независимо от давности выполнения реваскуляризации (уже через 1 год и до 10 лет;  $P$ -взаимодействие=0,65).

В отношении КШ у больных стабильной ИБС имеются данные РКИ о том, что двойная антитромбоцитарная терапия с ацетилсалициловой кислотой или монотерапия ингибиторами P2Y<sub>12</sub> не приводят к улучшению показателей проходимости трансплантата или клинических исходов по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой, по крайней мере, при использовании искусственного кровообращения [67]. Защитные эффекты двойной антитромбоцитарной терапии, как правило, наблюдались только у пациентов, перенёсших КШ без применения аппарата искусственного кровообращения. В целом, добавление тиенопиридинов увеличивало риск больших кровотечений. Для больных с СД 2 типа был выполнен *post hoc* анализ нерандомизированного исследования FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease), в котором сравнивалась эффективность и безопасность двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой, назначаемых через 30 дней после КШ [68]. Не было выявлено существенной разницы в снижении первичной конечной точке (общая смертность, нефатальный ИМ или инсульт) в течение 5 лет наблюдения между пациентами, получавшими двойную антитромбоцитарную терапию или монотерапию ацетилсалициловой кислотой (12,6% против 16,0%; ОР — 0,83; 95% ДИ — 0,54–1,27;  $p=0,39$ ). Первичная конечная точка была аналогичной в подгруппах с ИМ до КШ (15,2% против 16,5%; ОР — 1,06; 95% ДИ — 0,53–2,10;  $p = 0,88$ ) и со стабильной стенокардией (11,6% против 15,8%; ОР — 0,82, 95% ДИ — 0,50–1,343;  $p = 0,42$ ). Результаты в обеих групп лечения также были сопоставимы по показателю SYNTAX (Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery), продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии, полноте реваскуляризации и при проведении КШ без использования аппарата искусственного крово-

обращения. Группы также статистически значимо не отличались по частоте развития больших кровотечений (5,6% против 5,7%; ОР — 1,00, 95% ДИ — 0,50–1,99;  $p = 0,99$ ), потребности в трансфузии крови (4,8% против 4,5%; ОР — 1,09; 95% ДИ — 0,51–2,34;  $p = 0,82$ ), или госпитализаций по поводу кровотечений (2,6% против 3,3%; ОР — 0,85, 95% ДИ — 0,34–2,17;  $p = 0,74$ ). Авторы сделали вывод, что рутинное использование двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с СД 2 типа после КШ в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой не может быть клинически оправдано.

Но в настоящее время имеются доказательства того, что применение антикоагулянтной терапии в комбинации с ацетилсалициловой кислотой даже в ранние сроки после КШ может снизить частоту серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, в заранее спланированном субисследовании РКИ COMPASS, в которое было включено 1448 пациентов через 4–14 дней после операции КШ (75,3% с использованием аппарата искусственного кровообращения), в том числе у 37,7% больных был СД 2 типа, у 62,2% — перенесённый ИМ, было продемонстрировано, что комбинация ривароксабана 2,5 мг два раза в день плюс ацетилсалициловая кислота 100 мг в день в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой 100 мг в день была связана с аналогичным снижением ОР больших сердечно-сосудистых событий, наблюдаемых в общем РКИ COMPASS, хотя не уменьшался ОР окклюзии шунта, определяемой по данным компьютерной ангиографии через 1 год у пациентов с операцией КШ [69]. Тем не менее, частота окклюзии венозного шунта через 1 год ( $\approx 9\%$ ) была существенно ниже в субисследовании COMPASS, чем в других РКИ, и ниже, чем предполагали исследователи при разработке дизайна [70]. Также следует отметить, что в первые 30 дней после операции КШ не было ни одного смертельного кровотечения или тампонады сердца, несмотря на начало антикоагулянтной терапии уже через 4–14 дней после операции. Следовательно, как заключают авторы, разумно и безопасно использовать комбинацию ривароксабана 2,5 мг два раза в день плюс ацетилсалициловая кислота у пациентов, перенесших операцию КШ [69].

### Выбор антитромботической терапии у больных ИБС и диабетической нефропатией

Предполагается, что у каждого четвертого больного с СД 2 типа и ИБС развивается диабетическая нефропатия со снижением СКФ <60 мл/мин./1,76м<sup>2</sup>, как было выявлено в РКИ THEMIS

[60]. Наличие диабетической нефропатии, как известно, ассоциируется не только с риском развития атеротромботических событий, но и увеличением частоты кровотечений [71]. В результате из-за опасений увеличения риска кровотечений в реальной клинической практике при выборе антитромботической терапии для больных высокого ишемического риска в сочетании с ХБП часто применяется не двойная терапия, а монотерапия ацетилсалициловой кислотой. Данные большого регистра больных с ИБС указывают на то, что около половины больных реальной клинической практики соответствует критериям включения, которые использовались в РКИ COMPASS, и им показана комбинированная терапия ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой [72].

В РКИ COMPASS среди больных ИБС и атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий, у которых в 22% случаев регистрировалась ХБП, в 37% — СД 2 типа, частота больших сердечно-сосудистых событий у больных с ренальной дисфункцией превышала частоту больших кровотечений более чем 3 раза: 8,4% против 2,7% [73]. Поэтому принципиально важно отметить, что применение двойной терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки у больных высокого ишемического риска со СКФ < 60 мл/мин./1,76 м<sup>2</sup> обеспечивает даже более низкий ОР больших кровотечений по критериям ISTH (ОР — 1,47, 95% ДИ — 1,05–2,07) в сравнении с больными без ренальной дисфункции (ОР — 1,81, 95% ДИ — 1,44–2,28) при сохранении высокой эффективности в снижении ОР сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или инсульта (ОР — 0,75, 95% ДИ — 0,6–0,94).

### **Выбор антитромботической терапии у больных ИБС с высокой частотой коморбидности и полипрагмазии**

Наряду с тем, что у больных ИБС самой частой сопутствующей патологией, как было найдено в одном из больших мета-анализов наблюдательных исследований, является перенесённый ИМ и СД 2 типа, данная патология характеризуется высокой частотой регистрации коморбидных заболеваний в целом [74]. В одном из сетевых анализов сопутствующих физических и психических заболеваний с использованием крупномасштабных административных баз данных среди 1035338 госпитализированных пациентов с ИБС при выписке среднее количество сопутствующих заболеваний составило 5, а доля пациентов, по крайней мере с двумя сопутствующими заболеваниями, — 90,59% [75]. Мужчины демонстри-

ровали большее количество сопутствующих заболеваний, чем женщины, особенно у лиц старше 70 лет. Поэтому важно отметить, что по мере увеличения частоты коморбидной патологии у больных ИБС и атеросклерозом периферических артерий (мультифокальный атеросклероз, снижение СКФ < 60 мл/мин./1,75 м<sup>2</sup>, ХСН, СД 2 типа) комбинация ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой обеспечивала снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, которое возрастало по мере увеличения исходного риска, связанного с коморбидной патологией [76].

Высокая коморбидность всегда взаимосвязана с полипрагмазией. Так, в одном из ретроспективных наблюдательных исследований, в котором оценивалась частота полипрагмазии (5 и более препаратов) среди 607 больных с СД 2 типа, было определено, что среднее количество принимаемых препаратов составило 6,7±2,5 [77]. 77,9% пациентов с СД 2 типа имели полипрагмазию. Среднее количество препаратов, применяемых пациентами в группе полипрагмазии, составило 7,7±1,7. У пациентов с СД 2 типа полипрагмазия была выше у женщин, людей старшего возраста, с длительным анамнезом СД и наличием коморбидной патологии.

В свою очередь полипрагмазия — это один из главных факторов лекарственных взаимодействий, которые могут быть причиной осложнений и неблагоприятного прогноза. В одном из наблюдательных исследований, в который было включено 444 больных с СД 2 типа в возрасте 65 лет и старше, лекарственные взаимодействия были проанализированы с использованием платформы Micromedex [78]. В общей сложности 8,7% пациентов имели потенциально серьезные клинически значимые лекарственные взаимодействия. В одном из наблюдательных исследований был сделан вывод, что при приёме прямых пероральных антикоагулянтов риск кровотечений может увеличиваться, если у больного регистрируется одновременно три и более лекарственных взаимодействий, особенно в комбинации с ацетилсалициловой кислотой [79].

Поэтому крайне актуальным с позиций коморбидности, полипрагмазии и лекарственных взаимодействий является субанализ РКИ COMPASS, в котором была дана оценка того, насколько различаются преимущества и риски применения ривароксабана плюс ацетилсалициловая кислота у пациентов с ИБС, периферическим атеросклерозом и сопутствующими заболеваниями, получающими несколько лекарственных препаратов [80]. Оказалось, что по мере увеличения количества принимаемых препаратов, возрастает и частота встречаемости СД

2 типа: при приёме трёх лекарственных средств у каждого четвертого больного выявлялся СД 2 типа, при приёме четырёх — у половины пациентов, при применении пяти и более препаратов — у 75,4%. Риск ишемических событий был выше у пациентов с полипрагмазией (ОР — 1,7, 95% ДИ — 1,5–2,1 для >4 против 0–2) и полиморбидностью (ОР — 2,3, 1,8–2,1 для >3 против 0–1). Полиморбидность (но не полипрагмазия) была связана с более высоким риском больших кровотечений. При этом эффективность, безопасность и чистая клиническая польза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки не были взаимосвязаны количеством принимаемых лекарственных средств или сопутствующих заболеваний. Пациенты, принимавшие большее количество препаратов, получили наибольшее снижение суммарного риска клинических значимых событий, связанных как ишемическими, так и геморрагическими осложнениями, при добавлении ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки к ацетилсалициловой кислоте (1,1% против 0,4% снижения при >4 против 0–2 сердечно-сосудистых препаратов).

И в заключение хотелось бы привести результаты независимого сетевого мета-анализа 4 РКИ, в котором оценивалась эффективность и безопасность долгосрочных антитромботических стратегий у пациентов с хроническим коронарным синдромом [81]. В мета-анализ были включены РКИ THEMIS, в котором у всех больных был СД 2 типа, COMPASS, PEGASUS-TIMI 54 и DAPT, в которых СД 2 типа регистрировался у каждого третьего больного. ОШ и 95%ДИ были рассчитаны как мера размера эффекта. Результаты сетевого мета-анализа показали, что по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой снижение ОР больших неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий составило 0,86; (95% ДИ, 0,80–0,93) для тикагрелора плюс ацетилсалициловая кислота, 0,89 (95% ДИ, 0,78–1,02) для монотерапии ривароксабаном в дозе 5 мг в сутки, 0,74 (95% ДИ — 0,64–0,85) для ривароксабана плюс ацетилсалициловая кислота и 0,72 (95% ДИ, 0,60–0,86) для тиенопиридина плюс аспирин. По сравнению с монотерапией аспирином, увеличение ОР больших кровотечений составило 2,15 (95% ДИ, 1,78–2,59) для тикагрелора плюс ацетилсалициловая кислота, 1,51 (95% ДИ, 1,23–1,85) для монотерапии ривароксабаном и 1,68 (95% ДИ, 1,37–2,05) для ривароксабана плюс ацетилсалициловая кислота, 1,68 (95% ДИ, 1,16–2,43 для умеренных кровотечений по GUSTO) для тиенопиридинов в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Снижение ОР общей смертности было обнаружено только для ривароксабана плюс ацетилсалициловая кислота по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой

(ОШ, 0,76; 95% ДИ, 0,65–0,90), тикагрелором плюс ацетилсалициловая кислота (ОШ, 0,79; 95% ДИ, 0,66–0,95), монотерапией ривароксабаном (ОШ, 0,82; 95% ДИ, 0,69–0,97) и схемы тиенопиридинов плюс ацетилсалициловая кислота (ОШ, 0,58; 95% ДИ, 0,41–0,82). В заключении авторы сделали вывод, что все антитромботические стратегии в сочетании с ацетилсалициловой кислотой значительно снижали частоту больших неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий и увеличивали риск больших кровотечений по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. Учитывая исходы всех ишемических, геморрагических событий и смертности от всех причин, ривароксабан плюс ацетилсалициловая кислота, по-видимому, является предпочтительным долгосрочным антитромботическим режимом для пациентов с хроническим коронарным синдромом и факторами высокого риска.

### Заключение

Таким образом, СД 2 типа и микрососудистые осложнения являются самостоятельными факторами риска развития ССЗ и ИБС. За последние 30 лет выросла распространённость как СД 2 типа и его микрососудистых осложнений среди больных ИБС, так и ИБС среди больных с нарушениями углеводного обмена. Прогноз для больных ИБС и СД 2 типа, особенно при наличии микрососудистых осложнений, крайне неблагоприятен, и характеризуется значительным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, терминальной ХБП и нарушениями зрения. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ИБС, СД 2 типа и его микрососудистых осложнений, сохраняется высокий риск общей, сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций, связанных с ССЗ. СД 2 типа, особенно при наличии микрососудистых осложнений и коморбидной патологии, связан со значительным увеличением риска тромботических событий, превалирующим над возрастанием риска кровотечений. Двойная антитромботическая стратегия для больных ИБС и СД 2 типа в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой с учётом значительно большей клинической пользы может быть рассмотрена как наиболее предпочтительная стратегия, независимо от наличия микрососудистых осложнений и коморбидной патологии, полипрагмазии.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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 Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
2. 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. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2\_suppl):25-32. doi: 10.1177/2047487319878371
3. An L, Wang Y, Cao C, Chen T, Zhang Y, Chen L, et al. Screening cardiovascular risk factors of diabetes patients in the primary diabetes clinics. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(30):e26722. doi: 10.1097/MD.00000000000026722
4. Scheen A, Standl E, Tuomilehto J, Zannad F. Addressing cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: a report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Roundtable. *Eur Heart J.* 2019;40(34):2907-19. doi: 10.1093/eurheartj/ehy677
5. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2444-52. doi: 10.1093/eurheartj/eh142
6. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai 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. *Lancet* 2010;375:2215-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
7. Ballotari P, Ranieri SC, Luberto F, Caroli S, Greci M, Giorgi Rossi P, et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: a population-based study (Italy). *Int J Endocrinol.* 2015;2015:914057. doi: 10.1155/2015/914057
8. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382(9901):1329-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0
9. 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. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6
10. Standl E, Khunti K, Hansen TB, Schnell O. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2\_suppl):7-14. doi: 10.1177/2047487319881021
11. 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
12. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(5):946-53. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02065-x
13. Liu MM, Peng J, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Gao Y, et al. Impact of diabetes on coronary severity and cardiovascular outcomes in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;28(16):1807-16. doi: 10.1093/eurjpc/zwab042
14. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.* 2016;133(24):2459-502. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
15. The Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA.* 2015;314(1):52-60. doi: 10.1001/jama.2015.7008
16. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006;368(9529):29-36. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68967-8
17. Sharma A, Green JB, Dunning A, Lakhnygina Y, Al-Khatib SM, Lopes RD, et al. Causes of Death in a Contemporary Cohort of Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights From the TECOS Trial. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1763-1770. doi: 10.2337/dc17-1091
18. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation.* 2019;139(19):2228-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885
19. Sharma A, Zheng Y, Ezekowitz JA, Westerhout CM, Udell JA, Goodman SG, et al. Cluster Analysis of Cardiovascular Phenotypes in Patients With Type 2 Diabetes and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Potential Approach to Precision Medicine. *Diabetes Care.* 2022;45(1):204-12. doi: 10.2337/dc20-2806
20. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care.* 2016;39(9):1643-9. doi: 10.2337/dc15-2171. Erratum in: *Diabetes Care.* 2016;39(11):2096.
21. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909
22. Oshitari T. Neurovascular Impairment and Therapeutic Strategies in Diabetic Retinopathy. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;19(1):439. doi: 10.3390/ijerph19010439
23. Yokomichi H, Nagai A, Hirata M, Mochizuki M, Kojima R, Yamagata Z, et al. Cause-specific mortality rates in patients with diabetes according to comorbid macro- and microvascular complications: BioBank Japan Cohort. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;4(1):e00181. doi: 10.1002/edm2.181

24. Wang Q, Zhang Z, Chai Q, Shan Y, Lu D, Chen Y, et al. Correlation Between Retinopathy and Coronary Microcirculation Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Eur J Ophthalmol*. 2022;11206721221074201. doi: 10.1177/11206721221074201
25. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:419-34. doi: 10.2147/DMSO.S129797
26. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1954-61. doi: 10.2337/diacare.27.8.1954. Erratum in: *Diabetes Care*. 2005;28(2):504.
27. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949
28. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2001;24(2):339-43. doi: 10.2337/diacare.24.2.339
29. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(1):17-39. doi: 10.4239/wjd.v5.i1.17
30. Rossing P, Persson F, Frimodt-Møller M. Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspectives. *Nephrol Ther*. 2018;14 Suppl 1:S31-S37. doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.007
31. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM, Górriz JL, Martínez-Castelao A, Navarro-González JF. Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics. *J Physiol*. 2014;592(18):3997-4012. doi: 10.1113/jphysiol.2014.272328.
32. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации, 2021. *Сахарный диабет*. 2020;23(2S):4-102. doi: 10.14341/DM20202S
33. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2 Suppl 2):S12-154. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.12.005
34. Selby NM, Taal M. W. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(Suppl. 1):3-15. doi: 10.1111/dom.14007
35. Bermejo S, Pascual J, Soler M. J. The large spectrum of renal disease in diabetic patients. *Clinical Kidney Journal*. 2017;10:255-6. doi: 10.1093/ckj/sfw137
36. Satirapoj B. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2010;93(Suppl. 6):S228-S241. PMID: 21280541
37. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63(1):225-32. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x
38. Ling W, Huang Y, Huang YM, Fan RR, Sui Y, Zhao HL. Global trend of diabetes mortality attributed to vascular complications, 2000-2016. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):182. doi: 10.1186/s12933-020-01159-5
39. Lemesle G, Meurice T, Tricot O, Lamblin N, Bauters C. Association of Diabetic Status and Glycemic Control With Ischemic and Bleeding Outcomes in Patients With Stable Coronary Artery Disease: The 5-Year CORONOR Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(10):e008354. doi: 10.1161/JAHA.117.008354
40. Guillen-Aguinaga S, Forga L, Brugos-Larumbe A, Guillen-Grima F, Guillen-Aguinaga L, Aguinaga-Ontoso I. Variability in the Control of Type 2 Diabetes in Primary Care and Its Association with Hospital Admissions for Vascular Events. The APNA Study. *J Clin Med*. 2021;10(24):5854. doi: 10.3390/jcm10245854
41. Gómez-Huelgas R, Sanz-Cánovas J, Cobos-Palacios L, López-Sampalo A, Pérez-Belmonte LM. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for cardiovascular and renal protection: A treatment approach far beyond their glucose-lowering effect. *Eur J Intern Med*. 2022;96:26-33. doi: 10.1016/j.ejim.2021.11.008
42. Carson AP, Tanner RM, Yun H, Glasser SP, Woolley JM, Thacker EL, et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol*. 2014;24(8):581-7. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.05.007
43. Tomlinson B, Patil NG, Fok M, Lam CWK. Managing dyslipidemia in patients with Type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(16):2221-34. doi: 10.1080/14656566.2021.1912734
44. Strauss MH, Hall AS. The Divergent Cardiovascular Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2018;42(2):124-9. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.09.011
45. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407-18. doi: 10.1056/NEJMoa1608664
46. Ajjan RA, Kietsiriroje N, Badimon L, Vilahur G, Gorog DA, Angiolillo DJ, et al. Antithrombotic therapy in diabetes: which, when, and for how long? *Eur Heart J*. 2021;42(23):2235-59. doi: 10.1093/eurheartj/ehab128
47. Kisioglu SV, Habiboglu I, Gunay YE, Durak S, Karakullukcu S, Fidan S. Gastrointestinal Bleeding Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022;32(1):15-9. doi: 10.29271/jcpsp.2022.01.15
48. Lin HY, Niu SW, Kuo IC, Lim LM, Hwang DY, Lee JJ, et al. Hematuria and Renal Outcomes in Patients With Diabetic Chronic Kidney Disease. *Am J Med Sci*. 2018;356(3):268-76. doi: 10.1016/j.amjms.2018.06.005
49. Okada S, Samejima KI, Matsui M, Morimoto K, Furuyama R, Tanabe K, et al. Microscopic hematuria is a risk factor for end-stage kidney disease in patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care*. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001863
50. Zhang J, Wang Y, Li L, Zhang R, Guo R, Li H, et al. Diabetic retinopathy may predict the renal outcomes of patients with diabetic nephropathy. *Ren Fail*. 2018;40(1):243-51. doi: 10.1080/0886022X.2018.1456453

51. Darmon A, Sorbets E, Ducrocq G, Elbez Y, Abtan J, Popovic B, et al. REACH Registry Investigators. Association of Multiple Enrichment Criteria With Ischemic and Bleeding Risks Among COMPASS-Eligible Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(25):3281-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.046
52. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020;41(45):4317.
53. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076
54. Козиолова Н.А., Караваев П.Г., Веклич А.С. Выбор антитромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология.* 2020;60(4):109-119. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1042
55. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, 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. *Am J Cardiol.* 2009;103(10):1359-63. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.342
56. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1409312
57. Cavender MA, Scirica BM, Bonaca MP, Angiolillo DJ, Dalby AJ, Dellborg M, et al. Vorapaxar in patients with diabetes mellitus and previous myocardial infarction: findings from the thrombin receptor antagonist in secondary prevention of atherothrombotic ischemic events-TIMI 50 trial. *Circulation.* 2015;131(12):1047-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013774
58. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(23):2732-2740. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.529
59. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F, 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. Erratum in: *Lancet.* 2017: PMID: 29132879
60. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1309-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1908077
61. Dellborg M, Bonaca MP, Storey RF, Steg PG, Im KA, Cohen M, et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019;5(4):200-6. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz020
62. Leiter LA, Bhatt DL, McGuire DK, Teoh H, Fox K, Simon T, et al. THEMIS Steering Committee and Investigators. Diabetes-Related Factors and the Effects of Ticagrelor Plus Aspirin in the THEMIS and THEMIS-PCI Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(19):2366-77. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.298
63. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS, Verma S, et al. COMPASS Steering Committee and Investigators. 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
64. El-Andari R, Bozso SJ, Fialka NM, Kang JJ, Nagendran J, Nagendran J. Coronary Revascularization for Patients with Diabetes Mellitus: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg.* 2022. doi: 10.1097/SLA.0000000000005391
65. Writing Committee Members, Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(2):197-215. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.005
66. Baine KR, Welsh RC, Connolly SJ, Marsden T, Bosch J, Fox KAA, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention (COMPASS-PCI). *Circulation.* 2020;141(14):1141-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044598. Erratum in: *Circulation.* 2020;141(23):e905.
67. Sellke FW. Secondary prevention after coronary artery bypass grafting: Anticoagulation and antiplatelet therapy is only one factor. *J Card Surg.* 2021;36(3):1100-2. doi: 10.1111/jocs.15286
68. van Diepen S, Fuster V, Verma S, Hamza TH, Siami FS, Goodman SG, et al. Dual Antiplatelet Therapy Versus Aspirin Monotherapy in Diabetics With Multivessel Disease Undergoing CABG: FREEDOM Insights. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(2):119-27. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.043
69. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, Connolly S, Bosch J, Fox KAA, et al. Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion: The COMPASS-CABG Study. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(2):121-30. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.048
70. Alexander JH. Antithrombotic Therapy Following CABG: For the Patient, Not the Bypass Graft. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(2):131-3. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.049
71. Gao C, Tomaniak M, Takahashi K, Kawashima H, Wang R, Hara H, et al. Ticagrelor monotherapy in patients with concomitant diabetes mellitus and chronic kidney disease: a post hoc analysis of the GLOBAL LEADERS trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):179. doi: 10.1186/s12933-020-01153-x
72. De Luca L, Formigli D, Meessen J, Uguccioni M, Cosentino N, Paolillo C, et al. START Investigators. COMPASS criteria applied to a contemporary cohort of unselected patients with stable coronary artery diseases: insights from the START registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021;7(5):513-20. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa054

73. Fox KAA, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Metsarinne KP, Yusuf S. Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Vascular Disease and Renal Dysfunction: From the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(18):2243-50. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.048
74. Rashid M, Kwok CS, Gale CP, Doherty P, Olier I, Sperrin M, et al. Impact of co-morbid burden on mortality in patients with coronary heart disease, heart failure, and cerebrovascular accident: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2017;3(1):20-36. doi: 10.1093/ehjqcco/qcw025
75. Zhou D, Wang L, Ding S, Shen M, Qiu H. Phenotypic Disease Network Analysis to Identify Comorbidity Patterns in Hospitalized Patients with Ischemic Heart Disease Using Large-Scale Administrative Data. *Healthcare (Basel).* 2022;10(1):80. doi: 10.3390/healthcare10010080
76. Eikelboom JW, Bhatt DL, Fox KAA, Bosch J, Connolly SJ, Anand SS, et al. Mortality Benefit of Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(1):14-23. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.083
77. Inci H. Evaluation of multiple drug use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int.* 2021;12(4):399-404. doi: 10.1007/s13340-021-00495-5
78. Al-Musawe L, Torre C, Guerreiro JP, Rodrigues AT, Raposo JF, Mota-Filipe H, Martins AP. Drug-drug interactions and inappropriate medicines impact on glycemic control and kidney function in older adults with diabetes-attending specialty care institution. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(9):1397-407. doi: 10.1007/s00228-021-03107-y
79. Cook HE, Hewitt JH, Patterson EP, Randolph AE. Impact of Drug Interactions on Major Bleed Rates in Patients Taking Direct Oral Anticoagulants. *J Pharm Pract.* 2022:8971900211059411. doi: 10.1177/08971900211059411
80. Vanassche T, Verhamme P, Anand SS, Shestakovska O, Leong DP, Fox KAA, et al. Low-dose rivaroxaban plus aspirin in patients with polypharmacy and multimorbidity: an analysis from the COMPASS trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021:pva050. doi: 10.1093/ehjcvp/pva050
81. Zhu H, Xu X, Fang X, Ying F, Song L, Gao B, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Antithrombotic Strategies in Patients With Chronic Coronary Syndrome: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6):e019184. doi: 10.1161/JAHA.120.019184

#### Информация об авторах

**Козиолова Наталья Андреевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. E-mail: nakoziolova@mail.ru.

**Полянская Елена Александровна**, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. E-mail: eapolyanskaya@gmail.com.

**Миронова Снежана Владимировна**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. E-mail: sv.mironova.2017@yandex.ru.

#### Information about the authors

**Natalya A. Koziołova**, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases №2, E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. e-mail nakoziolova@mail.ru.

**Elena A. Polyanskaya**, assistant professor of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases №2, E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. E-mail: eapolyanskaya@gmail.com.

**Snezhana V. Mironova**, PhD, assistant of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases #2, E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. E-mail: sv.mironova.2017@yandex.ru.

Получено / Received: 22.11.2022

Принято к печати / Accepted: 28.11.2022