

Козиолова Н. А., Караваев П. Г., Веклич А. С.

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

ВЫБОР АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

В обзоре представлены распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), общность факторов риска возникновения, значительное ухудшение прогноза при их сочетании. Показаны патофизиологические механизмы дисфункции тромбоцитов и негативное изменение системы коагуляции у больных ИБС при наличии СД 2-го типа, что предопределяет активацию протромботического пути формирования гемостаза. Трудности оптимального выбора антитромботической терапии продемонстрированы как у больных СД 2-го типа без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, так и у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа. В обзоре обращается внимание на то, что данные рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных у больных СД 2-го типа и острым коронарным синдромом или после коронарной реваскуляризации, нельзя экстраполировать на всю популяцию пациентов со стабильной ИБС. В настоящее время предпочтительным выбором антитромботической терапии у больных СД 2-го типа и стабильной ИБС является комбинация ривароксана 2,5 мг 2 раза в сутки с ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут, обладающая максимальной клинической выгодой, по сравнению с другими стратегиями, представленными в РКИ.

<i>Ключевые слова</i>	Сахарный диабет 2-го типа; ишемическая болезнь сердца; антитромботическая терапия
<i>Для цитирования</i>	Koziolova N.A., Karavaev P.G., Veklich A.S. Choosing Antithrombotic Therapy in Patients With Coronary Heart Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: How to Reduce the Risk of Death. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(4):109–119. [Russian: Козиолова Н. А., Караваев П. Г., Веклич А. С. Выбор антитромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. <i>Кардиология</i> . 2020;60(4):109–119.]
<i>Автор для переписки</i>	Козиолова Наталья Андреевна. E-mail: nakoziolova@mail.ru

Распространенность сахарного диабета 2-го типа среди больных со стабильной формой ишемической болезни сердца

В мировой структуре смертности ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее место, и ее распространенность продолжает увеличиваться [1]. Среди больных ИБС распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа достигает 29,1–43,6%, увеличиваясь с каждым годом, что вносит весомый негативный вклад в неблагоприятный прогноз у таких больных [2–4].

Так, по данным трех регистров EUROASPIRE, с 1999 г. по 2013 г. среди больных ИБС частота развития СД 2-го типа увеличилась на 9% [5]. Аналогичные результаты были получены в регистре NHIS [6]. По данным ретроспективного когортного исследования CPRD, среди 148 803 больных СД 2-го типа у 35,4% зарегистрированы атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), у 5,8% – хроническая сердечная недостаточность, причиной которой в 73,7% случаев стала ИБС [7].

Единство факторов риска развития ИБС и СД 2-го типа

ИБС и СД 2-го типа объединены едиными факторами риска (ФР) и патофизиологическими механизмами. Известно, что артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение, являющиеся ФР развития ИБС, приводят к инсулинорезистентности и увеличивают риск разви-

тия СД 2-го типа. Так, по данным наблюдательного ретроспективного исследования, проведенного с использованием электронной базы данных (Quintiles Electronic Medical Record database), среди 1389 016 больных СД 2-го типа у 82,1% зарегистрирована АГ, у 78,2% – ожирение, у 77,2% – дислипидемия [8]. АГ и дислипидемия были определены как наиболее частая комбинация ФР у больных с СД 2-го типа.

Гипергликемия натощак, постпрандиальная гипергликемия, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) выше нормы являются не только диагностическими критериями СД 2-го типа, но и статистически значимыми предикторами развития ИБС. По данным проспективного наблюдательного исследования W. Zhao и соавт., длительность которого составила 6 лет, было определено, что среди 12 592 лиц белой расы с СД 2-го типа увеличение уровня HbA_{1c} в диапазоне 7,0–7,9% приводит к возрастанию риска развития ИБС на 15% (95% доверительный интервал – 95% ДИ 1,03–1,38), в диапазоне 8,0–8,9% – на 29% (95% ДИ 1,13–1,46), в диапазоне 9,0–9,9% – на 41% (95% ДИ 1,22–1,62), в диапазоне 10,0–10,9% – на 34% (95% ДИ 1,14–1,57), 11% и более – на 44% (95% ДИ 1,26–1,65) [9]. Даже после выполнения многофакторного анализа с поправкой на пол, возраст, статус курения, применение сахароснижающих препаратов, социально-экономическое состояние сохранялась ассоциация между уровнем HbA_{1c} и частотой развития ИБС: по мере увеличения кон-

центрации HbA_{1c} в крови статистически значимо возрас-тал риск развития ИБС.

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) ACCELERATE была выделена когорта больных из 8 145 больных с СД 2-го типа, у которых уровень HbA_{1c} определяли на протяжении 30 мес [10]. При выполнении многофакторного регрессионного анализа было найдено, что увеличение концентрации HbA_{1c} в крови выше целевых значений ассоциировалось со статистически значимым увеличением риска развития как комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт; 95% ДИ 7,8–11,3; $p=0,003$), так и индивидуальных показателей неблагоприятного прогноза: нефатальный ИМ (95% ДИ 3,1–7,0; $p<0,001$), госпитализации, связанные с нестабильной стенокардией (95% ДИ 1,8–5,0; $p=0,003$), потребность в реваскуляризации (95% ДИ 7,3–11,1; $p=0,001$).

В этом же РКИ наблюдалась взаимосвязь между уровнем инсулина в плазме крови натощак и риском развития тяжелых сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа и высоким риском развития атеросклеротических ССЗ [11]. В анализ были включены 2 042 больных с высоким уровнем инсулина в плазме крови натощак. Длительность наблюдения составила 28 мес. Многофакторный анализ показал, что уровень инсулина в плазме крови натощак является независимым предиктором тяжелых сердечно-сосудистых событий (относительный риск – ОР 1,36; 95% ДИ 1,09–1,69; $p=0,007$) и потребности в реваскуляризациях (ОР 1,56; 95% ДИ 1,21–2,00; $p=0,001$).

Последние данные исследования The Emerging Risk Factors Collaboration продемонстрировали двукратный риск развития ИБС (ОР 2,00; 95% ДИ 1,83–2,19) при наличии СД 2-го типа с поправкой на традиционные (возраст, курение, индекс массы тела, артериальное давление) и относительно новые (маркеры воспаления) ФР [12].

Прогноз у больных с СД 2-го типа и ИБС

В 70-х годах XX века впервые была получена информация о том, что у больных СД 2-го типа в 2–4 раза увеличивается риск развития атеросклеротических ССЗ по сравнению с таковым у больных без нарушений углеводного обмена [13]. В настоящее время эта негативная тенденция сохраняется. Так, по данным двух регистров в США, у мужчин с СД 2-го типа риск смерти был в 1,56 (95% ДИ от 1,49 до 1,64) раза выше, чем у пациентов без СД, риск смерти от заболеваний сердца – в 1,72 (95% ДИ 1,53–1,93) раза, риск смерти от цереброваскулярных заболеваний – в 1,48 (95% ДИ 1,18–1,85) раза, риск смерти от ИБС – в 1,67 раза (95% ДИ 1,51–1,86) [6]. Сходные результаты были получены у женщин.

В когортное наблюдательное исследование C. Gyldenkerne и соавт. были включены 12 594 больных СД 2-го ти-

па и ИБС, подтвержденной данными коронарографии [14]. Исследователи рассчитали риск развития ИМ, смерти и тяжелых сердечно-сосудистых событий в зависимости от числа поражения артерий в течение 3 лет наблюдения. При диффузном поражении коронарного русла риск развития ИМ составил 3,87 (95% ДИ 2,41–6,23), при однососудистом – 4,99 (95% ДИ 3,33–7,46), при двухсосудистом – 4,17 (95% ДИ 4,78–10,65), при трехсосудистом – 11,42 (95% ДИ 7,76–16,82). Аналогичные ассоциации наблюдались и для общей смертности и тяжелых сердечно-сосудистых событий.

В другом проспективном международном наблюдательном исследовании длительностью 2 года среди 11 статистически значимых предикторов развития сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших ИМ, СД 2-го типа был на втором месте после возраста старше 65 лет [15].

Детерминантами неблагоприятного прогноза у больных СД 2-го типа являются не только коморбидные состояния, такие как ИБС, хроническая болезнь почек (ХБП), цереброваскулярная болезнь, но и показатели, отражающие состояние углеводного обмена. Плохой гликемический контроль по данным определения как уровня глюкозы в плазме крови натощак, так и уровня HbA_{1c} увеличивает риск смертельных исходов, развития ИМ и других сердечно-сосудистых событий [16, 17]. Доказано, что вариабельность уровня HbA_{1c} является новым ФР развития ИБС и ее тяжести [18]. Нельзя недооценивать значение постпрандиальной гипергликемии для риска развития ИБС и смертельных исходов у больных СД 2-го типа. Так, по данным РКИ DECODE, постпрандиальная гипергликемия в диапазоне 7,8–11,0 ммоль/л по сравнению с показателями 6,1–6,9 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти на 32% (95% ДИ 1,12–1,56), смерти от ИБС – на 27% (95% ДИ 1,01–1,58), смерти от всех причин – на 37% (95% ДИ 1,25–1,51) [19].

Кроме того, неконтролируемый СД 2-го типа ассоциирован с прогрессированием субклинического коронарного атеросклероза как негативного предиктора прогноза сердечно-сосудистых событий [20].

Хорошо известны данные о том, что СД 2-го типа вносит негативный вклад в прогноз у больных ИБС, которым выполняются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), особенно при многососудистом поражении коронарного русла (по сравнению с больными без нарушений углеводного обмена), и у них коронарное шунтирование является предпочтительным методом реваскуляризации. Но и при выполнении коронарного шунтирования у больных ИБС с СД 2-го типа, по данным мета-анализа наблюдательных исследований и РКИ, увеличивается риск развития инсульта в среднесрочный период наблюдения [21].

Таблица 1. Механизмы дисфункции тромбоцитов при сахарном диабете 2-го типа

Гипергликемия	
1. Увеличение экспрессии молекул адгезии	
2. Увеличение экспрессии Р-селектина, гликопротеина IIb и гликопротеина IIIa/IIIa	
3. Снижение текучести тромбоцитов в связи с изменениями липидного состава мембраны или гликированием мембранных белков	
4. Активация протеинкиназы С	
Инсулинорезистентность или абсолютный дефицит инсулина	
1. Изменение реактивности сосудистой стенки на оксид азота и простагландин	
2. Увеличение образования активных форм кислорода	
3. Увеличение внутриклеточного кальция и дегрануляция	
Другие клеточные нарушения	
1. Увеличение активности сигнального пути через пуриновые рецепторы P_2Y_{12} тромбоцитов, что снижает уровни циклического аденозинмонофосфата и чувствительность тканей к инсулину	
2. Увеличение генерации тромбина	
3. Увеличение продукции тромбоксана A_2 при метаболизме арахидоновой кислоты	
4. Ускоренное образование тромбоцитов, что приводит к увеличению количества сетчатых форм тромбоцитов	
Ассоциированные метаболические состояния	
1. Ожирение	
2. Дислипидемия	
3. Воспаление	

зии и гликопротеина IIb/IIIa в мембранах тромбоцитов. Кроме того, увеличивается передача сигнала через рецептор P_2Y_{12} – основной рецептор тромбоцитов для аденозиндифосфата, снижается синтез оксида азота и простагландина I_2 , известного как простагландин, увеличивается выработка активных форм кислорода в сосудах.

Авторы обзора также систематизируют многоплановые патофизиологические механизмы нарушения си-

стемы коагуляции у больных СД 2-го типа, которые могут быть связаны с протромботическими эффектами (рис. 2, табл. 2) [27].

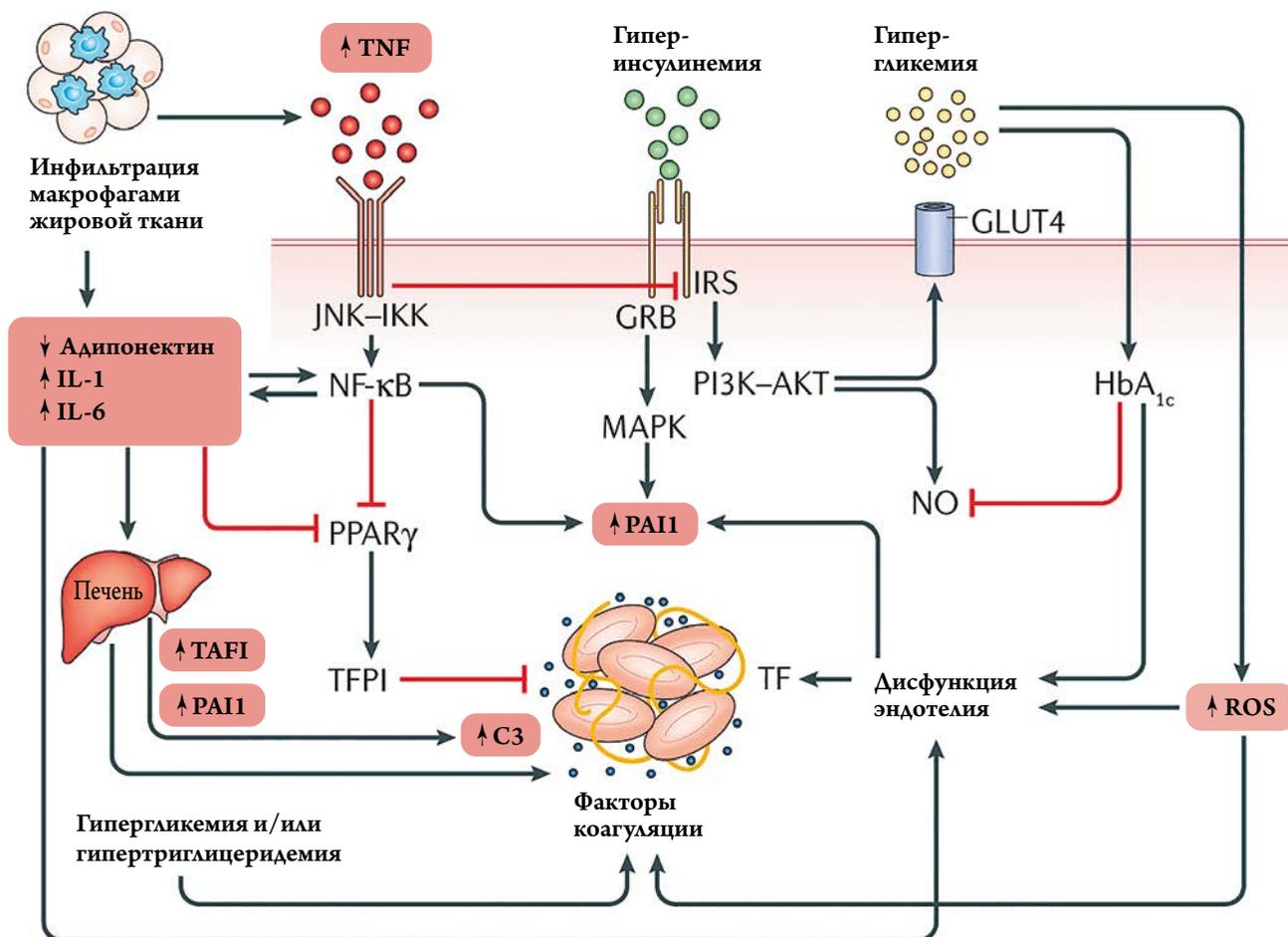
Следовательно, изменение системы коагуляции при СД 2-го типа связано с тем, что жировая ткань производит меньше адипонектина и инфильтрируется макрофагами, которые высвобождают фактор некроза опухоли, интерлейкины-1 и -6, запуская процесс неспецифического воспаления. Воспалительный статус увеличивает синтез эндотелиальными клетками ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и тканевого фактора, как и факторов коагуляции, таких как тромбинактивируемый ингибитор фибринолиза, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, белки острой фазы – комплемент С3, продуцируемый печенью. Фактор некроза опухоли блокирует васкулопротекторный сигнальный инсулиновый путь, включающий субстрат рецептора инсулина (IRS) при участии фосфоинозитид-3-киназы и серин/треонинспецифической протеинкиназы и активирует воспаление через сигнальный путь с участием с-Jun-N-концевой киназы, ингибитора kB киназного комплекса и транскрипционного ядерного фактора «каппа-би». Нарушение передачи сигнала через васкулопротекторный сигнальный инсулиновый путь изменяет синтез оксида азота и функции глюкозного транспортера 4-го типа, в то время как протромботический сигнальный инсулиновый путь, включающий белок (митогенактивируемая протеинкиназа), который связывается с рецептором фактора роста, остается эффективным. Воспаление также снижает синтез ингибитора тромбинактивируемого фибринолиза при подавлении активности γ -рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом. Гипергликемия увеличивает выработку активных форм кислорода, что способствует развитию

Таблица 2. Патофизиологические механизмы нарушения системы коагуляции у больных сахарным диабетом 2-го типа

Фактор	Функция	Изменение при СД 2-го типа	Эффект
Тромбин	Конвертирует фибриноген в фибрин	↑	↑ тромбоз ↑ стабильность тромба
Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа	Ингибирует продукцию плазмина	↑	↓ фибринолиз
Плазминоген или плазмин	Разрушает сгусток фибрина	↓ (↑ гликирование)	↓ фибринолиз и ↑ плотности тромба
Карбоксипептидаза B2	Ингибирует распад фибрина	↑	Замедляет лизис тромба
Активатор тканевого плазминогена	Конвертирует плазминоген в плазмин	↓	↓ фибринолиз
Комплемент С3	Система комплемента	↑	↑ плотность тромба
HbA _{1c}	Отражает состояние углеводного обмена	↑	↓ биодоступность оксида азота
γ -рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом	Транскрипционный ядерный фактор	↓	↓ ингибитора сигнального пути, связанного с тканевым фактором

СД – сахарный диабет; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ↑ – увеличение; ↓ – снижение.

Рисунок 2. Внутриклеточные механизмы, обеспечивающие протромботический статус у больных сахарным диабетом 2-го типа (адаптировано по [27])



С3 – комплемент 3; GLUT4 – глюкозный транспортер тип 4; GRB – белок, связывающийся с рецептором фактора роста; является субстратом инсулинового рецептора; IL – интерлейкины; IRS – субстрат рецептора инсулина; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; liver – печень; MAPK – митогенактивируемая протеинкиназа; JNK-IKK – c-Jun-N-концевая киназа и ингибитор κB (I-κB) киназного комплекса; NF-κB – транскрипционный ядерный фактор «каппа-би»; NO – оксид азота; PAI1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; PI3K-AKT – внутриклеточный сигнальный путь; состоящий из фосфоинозитид-3-киназы и серин/треонинспецифической протеинкиназы; PPARγ – γ-рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом; ROS – активные формы кислорода; TAFI – ингибитор тромбин-активируемого фибринолиза; TF – тканевой фактор; TFP1 – ингибитор пути тканевого фактора; TNF – фактор некроза опухоли.

дисфункции эндотелия. Повышенный уровень HbA_{1c} изменяет физиологический транспорт и высвобождение оксида азота. Гипергликемия и гипертриглицеридемия способствуют синтезу факторов коагуляции и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа.

Выбор АТТ у больных СД 2-го типа

Первичная профилактика ССЗ у больных СД 2-го типа

Нередко результаты РКИ, касающиеся выбора АТТ у больных СД 2-го типа и ССЗ атеросклеротического генеза, экстраполируют на больных СД 2-го типа без ИБС и атеросклероза периферических артерий. Поэтому в рамках данного обзора нельзя не остановиться на одном из самых спорных вопросов, касающихся необходимости назначения АТТ больным СД 2-го типа без ССЗ.

В связи с этим часто цитируются результаты исследования S.M. Haffner и соавт. о том, что риск развития сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа без ИБС такой же высокий, как и у пациентов с ИБС, но без нарушений углеводного обмена [28]. Аналогичные данные были получены и в других работах, в которых было найдено, что риск развития сердечно-сосудистых событий у больных с СД 2-го типа в 2–4 раза выше, чем у пациентов того же возраста и пола без нарушений углеводного обмена [29, 30]. Эти данные аргументировали необходимость разработки и поиска путей улучшения прогноза у больных СД 2-го типа без ССЗ, в том числе выбора АТТ.

Наибольшее количество исследований и мета-анализов, касающихся применения АТТ у больных СД 2-го типа без ССЗ, посвящено ацетилсалициловой кислоте (АСК).

Так, в одном из первых мета-анализов АТТ были продемонстрированы идентичные эффекты АСК в первичной профилактике тяжелых сердечно-сосудистых событий у больных как с СД 2-го типа, так и без него: ОР снижения составил соответственно 13% (95% ДИ 0,79–0,96) и 12% (95% ДИ 0,67–1,15) [31].

Однако в ряде исследований, в частности в РКИ JPPP, в которое были включены больные в возрасте 60–85 лет с АГ, дислипидемией и СД 2-го типа, применение АСК 100 мг по сравнению с плацебо в течение 5 лет привело к увеличению риска интракраниальных кровотечений без статистически значимых различий между группами по влиянию на частоту сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инсульта и ИМ [32].

Субанализы 6 РКИ, в которых была выделена группа пациентов с СД 2-го типа, не дали окончательных результатов в пользу АСК в первичной профилактике ССЗ [33–38]. Кроме того, 3 РКИ, посвященные первичной профилактике ССЗ, были проведены специально с включением больных СД 2-го типа [39–41], одно из них с 10-летним наблюдением [42]. Ни в одном из этих РКИ не было получено статистически значимого снижения риска развития сердечно-сосудистых событий при использовании АСК. В целом результаты всех выполненных исследований до 2018 г. свидетельствуют, что АСК обеспечивает лишь незначительное снижение риска развития сердечно-сосудистых событий при использовании его для первичной профилактики у пациентов с СД 2-го типа [43].

В отношении риска кровотечений при использовании АСК в первичной профилактике ССЗ у больных СД 2-го типа имеются обобщенные сведения о том, что незначительное относительное снижение риска развития сердечно-сосудистых событий сопровождается увеличением риска отличных от внутримозговых (в основном желудочно-кишечных) кровотечений на 55% [44, 45].

Тем не менее долгосрочные РКИ применения АСК в первичной профилактике связаны со снижением риска развития колоректального рака и смертности в течение

5 лет [46]. Хотя данные о профилактике рака с использованием АСК конкретно у пациентов с СД 2-го типа отсутствуют. При этом имеются сведения, что больные с СД 2-го типа имеют повышенный риск развития некоторых видов рака, особенно поджелудочной железы и толстой кишки [47, 48].

РКИ, в которых изучалось соотношение риска и пользы от применения АСК в первичной профилактике ССЗ, в том числе у больных СД 2-го типа, постоянно подвергались критике, которая касалась вопросов неоднородности популяции, малых размеров выборок, различий в дизайне исследований, выбора первичной конечной точки, дозы и схемы приема АСК, отсутствия информирования о сопутствующей терапии [49].

Поэтому был выполнен ряд РКИ и мета-анализов, специально спланированных для больных СД 2-го типа без ССЗ, в которых оценивались эффективность и безопасность АСК.

В РКИ ASCEND были включены 15 480 больных с СД 2-го типа, которые были рандомизированы на 2 группы [50]. В 1-й группе больные принимали 100 мг АСК один раз в сутки, во 2-й группе – плацебо. Средняя длительность лечения составила 7,4 года. Результаты исследования показали, что прием АСК 100 мг/сут по сравнению с плацебо был связан со статистически значимым снижением риска развития тяжелых ССО на 12%, при этом риск кровотечений увеличивался на 28%.

В субанализе РКИ ASPREE, в который были включены 2 057 больных с СД 2-го типа старше 65–70 лет, прием АСК в дозе 100 мг/сут по сравнению с плацебо в течение 4,7 года не обеспечил статистически значимых различий между группами ни по эффективности, ни по критериям безопасности [51]. Было отмечено недостоверное снижение риска развития тяжелых сердечно-сосудистых событий на 10% и увеличение риска кровотечений на 30%. В другом большом РКИ JPAD2 участвовали 2 160 больных СД 2-го типа, которые принимали АСК в дозе 81 или 100 мг/сут в сравнении с плацебо в течение 10,3 года [52]. Многофакторный анализ показал, что низкие дозы АСК не снижают риск развития ССО, при этом статисти-

Таблица 3. Рекомендации АТТ у больных СД 2-го типа без ССЗ

Показание/ общества	American Diabetes Association (2019) [57]	European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (2016) [45]	European Society of Cardiology/ European Association for the Study of Diabetes (2019) [12]
Первичная профилактика ССЗ у больных СД 2-го типа	Использование низких доз АСК (75–162 мг/сут) можно рассмотреть в качестве основной стратегии профилактики у больных СД 2-го типа в возрасте старше 50 лет или отдельных лиц с одним дополнительным фактором риска развития ССЗ в отсутствие повышенного риска тяжелых кровотечений	Не рекомендуется	АСК у больных СД 2-го типа с умеренным риском развития ССЗ в первичной профилактике не рекомендуется. У больных СД 2-го типа с высоким/очень высоким риском развития ССЗ применение АСК может быть рассмотрено в первичной профилактике

СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АТТ – антитромботическая терапия; АСК – ацетилсалициловая кислота.

чески значимо увеличивается риск желудочно-кишечных кровотечений ($p=0,03$).

Эти большие РКИ показали, что АСК может оказать положительное влияние на профилактику ССЗ у больных СД 2-го типа, но следует учитывать повышенный риск кровотечения.

Последующие мета-анализы РКИ по оценке эффективности и безопасности АСК у больных СД 2-го типа без ССЗ показали результаты, как и в вышепредставленных РКИ, в которых клиническая польза АТТ нивелировалась риском развития кровотечений [53–56].

Очень незначительная клиническая выгода или ее отсутствие при использовании АСК у больных СД 2-го типа без ССЗ привели к тому, что мнения экспертов в различных международных рекомендациях различаются (табл. 3.)

Выбор АТТ у больных СД 2-го типа и ИБС

В последних РКИ доказана необходимость применения низких доз АСК в комбинации с блокаторами рецепторов тромбоцитов (тикагрелор, клопидогрел, прасугрел) для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших острый коронарный

Таблица 4. Результаты оценки эффективности и безопасности АТТ в РКИ у больных СД 2-го типа со стабильной формой ИБС

Исследование	Популяция	Терапия/длительность	Первичные конечные точки	Пациенты с СД 2-го типа (n)	Первичные конечные точки у больных с СД 2-го типа (%)
SAPAT [59]	Стабильная ИБС без ИМ в анамнезе	АСК против плацебо, 55 мес	ИМ и внезапная смерть, тяжелые кровотечения	242 (всего n=2 035)	ССС: плацебо: 12%, АСК: 8%; ОР: снижение 34% ($p=0,003$) без статистически значимых различий по риску тяжелых кровотечений
CHARISMA [60]	Стабильная ИБС после ИМ с высоким риском атеротромбоза	АСК + клопидогрел против АСК, 28 мес	Смерть от ССЗ, ИМ, инсульт, кровотечения	6 555	ССС: 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 [61]	Стабильная ИБС после первичного или планового ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием	АСК + клопидогрел или прасугрел против АСК, 30 мес	Тромбоз стента, смерть, ИМ или инсульт, умеренные и тяжелые кровотечения по GUSTO и BARC	3 391	ССС: 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, $p=0,001$; для взаимодействия $p=0,61$)
PEGASUS TIMI 54 [62]	Больные ИБС после ИМ	АСК 75–100 мг/сут против АСК 75–100 мг/сут + тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки, 33 мес	Сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, большие кровотечения по TIMI	6 806	ССС: АСК: 11,6%, тикагрелор 60 мг: 10,0%; ОР 0,83; 95% ДИ 0,69–1,04. Большие кровотечения: АСК: 0,9%, тикагрелор 60 мг: 2,5%, ОР 2,47; 95% ДИ 1,40–4,35
COMPASS [63]	Стабильная ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, с или без ИМ, ЧКВ, КШ в анамнезе	АСК 100 мг/сут против АСК 100 мг/сут + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки против ривароксабан 5 мг 2 раза в сутки, 1,95 года	Тяжелые ССС, фатальные кровотечения, симптоматические кровотечения в критический орган или область, кровотечения, приводящие к повторным операциям, госпитализациям или обращениям	9 098	ССС: АСК: 6,9%, АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки: 5,0% ОР 0,72; 95% ДИ 0,58–0,88. Большие кровотечения: АСК: 1,9%, АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки: 3,2% ОР 1,65; 95% ДИ 1,20–2,27
THEMIS [64]	Больные 50 лет и старше с СД 2-го типа, и ИБС без ИМ и инсульта в анамнезе	АСК 75–150 мг/сут против тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки + АСК 75–150 мг/сут, 40 мес	Сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, большие кровотечения по TIMI	19 220	ССС: АСК: 8,5%, тикагрелор: 7,7% ОР 0,90; 95% ДИ 0,81–0,99. Большие кровотечения: АСК: 1,0%, тикагрелор: 2,2%, ОР 2,32; 95% ДИ 1,82–2,94). Внутричерепные кровотечения: АСК: 0,5%, тикагрелор: 0,7%, ОР 1,71; 95% ДИ 1,18–2,48, $p<0,005$. Досрочное прерывание лечения: АСК 25,4%, тикагрелор: 34,5%, ОР 1,50; 95% ДИ 1,42–1,58, $p<0,001$

ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование; ОР – относительный риск; СД – сахарный диабет; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АСК – ацетилсалициловая кислота; РКИ – рандомизированные клинические исследования; АТТ – антитромботическая терапия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССС – сердечно-сосудистые события.

синдром (ОКС), в том числе после ЧКВ в течение года как в отсутствие нарушений углеводного обмена, так и у пациентов с СД 2-го типа [58].

Основной задачей данного обзора является представление аргументов выбора определенной АТТ у больных СД 2-го типа со стабильной формой ИБС, которые прошли год после ОКС или не имели в анамнезе острого ишемического события.

В табл. 4 приведены результаты 6 РКИ, в которых оценивались эффективность и безопасность различных режимов АТТ у больных СД 2-го типа и стабильной ИБС.

Анализ представленных РКИ показал, что у больных СД 2-го типа и ИБС по сравнению с общей популяцией исследования клиническая выгода АТТ может отличаться, и это связано с особенностями дисфункции тромбоцитов и нарушениями системы коагуляции при гипергликемии. Так, тактика применения тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК 75–150 мг/сут по сравнению с приемом АСК 75–150 мг/сут у больных СД 2-го типа и ИБС невыгодна за счет преобладающего увеличения риска тяжелых кровотечений, в том числе внутричерепных [64]. Аналогично комбинация тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки и АСК 75–100 мг по сравнению с АСК в виде монотерапии у больных СД 2-го типа после ИМ в течение 3 лет статистически значимо не снижает риск развития тяжелых ССО, но увеличивает риск клинически значимых кровотечений почти в 2,5 раза [62]. Комбинация АСК с клопидогрелом или прасутгрелом по сравнению с монотерапией АСК у больных со стабильной ИБС после стентирования и СД 2-го типа в течение 30 мес не снижает статистически значимо риск первичной конечной точки (тромбоз стента, смерть, ИМ или инсульт), но увеличивает риск тяжелых и умеренных кровотечений более чем в 2 раза [61]. По данным субанализа РКИ CHARISMA, комбинация АСК с клопидогрелом – по инструкции к препарату более предпочтительна, чем применение АСК у больных СД 2-го типа и ИБС в плане снижения риска развития сердечно-сосудистых событий без увеличения риска кровотечений, но такой эффект сохраняется только в отсутствие диабетической нефропатии [60]. Ни одна из представленных стратегий АТТ не снижает риск смертельных исходов.

И лишь в РКИ COMPASS клиническая выгода тактики, основанной на комбинированной АТТ с применением АСК 100 мг/сут и ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки по сравнению с приемом АСК 100 мг/сут, полученная в общей популяции, не только сохранялась у больных СД 2-го типа и ИБС, но и возрастала по сравнению с таковой у больных без СД 2-го типа [63]. Так, у больных СД 2-го типа и ИБС снижение риска смерти от ССЗ, развития ИМ и инсульта составило 28% (95% ДИ от 0,58 до 0,88), у пациентов без СД 2-го типа – 23% (95% ДИ 0,64–0,93), суммарного риска (наиболее тяжелые кровоте-

чения + клинически значимые сердечно-сосудистые события) – 25% (95% ДИ 0,62–0,92) и 19% (95% ДИ 0,86–0,97) соответственно.

Кроме того, у больных ИБС в целом применение ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК 100 мг/сут по сравнению с монотерапией АСК 100 мг/сут приводило к статистически значимому снижению риска смерти от ССЗ на 25% ($p=0,01$), развития инсульта – на 44% ($p<0,0001$), общей смерти – на 23% ($p=0,0012$) [63]. Важно отметить, что в отличие от применения комбинированной АТТ с использованием АСК и тикагрелора, которая оценивалась только у больных после ОКС, использование ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с АСК 100 мг/сут снижало общую смертность не только в общей популяции больных ИБС на 18% (95% ДИ 0,71–0,96), но и риск СС событий у пациентов без ИМ в анамнезе на 24% (95% ДИ 0,58–0,98). Комбинированная терапия АСК и клопидогрелом или прасутгрелом также изучалась лишь у больных ИБС, перенесших ЧКВ, в РКИ DAPT, результаты которого нельзя экстраполировать на всю популяцию больных ИБС [61]. При этом применение АСК в сочетании с ривароксабаном 2,5 мг/сут приводит к снижению риска как у больных, перенесших ЧКВ, независимо от срока давности, на 26% (95% ДИ 0,61–0,88), так и у больных ИБС, которым вмешательство не проводилось, на 24% (95% ДИ 0,61–0,94) [62].

Одним из важных преимуществ тактики АТТ, основанной на ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с АСК 100 мг/сут, по сравнению с любой другой комбинированной антиагрегантной терапией у больных СД 2-го типа и ИБС, является самый низкий риск кровотечений – 1,65 (95% ДИ 1,20–2,27), который в РКИ COMPASS оценивался по более строгим модифицированным критериям, определенным Международным обществом по тромбозам и гемостазу [65]. Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК 100 мг/сут не увеличивает риск фатальных и внутричерепных кровотечений.

Несмотря на аргументированную клиническую выгоду применения ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК 100 мг/сут по сравнению с монотерапией АСК, недостаточную эффективность и высокий риск кровотечений при использовании других стратегий АТТ у больных СД 2-го типа и ИБС в РКИ, международные рекомендации от 2019 г. не определяют предпочтительного выбора тактики АТТ у пациентов данной категории, хотя указывают на возможность применения неопределенной комбинированной терапии, что лишает больного дополнительного снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов при умеренном риске кровотечений [12, 57, 66, 67].

Так, в Европейских рекомендациях по хроническим коронарным синдромам добавление второго антитром-

ботического препарата к АСК для длительной вторичной профилактики рекомендуется рассмотреть у пациентов с высоким риском развития ишемических осложнений и без высокого геморрагического риска (класс Па, уровень А) [67]. Под высоким риском ишемических осложнений подразумевается многососудистая ИБС в сочетании с СД 2-го типа, требующим медикаментозной терапии, рецидивом ИМ, заболеванием периферических артерий, ХБП со скоростью клубочковой фильтрации 15–59 мл/мин/1,73 м². Высокий риск развития кровотечений предусматривает предшествующее внутримозговое кровоизлияние или ишемический инсульт, другую внутричерепную патологию в анамнезе, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемию на фоне возможного желудочно-кишечного кровотечения, другую патологию желудочно-кишечного тракта с повышенным риском кровотечений, печеночную недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатию, старческий возраст, ХБП, требующую проведения диализной терапии, или скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1,73 м².

Заключение

Таким образом, исследования, выполненные за последние десятилетия, расширили понимание патогенетических взаимосвязей между СД 2-го типа, гемостатическими нарушениями, атерогенезом и ИБС и продемонстрировали уникальные особенности протромботических механизмов, с одной стороны, и снижение эффективности АТТ, с другой. Несмотря на доказательства высокого остаточного риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа, данных РКИ как в первичной, так и во вторичной профилактике, недостаточно, чтобы дать окончательный ответ, определяющий оптимальный выбор АТТ у больных СД 2-го типа и ИБС. В настоящее время тактика, основанная на применении ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК 100 мг/сут, является более предпочтительной с позиции клинической выгоды у больных СД 2-го типа и ИБС независимо от длительности заболевания, наличия ИМ в анамнезе или коронарной реваскуляризации.

Публикация подготовлена при научной поддержке компании АО «Байер».

Статья поступила 15.01.20

PP-XAR-RU-0424-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(4):21. DOI: 10.1007/s11886-019-1107-y
- Sorbets E, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Fox KM, Tardif J-C et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the CLARIFY registry of outpatients with stable coronary artery disease: CLARIFY registry of outpatients with stable CAD. *Clinical Cardiology*. 2017;40(10):797–806. DOI: 10.1002/clc.22730
- Cavender MA, Steg PhG, Smith SC, Eagle K, Ohman EM, Goto S et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132(10):923–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(18):1720–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1504347
- Kotseva K, De Bacquer D, Jennings C, Gyberg V, De Backer G, Rydén L et al. Time Trends in Lifestyle, Risk Factor Control, and Use of Evidence-Based Medications in Patients With Coronary Heart Disease in Europe: Results From 3 EUROASPIRE Surveys, 1999–2013. *Global Heart*. 2017;12(4):315–322.e3. DOI: 10.1016/j.ghheart.2015.11.003
- Liu L, Simon B, Shi J, Mallhi AK, Eisen HJ. Impact of diabetes mellitus on risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Evidence on health outcomes and antidiabetic treatment in United States adults. *World Journal of Diabetes*. 2016;7(18):449–61. DOI: 10.4239/wjd.v7.i18.449
- Lautsch D, Wang T, Yang L, Rajpathak SN. Prevalence of Established Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the UK. *Diabetes Therapy*. 2019;10(6):2131–7. DOI: 10.1007/s13300-019-00698-9
- Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;32(7):1243–52. DOI: 10.1185/03007995.2016.1168291
- Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G. HbA_{1c} and Coronary Heart Disease Risk Among Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2014;37(2):428–35. DOI: 10.2337/dc13-1525
- Menon V, Kumar A, Patel DR, John JSt, Wolski KE, McErlean E et al. Impact of Baseline Glycemic Control on Residual Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes Mellitus and High-Risk Vascular Disease Treated With Statin Therapy. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(1):e014328. DOI: 10.1161/JAHA.119.014328
- Kumar A, Patel DR, Wolski KE, Lincoff AM, Kashyap SR, Ruotolo G et al. Baseline fasting plasma insulin levels predict risk for major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and high-risk vascular disease: Insights from the ACCELERATE trial. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2019;16(2):171–7. DOI: 10.1177/1479164119827604
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
- Palumbo PJ, Elveback LR, Chu C-P, Connolly DC, Kurland LT. Diabetes Mellitus: Incidence, Prevalence, Survivorship, and Causes of Death in Rochester, Minnesota, 1945–1970. *Diabetes*. 1976;25(7):566–73. DOI: 10.2337/diab.25.7.566
- Gyldenkerne C, Olesen KKW, Madsen M, Thim T, Jensen LO, Raungaard B et al. Extent of coronary artery disease is associated with myocardial infarction and mortality in patients with diabetes mellitus. *Clinical Epidemiology*. 2019;11:419–28. DOI: 10.2147/CLEP.S200173
- Pocock SJ, Brieger D, Gregson J, Chen JY, Cohen MG, Goodman SG et al. Predicting risk of cardiovascular events 1 to 3 years post-myocardial infarction using a global registry. *Clinical Cardiology*. 2020;43(1):24–32. DOI: 10.1002/clc.23283

16. Gerstein HC, Shah R. Cardiovascular Outcomes Trials of Glucose-Lowering Drugs or Strategies in Type 2 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2018;47(1):97–116. DOI: 10.1016/j.jecl.2017.10.003
17. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(15):1407–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1608664
18. Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H, Zheng H et al. Association of glycaemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2011;10(1):19. DOI: 10.1186/1475-2840-10-19
19. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, Stevens GA, Woodward M, Wormser D et al. The Age-Specific Quantitative Effects of Metabolic Risk Factors on Cardiovascular Diseases and Diabetes: A Pooled Analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e65174. DOI: 10.1371/journal.pone.0065174
20. Park G-M, Lee CH, Lee S-W, Yun S-C, Kim Y-H, Kim Y-G et al. Impact of Diabetes Control on Subclinical Atherosclerosis: Analysis from Coronary Computed Tomographic Angiography Registry. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2019;43. [Epub ahead of print]. DOI: 10.4093/dmj.2019.0073
21. Zhai C, Cong H, Hou K, Hu Y, Zhang J, Zhang Y. Clinical outcome comparison of percutaneous coronary intervention and bypass surgery in diabetic patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2019;11(1):110. DOI: 10.1186/s13098-019-0506-y
22. Khavandi M, Duarte F, Ginsberg HN, Reyes-Soffer G. Treatment of Dyslipidemias to Prevent Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Current Cardiology Reports*. 2017;19(1):7. DOI: 10.1007/s11886-017-0818-1
23. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
24. Abdella NA, Mojiminiyi OA. Clinical Applications of Adiponectin Measurements in Type 2 Diabetes Mellitus: Screening, Diagnosis, and Marker of Diabetes Control. *Disease Markers*. 2018;2018:5187940. DOI: 10.1155/2018/5187940
25. Gerber PA, Rutter GA. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2017;26(10):501–18. DOI: 10.1089/ars.2016.6755
26. Khadanga S, Savage PD, Ades PA. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Contemporary Cardiac Rehabilitation: *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2016;36(5):331–8. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000187
27. Patti G, Cavallari I, Andreotti F, Calabrò P, Cirillo P, Denas G et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(2):113–30. DOI: 10.1038/s41569-018-0080-2
28. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(4):229–34. DOI: 10.1056/NEJM199807233390404
29. The 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. *The Lancet*. 2010;375(9733):2215–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
30. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1395–402. DOI: 10.2337/dc10-0555
31. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2009;373(9678):1849–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
32. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;312(23):2510–20. DOI: 10.1001/jama.2014.15690
33. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ*. 1988;296(6618):313–6. DOI: 10.1136/bmj.296.6618.313
34. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group*. Final Report on the Aspirin Component of the Ongoing Physicians' Health Study. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(3):129–35. DOI: 10.1056/NEJM198907203210301
35. Fowkes FGR, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC et al. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010;303(9):841–8. DOI: 10.1001/jama.2010.221
36. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet*. 1998;351(9118):1755–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)04311-6
37. de Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *The Lancet*. 2001;357(9250):89–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03539-X
38. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(13):1293–304. DOI: 10.1056/NEJMoa050613
39. Kassoff A. Aspirin Effects on Mortality and Morbidity in Patients With Diabetes Mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 14. *JAMA*. 1992;268(10):1292–300. DOI: 10.1001/jama.1992.03490100090033
40. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2008;300(18):2134. DOI: 10.1001/jama.2008.623
41. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840–a1840. DOI: 10.1136/bmj.a1840
42. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2017;135(7):659–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025760
43. Capodanno D, Angiolillo DJ. Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2016;134(20):1579–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023164
44. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G et al. Association of Aspirin Use With Major Bleeding in Patients With and Without Diabetes. *JAMA*. 2012;307(21):2286–94. DOI: 10.1001/jama.2012.5034
45. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106

46. Piepoli MF. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *International Journal of Behavioral Medicine*. 2017;24(3):321–419. DOI: 10.1007/s12529-016-9583-6
47. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *The Lancet*. 2012;379(9826):1602–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61720-0
48. Park H, Cho S, Woo H, Park SK, Shin H-R, Chang S-H et al. Fasting glucose and risk of colorectal cancer in the Korean Multi-center Cancer Cohort. *PLOS ONE*. 2017;12(11):e0188465. DOI: 10.1371/journal.pone.0188465
49. Eibl G, Cruz-Monserrate Z, Korc M, Petrov MS, Goodarzi MO, Fisher WE et al. Diabetes Mellitus and Obesity as Risk Factors for Pancreatic Cancer. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2018;118(4):555–67. DOI: 10.1016/j.jand.2017.07.005
50. Bhatt DL, Groussier T, Dong J, Logan D, Jeske W, Angiolillo DJ et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(6):603–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.050
51. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1529–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1804988
52. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1509–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1805819
53. Saito Y, Ogawa H, Morimoto T. Response by Saito et al to Letter Regarding Article, “Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial”. *Circulation*. 2017;135(18):e1010–1. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027478
54. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetic Medicine*. 2017;34(3):316–27. DOI: 10.1111/dme.13133
55. Lin M-H, Lee C-H, Lin C, Zou Y-F, Lu C-H, Hsieh C-H et al. Low-Dose Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetic Individuals: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials and Trial Sequential Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(5):609. DOI: 10.3390/jcm8050609
56. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Roncaglioni MC et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):70. DOI: 10.1186/s12933-019-0875-4
57. American Diabetes Association. *Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019*. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S103–23. DOI: 10.2337/dc19-S010
58. Gulizia MM, Colivicchi F, Abrignani MG, Ambrosetti M, Aspromonte N, Barile G et al. Consensus Document ANMCO/ANCF/ARCA/GICR-IACPR/GISE/SICOA: Long-term Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease. *European Heart Journal Supplements*. 2018;20(Suppl F):F1–74. DOI: 10.1093/eurheartj/suy019
59. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Ombulius R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet (London, England)*. 1992;340(8833):1421–5. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92619-q
60. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL et al. Clinical Outcomes of Patients With Diabetic Nephropathy Randomized to Clopidogrel Plus Aspirin Versus Aspirin Alone (A post hoc Analysis of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance [CHARISMA] Trial). *The American Journal of Cardiology*. 2009;103(10):1359–63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.01.342
61. 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. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2155–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312
62. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(23):2732–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.529
63. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):205–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
64. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(14):1309–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1908077
65. Eikelboom JW, Connolly SJ. Unmet Needs in Anticoagulant Therapy: Potential Role of Rivaroxaban. *Cardiology Research*. 2015;6(3):267–77. DOI: 10.14740/cr413w
66. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;152(5):1243–75. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.07.044
67. 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. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425