

doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-34-44



Обзорная статья/Review article

## Управление риском развития ишемических событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа

О.Л. Барбараш, ORCID: 0000-0002-4642-3610; e-mail: Olb61@mail.ru

В.В. Кашталап<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0003-3729-616X; e-mail: v\_kash@mail.ru

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

### Резюме

В обзорной статье представлены современные данные о распространенности мультифокального атеросклероза (МФА), сахарного диабета (СД) 2-го типа у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Обозначены существующие подходы к оценке и управлению высоким риском ишемических событий у таких пациентов. На основании результатов проведенных клинических исследований выделены основные позиции по профилактике риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сочетанием МФА и СД 2-го типа. Представлены результаты исследования COMPASS по применению комбинации ривароксана 2,5 мг два раза в день и низкой дозы ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС и/или МФА, что сопровождается значимым снижением риска сердечно-сосудистых событий. Такой подход продемонстрировал закономерное увеличение риска больших кровотечений, но в основном в первый год лечения и без значительного последующего повышения. При этом в группе комбинированной терапии ривароксаном и АСК не отмечалось повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений – фатальных, внутричерепных и в критически важные органы, в сравнении с группой монотерапии АСК. Эти два факта свидетельствуют о вполне приемлемом уровне геморрагического риска для трансляции в реальную клиническую практику. Возможности управления геморрагическим риском рассматривались в ходе проведения исследования COMPASS путем назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) пациентам. Представлены данные субанализа исследования COMPASS по оценке эффективности и безопасности комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ИБС и/или МФА и СД 2-го типа, которые показали возможность использования такого подхода к ведению пациентов в рутинной клинической практике. Больные с очень высоким риском развития ишемических событий – с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом, а также с сахарным диабетом 2-го типа – особенно нуждаются в улучшении подходов к антитромботической терапии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, мультифокальный атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, прогноз, ривароксбан

**Для цитирования:** Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Управление риском развития ишемических событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа. *Атеротромбоз*. 2020;(1):34–44. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-34-44.

**Конфликт интересов:** публикация подготовлена при поддержке АО «Байер». Поддержка не повлияла на результаты исследования.

## Management of ischemic risk events in patients with multifocal atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus

Olga L. Barbarash, ORCID: 0000-0002-4642-3610; e-mail: Olb61@mail.ru

Vasily V. Kashtalap<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0003-3729-616X; e-mail: v\_kash@mail.ru

Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovyi Bulvar, Kemerovo, 650002, Russia

### Abstract

The review article presents current positions about prevalence of multifocal atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus in patients with coronary artery disease (CAD). Existing approaches to the assessment and management of high risk of ischemic events in such patients are identified. Based on the results of clinical trials, the main positions have been identified on risk prevention of cardiovascular complications in patients with combination of multifocal atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. The results of the COMPASS study on the use of a combination of rivaroxaban 2.5 mg twice a day and a low dose of acetylsalicylic acid in patients with CAD and/or multifocal atherosclerosis are presented, which is accompanied by a significant reduction in the risk of cardiovascular events. This approach demonstrated an increase in the risk of massive bleedings, but mainly in the first year of treatment and without significant subsequent increase. At the same time, in the group of combination therapy rivaroxaban and acetylsalicylic acid there was no increase in the frequency of the most severe bleeding - fatal, intracranial and

into the critical organs, compared to the group of monotherapy of acetylsalicylic acid. These two facts show a perfectly acceptable level of hemorrhagic risk for translation into real clinical practice. Hemorrhagic risk management capabilities were considered in a COMPASS study by prescribing proton pump inhibitors to patients. The data on the COMPASS sub-analysis on evaluation of effectiveness and safety of combined antithrombotic therapy in patients with CAD and/or multifocal atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus are presented. They showed the possibility of usage such approach in patient management in routine clinical practice. Patients with very high risk of ischemic events: ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis, as well as type 2 diabetes mellitus, particularly need to improve approaches to antithrombotic therapy.

**Keywords:** coronary artery disease, multifocal atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, prognosis, rivaroxaban

**For citation:** Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Management of ischemic risk events in patients with multifocal atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):34–44. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-34-44.

**Conflict of interest:** The article was prepared with the support of Bayer JSC. Support did not affect the study results.

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что многососудистый атеросклероз, так же как и нарушения углеводного обмена, являются факторами, негативно влияющими на продолжительность жизни пациентов. При этом совместное присутствие этих факторов у пациента может потенцировать неблагоприятные прогностические эффекты каждого из них.

**Цель обзора:** представить актуальные данные клинических исследований о содержательных негативных прогностических эффектах мультифокального атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа, а также о возможностях их медикаментозной коррекции с помощью комбинированной терапии ацетилсалициловой кислотой и ривароксабаном.

## МАТЕРИАЛ ОБЗОРА

Не вызывает сомнения факт ассоциации симптомного и асимптомного мультифокального атеросклероза (МФА) с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий [1]. Наличие у пациентов с МФА сахарного диабета (СД) 2-го типа является дополнительным маркером высокого риска [2]. Нарушения углеводного обмена, с одной стороны, потенцируют увеличение частоты развития МФА, а также тяжесть и распространенность его поражения, с другой, самостоятельно повышают риск неблагоприятного исхода. Так, по данным исследования Сумина А.Н. [3], у пациентов с ИБС без нарушений углеводного обмена частота выявления

МФА составляет 33,1%, а при СД 2-го типа – 46,1%. В исследовании BARI 2D [4] установлено, что продолжительность заболевания СД 2-го типа 20 лет и более была связана с большей вероятностью выявления низкого значения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) < 0,9 (ОР 1,54; 95% ДИ 1,04–2,26) как инструментального проявления периферического атеросклероза. Кроме того, у пациентов с СД 2-го типа и ИБС наличие клинических и инструментальных проявлений МФА является независимым предиктором наступления сердечно-сосудистых событий [5, 6].

Даже у пациентов после реваскуляризации миокарда наличие СД 2-го типа [7] и МФА [8] ассоциируется с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом.

Результаты трехлетнего наблюдения за российской популяцией в регистре REACH (Reduction in Atherothrombosis for Continued Health) позволили прийти к выводу о том, что с увеличением количества вовлеченных сосудистых бассейнов прогноз пациента ухудшается. У пациентов с однососудистым поражением неблагоприятные сердечно-сосудистые события развились в 34,1% случаев, с поражением двух бассейнов – 40,8%, а трех магистральных бассейнов – 83,5% случаев [9].

Известно, что наличие у пациентов с атеросклерозом СД 2-го типа повышает риск развития сердечно-сосудистых событий в 1,7 раза при однососудистом поражении, а при наличии

МФА – уже в 2,8 раза [10]. Еще одним доказательством неблагоприятных эффектов СД 2-го типа на течение МФА у пациентов с ИБС являются результаты исследования Banerjee S. et al. [11]. Ими было показано, что у пациентов с ИБС и атеросклерозом сосудов нижних конечностей наличие СД 2-го типа повышает вероятность реализации сосудистых событий в 5,97 раза (95% ДИ 3,68–9,68), в то время как у пациентов без СД ОР составлял 3,44 (ДИ 2,04–5,79). Различия между группами по частоте сосудистых событий в зависимости от наличия СД были значимыми ( $p = 0,0001$ ).

Несмотря на значительный прогресс в теоретическом и практическом понимании обсуждаемой проблемы, необходимо отметить ряд нерешенных и спорных аспектов. Во-первых, до сих пор в литературе представлены разноплановые подходы к выявлению МФА, что предопределяет разнообразие анализируемых показателей по частоте его диагностики [12]. Представленные в рекомендациях ESC [13] алгоритмы выявления МФА, с оценкой ЛПИ с учетом простоты, экономической и технической доступности, должны стать инструментом для выявления МФА в клинической практике и анализа. Чтобы определить ЛПИ, врач должен измерить артериальное давление (АД) пациента на ногах (на уровне лодыжек) и на руках (на уровне плеча). Математическое отношение этих двух значений и дает показатель ЛПИ: АД (на уровне лодыжки)/АД (на уровне плеча). Для расчета ЛПИ всегда берется величина максимального АД на руках. В норме систолическое АД в области лодыжки чуть выше, чем на плече. Однако если систолическое АД в области лодыжек ниже, чем в области плеча, причиной этого перепада артериального давления является обструктивное поражение аорты или артерий нижних конечностей. В 98% случаев обструкцию вызывает атеросклеротический процесс, остальные причины (например, тромбангиит) встречаются гораздо реже. Для определения ЛПИ врач может

использовать тонометр или ультразвуковой аппарат. ЛПИ не позволяет определить локализацию пораженной артерии, и его измерение не заменяет такие виды диагностики, как дуплексное сканирование и ангиографию. Поэтому с помощью только одного ЛПИ невозможно установить точный диагноз. Для определения атеросклеротического поражения сонных артерий (брахиоцефальный бассейн, БЦА) традиционно в качестве скринингового метода используется аускультация фонендоскопом, а затем проведение ультразвукового исследования. Тем не менее кажущаяся простота алгоритмов не приводит к их неукоснительному соблюдению практикующими специалистами. Выявляемость МФА на амбулаторном этапе продолжает оставаться крайне низкой, даже при наличии клинических признаков заболевания, не говоря о бессимптомных формах [14].

Ситуация с выявлением СД 2-го типа в амбулаторной практике также далека от решения. Несмотря на существующие рутинные методы выявления нарушений углеводного обмена, в том числе СД, до сих пор эта патология выявляется на поздних стадиях (при наличии манифестирующих осложнений). Это утверждение иллюстрируют данные российского регистра NATION [15], а также результаты многочисленных исследований среди пациентов, направляемых на коронарные вмешательства, где выявление ранее недиагностированного СД было обычным явлением [16, 17].

Следует также сделать акцент на важности оценки поражения периферических артерий и СД у пациентов с уже установленным диагнозом ИБС. Выявление как МФА, так и СД у пациентов с ИБС постулирует необходимость выбора корректной этапности, сроков и методов реваскуляризации пораженных сосудистых бассейнов [18]. Наконец, выявление дополнительных факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с атеросклерозом актуализирует проблему коррекции резидуального риска сердечно-сосудистых

осложнений [19]. Сочетание МФА и СД у пациентов позволяет автоматически отнести их в группу наиболее высокого риска и обосновать агрессивный подход к управлению рисками будущих ишемических событий.

Увеличение риска развития сердечно-сосудистых событий, в том числе смерти у больных с сочетанием ИБС, МФА и СД 2-го типа, является закономерным следствием суммирования значимых сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, дислипидемии, ожирения). Следует отметить, что больные с СД 2-го типа характеризуются комбинацией крайне агрессивных метаболических факторов – гипергликемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Для пациентов с СД характерна высокая реактивность тромбоцитов в отношении тромбообразования. Результаты исследований последних лет показали, что у пациентов с СД увеличен объем тромбоцитов, повышена их чувствительность к основным индукторам тромбообразования, высокая частота устойчивости к АСК и клопидогрелу [20], этим объясняется недостаточная эффективность традиционной антиагрегантной терапии.

Кроме того, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с СД 2-го типа применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) ассоциируется с меньшим антиагрегантным эффектом. Имеется точка зрения, что недостаточный контроль гликемии у пациентов с СД 2-го типа может быть одной из причин пониженного ответа на назначение АСК [21]. Оптимизация гликемического контроля может сопровождаться повышением антиагрегантного эффекта АСК. Известно, что при СД 2-го типа скорость продуцирования тромбоцитов повышена [22], что также вносит вклад в более низкую эффективность АСК. Перспективным направлением назначения АСК у этих пациентов может быть прием антиагреганта два раза в день для более эффективного подавления агрегации тромбоцитов, чем при однократном

приеме [23, 24]. В настоящее время проводится клиническое исследование ANDAMAN, в ходе которого оценивается возможность оптимизации прогноза у пациентов с СД 2-го типа, которые перенесли острый коронарный синдром (ОКС), с помощью назначения АСК два раза в день при сравнении с однократным приемом<sup>1</sup>. Результаты этого исследования планируются к опубликованию в декабре 2021 г.

Другой антиагрегант, клопидогрел, также не показал в серии клинических и регистровых исследований убедительных данных в отношении значимого снижения очень высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с МФА и СД 2-го типа. Так, в исследовании CHARISMA было показано, что назначение клопидогрела в дополнение к АСК при стабильных формах атеросклероза либо при наличии множественных факторов риска не сопровождалось достоверным снижением риска развития инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта или сердечно-сосудистой смертности при сравнении с пациентами, получающими монотерапию АСК (ОР 0,93%; 95%-й ДИ 0,83–1,05). При этом в группе СД 2-го типа была отмечена тенденция к увеличению риска ишемических конечных точек (ОР 1,2; 95%-й ДИ 0,91–1,59) [25].

Постулат о возможности снижения риска ишемических событий у пациентов со стабильными проявлениями ИБС и МФА за счет эскалации антитромбоцитарной терапии (АКС + ингибитор  $P_2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов) появился после анализа клинических исследований с двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТТ) при ОКС, где такой подход абсолютно себя оправдал в отношении снижения не только риска ишемических событий, но и показателя сердечно-сосудистой смертности [26]. Однако у пациентов, перенесших ИМ более чем 12 месяцев назад, пролонгирование такого подхода за

<sup>1</sup> *Aspirin Twice a Day in Patients with Diabetes and Acute Coronary Syndrome (ANDAMAN)*. Accessed April 12th, 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02520921>.

счет назначения тикагрелора 60 мг два раза в день вместе с АСК сопровождалось снижением риска ишемических событий без влияния на показатели смертности [27].

Более того, у больных с хроническими проявлениями МФА использование ДАТТ, продемонстрировавшей позитивные эффекты у пациентов с ОКС, оказалось неэффективным [28]. Применение ДАТТ в составе тикагрелор + АСК по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с СД 2-го типа и проявлениями атеросклероза, но без сердечно-сосудистых событий в анамнезе сопровождалось снижением риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) всего на 10% (ОР 0,90 95%-й ДИ 0,81–0,99,  $p = 0,038$ ). При этом у пациентов с СД и выполненными в анамнезе чрескожными коронарными вмешательствами (такие пациенты характеризуются потенциально более высоким риском развития ишемических событий, связанных со стентированными коронарными артериями) снижение первичной конечной точки составило 15% [29, 30]. Следует отметить, что ДАТТ, по сравнению с монотерапией АСК, закономерно сопровождалась увеличением частоты больших кровотечений по шкале TIMI и внутричерепных кровоизлияний (0,5 и 0,7%), что не позволяет рекомендовать такой подход пациентам с СД 2-го типа и проявлениями МФА в качестве стратегии «по умолчанию» без обоснованных показаний (например, ИМ в анамнезе, проведенные чрескожные коронарные вмешательства, низкий риск кровотечений).

В этой связи для профилактики риска ишемических событий более перспективным подходом представляется использование антикоагулянтов вместе с АСК у пациентов с хронической ИБС и/или проявлениями МФА без установленного высокого риска кровотечений. В частности, ривароксабан 2,5 мг два раза в день (в так называемой сосудистой дозировке) использовался в дополнение к низкой дозе

АСК у пациентов с ИБС и/или заболеваниями периферических артерий в исследовании COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies). Пациентов наблюдали в течение 23 месяцев (исследование было закончено примерно на 1 год раньше запланированного срока наблюдения ввиду убедительных позитивных результатов использования ривароксабана в комбинации с АСК). Первичная конечная точка эффективности (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ) выявлена у 379 (4,1%) пациентов с приемом ривароксабана + АСК и у 496 (5,4%) больных группы монотерапии АСК. При сравнении групп ривароксабана (в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки) в комбинации с АСК и монотерапии АСК ОР первичной конечной точки составил 0,76 (95%-й ДИ 0,66–0,86;  $p < 0,001$ ) [31].

Такой подход продемонстрировал закономерное увеличение риска больших кровотечений, но в основном в первый год лечения (ОР 2,32; 95%-й ДИ 1,75–3,07) и без значительного последующего повышения (2-й год: ОР 1,19; 95%-й ДИ 0,84–1,68; 3-й год: ОР 1,05; 95%-й ДИ 0,63–1,75) [32]. При этом в группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК не отмечалось повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений – фатальных, внутричерепных и в критически важные органы – в сравнении с группой монотерапии АСК. Эти два факта свидетельствуют о вполне приемлемом уровне геморрагического риска для трансляции в реальную клиническую практику. Возможности управления этим риском рассматривались в ходе проведения исследования COMPASS путем назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) пациентам, не принимавшим на момент рандомизации ИПП. Авторы данного анализа сделали вывод, то рутинное назначение ИПП всем пациентам выглядит нецелесообразным, однако может рассматриваться для пациентов с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений. Европейские

эксперты также полагают, что при использовании комбинированной антитромботической терапии необходимо по умолчанию назначать ИПП пациентам с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений [33].

Достаточно интересным был опубликованный недавно [34] субанализ исследования COMPASS по оценке эффективности и безопасности комбинированной антитромботической терапии у пациентов с атеросклерозом и СД 2-го типа. В субанализ были включены 6922 пациентов с СД 2-го типа и 11356 пациентов без СД. О первичной конечной точке ранее уже было сказано, а вторичная конечная точка состояла из общей смертности и комбинации конечных точек в виде сердечно-сосудистой смертности, ИМ, ишемического инсульта, больших событий, связанных с нижними конечностями, и обширной сосудистой ампутации. Первичной конечной точкой безопасности было развитие большого кровотечения, оцененного с помощью модифицированной шкалы ISTH. Предварительно определенная клиническая польза состояла из комбинации сердечно-сосудистой смертности, ИМ, ишемического инсульта, фатального кровотечения и симптоматического кровотечения в критически важный орган. По результатам субанализа было показано, что частота первичной конечной точки эффективности была значительно ниже при использовании ривароксабана + АСК по сравнению с монотерапией АСК вне зависимости от наличия СД (ОР 0,74, 95%-й ДИ 0,61–0,9,  $p = 0,002$ , абсолютное снижение риска (АСР) 2,3% для пациентов с СД и ОР 0,77, 95%-й ДИ 0,64–0,93,  $p = 0,005$ , АСР 1,4% для пациентов без диабета). Значение  $p$  для взаимодействия двух подгрупп (с диабетом и без) было 0,77, что означает сохранение эффективности сочетания ривароксабана и АСК по сравнению с монотерапией АСК в профилактике первичной конечной точки вне зависимости от наличия диабета. Было выявлено, что частота вторичных

конечных точек эффективности также была значительно меньше в группе ривароксабана + АСК при сравнении таковой с группой монотерапии АСК вне зависимости от наличия СД. Вне зависимости от наличия СД была также обнаружена тенденция к снижению общей смертности при приеме ривароксабана + АСК по сравнению с монотерапией АСК (ОР 0,84, 95%-й ДИ 0,68–1,03,  $p = 0,09$ , АСР 0,6% в подгруппе без диабета и ОР 0,81, 95%-й ДИ 0,65–1,00,  $p = 0,05$ , АСР 1,9%). Частота комбинации вторичных конечных точек была также ниже при применении ривароксабана + АСК по сравнению с монотерапией АСК вне зависимости от наличия СД 2-го типа (ОР 0,73, 95%-й ДИ 0,61–0,88,  $p = 0,0007$ , АСР 2,7% для подгруппы с диабетом; ОР 0,74, 95%-й ДИ 0,62–0,89,  $p = 0,001$ , АСР 1,7% для подгруппы без диабета,  $p$  для взаимодействия подгрупп – 0,88). Закономерно было обнаружено значимое повышение числа больших кровотечений в группе ривароксабан + АСК по сравнению с группой монотерапии АСК как у пациентов с СД, так и без него (ОР 1,69, 95%-й ДИ 1,33–2,15,  $p < 0,0001$  для подгруппы с диабетом и ОР 1,7, 95%-й ДИ 1,25–2,31,  $p = 0,0006$  для пациентов без диабета);  $p$  для взаимодействия подгрупп – 0,97. При этом, однако, не было выявлено значимых различий в группах лечения по частоте внутричерепных и фатальных кровотечений вне зависимости от наличия сахарного диабета. В подгруппе СД абсолютная клиническая польза от использования комбинации антикоагулянта ривароксабана и низкой дозы АСК была выше, чем в подгруппе больных без СД (ОР 0,78, 95%-й ДИ 0,65–0,94,  $p = 0,02$ , АСР 2,7% для подгруппы с диабетом и ОР 0,81, 95%-й ДИ 0,68–0,97,  $p = 0,01$ , АСР 1,0% для подгруппы без диабета).

Таким образом, результат субанализа исследования COMPASS по оценке эффективности и безопасности комбинированной антитромботической терапии у пациентов с ИБС и/или МФА и СД 2-го типа при использовании низких доз ривароксабана 2,5 мг два раза в день

в комбинации с АСК подтвердил, что такой подход для профилактики риска последующих ишемических событий более эффективен, чем применение монотерапии АСК вне зависимости от наличия СД 2-го типа. Абсолютное снижение риска было в числовом выражении выше у больных с СД по сравнению с пациентами без этого заболевания, поскольку диабет в сочетании с атеросклерозом определяет наличие у такого пациента экстремально высокого сердечно-сосудистого риска. Повышение больших кровотечений на фоне комбинированной терапии также не зависело от наличия диабета, однако не было выявлено различий между группами лечения по частоте внутричерепных и фатальных кровотечений, что делает обозначенный в исследовании COMPASS подход, в целом используемый для пациентов с ИБС и/или заболеваниями периферических артерий, вариантом улучшения прогноза жизни и у больных с СД 2-го типа и различными проявлениями МФА. Следует отметить, что в исследовании COMPASS 20% пациентов были с проявлениями МФА [35], для этой группы пациентов характерны все позитивные эффекты комбинированной терапии ривроксабаном и АСК в отношении снижения первичной конечной точки и показателя общей смертности, так же как для общей

группы пациентов в исследовании и для группы с ИБС. Однако именно в группе МФА, характеризующейся потенциально очень высоким риском ишемических осложнений, снижение относительного риска развития первичной точки достигло 33% (в группе ИБС – 23%) и относительного риска общей смерти – 24% (в группе ИБС – 23%).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования COMPASS по применению комбинации ривароксабана 2,5 мг два раза в день и низкой дозы ацетилсалициловой кислоты необходимо реализовывать в широкой клинической практике ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и/или заболеваниями периферических артерий. Больные с очень высоким риском развития ишемических событий: с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом, а также с сахарным диабетом 2-го типа особенно нуждаются в улучшении подходов к антитромботической терапии.

Поступила/Received 21.04.2020

Поступила после рецензирования/Revised 07.05.2020

Принята в печать/Accepted 12.05.2020

PP-XAR-RU-0431-1

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gutierrez J.A., Scirica B.M., Bonaca M.P., Steg P.G., Mosenzon O., Hirshberg B. et al. Prevalence and Outcomes of Polyvascular (Coronary, Peripheral, or Cerebrovascular) Disease in Patients With Diabetes Mellitus (From the SAVOR-TIMI 53 Trial). *Am J Cardiol.* 2019;123(1):145–152. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.014.
2. Генкель В.В., Салашенко А.О., Шамаева Т.Н., Сумеркина В.А., Никушкина К.В., Шапошник И.И. Атеросклероз периферических артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2019;91(10):54–62. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000106.
3. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Влияние сахарного диабета 2-го типа на распространенность мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2012;52(11):33–41. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=272677>.
4. Escobedo J., Rana J.S., Lombardero M.S., Albert S.G., Davis A.M., Kennedy F.P., et al. Association Between Albuminuria and Duration of Diabetes and Myocardial Dysfunction and Peripheral Arterial Disease Among Patients With Stable Coronary Artery Disease in the BARI 2D Study. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(1):41–46. doi: 10.4065/mcp.2009.0265.
5. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Периферический атеросклероз, сахарный диабет и отдаленные результаты коронарного шунтирования. *Креативная*

- кардиология*. 2014;8(4):5–17. Режим доступа: [https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION\\_ID=973&ID=18358](https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=973&ID=18358).
6. Abtan J., Bhatt D.L., Elbez Y., Sorbets E., Eagle K., Ikeda Y. et al. Residual Ischemic Risk and Its Determinants in Patients With Previous Myocardial Infarction and Without Prior Stroke or TIA: Insights From the REACH Registry. *Clin Cardiol*. 2016;39(11):670–677. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.22583>.
  7. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Осокина А.В., Белик Е.В., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Роль впервые выявленного сахарного диабета в формировании неблагоприятного госпитального прогноза коронарного шунтирования. *Сахарный диабет*. 2018;21(5):344–355. doi: [10.14341/DM9585](https://doi.org/10.14341/DM9585).
  8. Шафранская К.С., Зыков М.В., Кашталап В.В., Кузьмина О.К., Быкова И.С., Каретникова В.Н., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Связь мультифокального атеросклероза и почечной дисфункции с госпитальными осложнениями у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(3):72–81. doi: [10.15829/1560-4071-2015-3-72-81](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-3-72-81).
  9. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). *Кардиология*. 2008;(2):17–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9940170>.
  10. Li M.F., Zhao C.C., Li T.T., Tu Y.F., Lu J.X., Zhang R. et al. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardio-cerebrovascular risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:43. doi: [10.1186/s12933-016-0360-2](https://doi.org/10.1186/s12933-016-0360-2).
  11. Banerjee S., Vinas A., Mohammad A., Hadidi O., Thomas R., Sarode K. et al. Significance of an abnormal ankle-brachial index in patients with established coronary artery disease with and without associated diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2014;113(8):128–1284. doi: [10.1016/j.amjcard.2014.01.403](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.01.403).
  12. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Атеросклероз периферических артерий и артериальная гипертония. Особенности антигипертензивной терапии. *Медицинский алфавит*. 2019;1(3):12–16. doi: [10.33667/2078-5631-2019-1-3\(378\)-12-16](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-12-16).
  13. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763–821. doi: [10.1093/eurheartj/ehx095](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095).
  14. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Пациент с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Как оптимизировать прогноз? *Медицинский совет*. 2018;(16):32–38. doi: [10.21518/2079-701X-2018-16-32-38](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-32-38).
  15. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет в России: аргументы и факты. *Терапевтический архив*. 2016;88(10):4–8. doi: [10.17116/terarkh201688104-8](https://doi.org/10.17116/terarkh201688104-8).
  16. dela Hera J.M., Delgado E., Hernandez E., García-Ruiz J.M., Vegas J.M., Avanzas P. et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30(21):2614–2621. doi: [10.1093/eurheartj/ehp278](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp278).
  17. Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Осокина А.В., Кузьмина А.А., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):40–48. doi: [10.15829/1560-4071-2018-5-40-48](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-40-48).
  18. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394).
  19. Perrone V., Sangiorgi D., Buda S., Degli Esposti L. Residual cardiovascular risk in patients who received lipid-lowering treatment in a real-life setting: retrospective study. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:649–655. doi: [10.2147/CEOR.S107992](https://doi.org/10.2147/CEOR.S107992).
  20. Петрик Г.Г., Павлищук С.А., Космачева Е.Д. Сахарный диабет и кардиоваскулярные нарушения: фокус на гемостаз. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(3):114–118. doi: [10.15829/1560-4071-2014-3-114-118](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-3-114-118).
  21. Новиков В.И., Новиков К.Ю. Антиагреганты при сахарном диабете: современные подходы и перспективы профилактики ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum*. 2018;(04):16–23. doi: [10.26442/2075-1753\\_2018.4.16-23](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.4.16-23).
  22. Aref S., Sakrana M., Hafez A.A., Hafez A.A., Hamdy M. Soluble P-selectin levels in diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Hematology*. 2005;10(3):183–187. doi: [10.1080/10245330500072405](https://doi.org/10.1080/10245330500072405).
  23. Dillinger J.G., Drissa A., Sideris G., Bal dit Sollier C., Voicu S., Manzo Silberman S. 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.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.06.008.
24. Bethel M.A., Harrison P., Sourij H., Sun Y., Tucker L., Kennedy I. et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(2):224–230. doi: 10.1111/dme.12828.
  25. Hall H.M., Banerjee S., McGuire D.K. Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Vasc Dis Research*. 2011;8(4):245–253. doi: 10.1177/147916411420890.
  26. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al; Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
  27. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
  28. Gurbel P.A., Fox K.A.A., Tantry U.S., ten Cate H., Weitz J.I. Combination Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2019;139(18):2170–2185. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033580.
  29. Bhatt D.L., Steg P.G. THEMIS and THEMIS-PCI. *Eur Heart J*. 2019;40(41):3378–3381. doi: 10.1093/eurheartj/ehz707.
  30. Bhatt D.L., Steg P.G., Mehta S.R., Leiter L.A., Simon T., Fox K. et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2019;394(10204):1169–1180. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31887-2.
  31. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
  32. Connolly S.J., Eikelboom J.W., 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.
  33. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
  34. Bhatt D.L., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Steg P.G., Anand S.S., Verma S. et al. The Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights from the COMPASS Trial. *Circulation*. 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448.
  35. Connolly S.J., Eikelboom J.W., 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):204. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33365-2.

## REFERENCES

1. Gutierrez J.A., Scirica B.M., Bonaca M.P., Steg P.G., Mosenzon O., Hirshberg B. et al. Prevalence and Outcomes of Polyvascular (Coronary, Peripheral, or Cerebrovascular) Disease in Patients With Diabetes Mellitus (From the SAVOR-TIMI 53 Trial). *Am J Cardiol*. 2019;123(1):145–152. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.014.
2. Genkel V.V., Salashenko A.O., Shamaeva T.N., Sumerkina V.A., Nikushkina K.V., Shaposhnik I.I. Atherosclerosis of peripheral arteries in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(10):54–62. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.10.00106.
3. Sumin N.A., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Extent of Multifocal Atherosclerosis in Patients With Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya = Cardiology*. 2012;52(11):33–41. (In Russ.) Available at: <http://fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=272677>.
4. Escobedo J., Rana J.S., Lombardero M.S., Albert S.G., Davis A.M., Kennedy F.P., et al. Association Between Albuminuria and Duration of Diabetes and Myocardial Dysfunction and Peripheral Arterial Disease Among Patients With Stable Coronary Artery Disease in the BARI 2D Study. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):41–46. doi: 10.4065/mcp.2009.0265.
5. Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Peripheral atherosclerosis, diabetes and long-term results of coronary artery bypass grafting. *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology*. 2014;8(4):5–17. (In Russ.) Available

- at: [https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION\\_ID = 973&ID = 18358](https://cardiology-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID = 973&ID = 18358).
6. Abtan J., Bhatt D.L., Elbez Y., Sorbets E., Eagle K., Ikeda Y. et al. REACH Registry Investigators. Residual Ischemic Risk and Its Determinants in Patients With Previous Myocardial Infarction and Without Prior Stroke or TIA: Insights From the REACH Registry. *Clin Cardiol.* 2016;39(11):670–677. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.22583>.
  7. Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Osokina A.V., Belik E.V., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. The role of newly diagnosed diabetes mellitus for poor in-hospital prognosis of coronary artery bypass grafting. *Sakharный diabet = Diabetes Mellitus.* 2018;21(5):344–355. (In Russ.) doi: [10.14341/DM9585](https://doi.org/10.14341/DM9585).
  8. Shafranskaya K.S., Zykov M.V., Kashtalov V.V., Kuzmina O.K., Bykova I.S., Karetnikova V.N., Sumin A.N., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Relationship of multifocal atherosclerosis and renal dysfunction with in-hospital complications after coronary bypass operation in ischemic heart disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2015;(3):72–81. (In Russ.) doi: [10.15829/1560-4071-2015-3-72-81](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-3-72-81).
  9. Panchenko E.P., Belenkov Iu.N. Characteristics and outcomes of atherothrombosis in ambulatory patients in Russian Federation (according to materials of international register REACH). *Kardiologiya = Cardiology.* 2008;48(2):17–24. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id = 9940170>.
  10. Li M.F., Zhao C.C., Li T.T., Tu Y.F., Lu J.X., Zhang R. et al. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardio-cerebrovascular risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:43. doi: [10.1186/s12933-016-0360-2](https://doi.org/10.1186/s12933-016-0360-2).
  11. Banerjee S., Vinas A., Mohammad A., Hadidi O., Thomas R., Sarode K. et al. Significance of an abnormal ankle-brachial index in patients with established coronary artery disease with and without associated diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2014;113(8):128–1284. doi: [10.1016/j.amjcard.2014.01.403](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.01.403).
  12. Barbarash O.L., Kashtalov V.V. Atherosclerosis of peripheral arteries and arterial hypertension. Features of antihypertensive therapy. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2019;1(3):12–16 (In Russ.) doi: [10.33667/2078-5631-2019-1-3\(378\)-12-16](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-12-16).
  13. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.-L.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–821. doi: [10.1093/eurheartj/ehx095](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095).
  14. Barbarash O.L., Kashtalov V.V. A patient with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. How to optimize the prognosis? *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(16):32–38. (In Russ.) doi: [10.21518/2079-701X-2018-16-32-38](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-32-38).
  15. Shestakova M.V., Dedov I.I. Diabetes mellitus in the Russian Federation: Arguments and facts. *Therapeutic archive = Terapevticheskiy arkhiv.* 2016;88(10):4–8. (In Russ.) doi: [10.17116/terarkh201688104-8](https://doi.org/10.17116/terarkh201688104-8).
  16. dela Hera J.M., Delgado E., Hernandez E., García-Ruiz J.M., Vegas J.M., Avanzas P. et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2009;30(21):2614–2621. doi: [10.1093/eurheartj/ehp278](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp278).
  17. Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Osokina A.V., Kuzmina A.A., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Pre-surgery status and in-hospital complications of coronary bypass grafting in prediabetes and type 2 diabetes patients. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;(5):40–48. (In Russ.) doi: [10.15829/1560-4071-2018-5-40-48](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-40-48).
  18. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87–165. doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394).
  19. Perrone V., Sangiorgi D., Buda S., Degli Esposti L. Residual cardiovascular risk in patients who received lipid-lowering treatment in a real-life setting: retrospective study. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:649–655. doi: [10.2147/CEOR.S107992](https://doi.org/10.2147/CEOR.S107992).
  20. Petrik G.G., Pavlishchuk S.A., Kosmacheva E.D. Diabetes mellitus and cardiovascular complications: focus on hemostasis. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2014;(3):114–118. (In Russ.) doi: [10.15829/1560-4071-2014-3-114-118](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-3-114-118).
  21. Novikov V.I., Novikov K.Yu. Antiplatelet therapy use in diabetes mellitus patients: modern approaches and ischemic heart disease prevention perspectives *Consilium Medicum.* 2018;(04):16–23. (In Russ.) doi: [10.26442/2075-1753\\_2018.4.16-23](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.4.16-23).
  22. Aref S., Sakrana M., Hafez A.A., Hafez A.A., Hamdy M. Soluble P-selectin levels in diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Hematology.* 2005;10(3):183–187. doi: [10.1080/10245330500072405](https://doi.org/10.1080/10245330500072405).
  23. Dillinger J.G., Drissa A., Sideris G., Bal dit Sollier C., Voicu S., Manzo Silberman S. 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.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.06.008.
24. Bethel M.A., Harrison P., Sourij H., Sun Y., Tucker L., Kennedy I. et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2016;33(2):224–230. doi: 10.1111/dme.12828.
  25. Hall H.M., Banerjee S., McGuire D.K. Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Vasc Dis Research*. 2011;8(4):245–253. doi: 10.1177/1479164111420890.
  26. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
  27. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
  28. Gurbel P.A., Fox K.A.A., Tantry U.S., ten Cate H., Weitz J.I. Combination Antiplatelet and Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary and Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2019;139(18):2170–2185. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033580.
  29. Bhatt D.L., Steg P.G. THEMIS and THEMIS-PCI. *Eur Heart J*. 2019;40(41):3378–3381. doi: 10.1093/eurheartj/ehz707.
  30. Bhatt D.L., Steg P.G., Mehta S.R., Leiter L.A., Simon T., Fox K. et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2019;394(10204):1169–1180. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31887-2.
  31. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
  32. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanas 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.
  33. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
  34. Bhatt D.L., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Steg P.G., Anand S.S., Verma S. et al. The Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights from the COMPASS Trial. *Circulation*. 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448.
  35. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanas 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):204. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33365-2.

#### Информация об авторах:

**Барбараш Ольга Леонидовна**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; e-mail: 01b61@mail.ru

**Кашталап Василий Васильевич**, д.м.н., доцент, заведующий отделом клинической кардиологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; e-mail: v\_kash@mail.ru

#### Information about the authors:

**Olga L. Barbarash**, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Federal State Budgetary Research Institution "Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases"; 6, Sosnovyi Bulvar, Kemerovo, 650002, Russia; e-mail: 01b61@mail.ru

**Vasily V. Kashtalap**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Research Institution "Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases"; 6, Sosnovyi Bulvar, Kemerovo, 650002, Russia; e-mail: v\_kash@mail.ru