

Калашников В. Ю., Мичурова М. С.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА. КАК УЧЕСТЬ ВСЕ НЮАНСЫ В ВЫБОРЕ ТЕРАПИИ?

Несмотря на очевидные успехи в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа, частота развития инфаркта миокарда, инсульта, критической ишемии и ампутаций нижних конечностей сохраняется высокой. Результаты клинических исследований новых сахароснижающих препаратов продемонстрировали высокий профиль эффективности в отношении снижения смертности, частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Вместе с тем большое значение у этой категории больных имеет профилактика атеротромботических осложнений. Традиционно для снижения риска больным со стабильным течением атеросклеротических заболеваний назначается антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК). Попытки дополнительного снижения риска с помощью комбинации АСК с другими антитромбоцитарными препаратами не дали ожидаемых результатов. Теоретические предпосылки предполагали большую эффективность в предупреждении атеротромботических осложнений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при добавлении антикоагулянтов. Появившиеся в последние годы пероральные антикоагулянты можно назначать в значительно меньшей дозе. В исследовании COMPASS применение комбинации дозы ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки с АСК 100 мг/сут по сравнению с АСК 100 мг/сут продемонстрировало значительное снижение суммарного риска развития инсульта, сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда на 24%; снижение частоты развития инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 42% и 22% соответственно. У больных с заболеваниями периферических артерий впервые продемонстрированы улучшение прогноза, уменьшение количества ампутаций, основных осложнений поражения конечности. Результаты исследования COMPASS подтверждают обоснованность одновременного воздействия на тромбоцитарное и коагуляционное звенья гемостаза у больных со стабильным течением атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова Сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца; заболевание периферических артерий; ривароксабан

Для цитирования Kalashnikov V.Y., Michurova M.S. Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes Mellitus – new Developments in the Treatment. *Kardiologiya*. 2021;61(1):78–86. [Russian: Калашников В.Ю., Мичурова М.С. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2-го типа. Как учесть все нюансы в выборе терапии? *Кардиология*. 2021;61(1):78–86].

Автор для переписки Мичурова Марина Сергеевна. E-mail: m.michurova@yandex.ru

По разным оценкам, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ежегодно по всему миру умирают около 18 млн человек. По данным Всемирной федерации диабета (IDF), в настоящее время в мире около 425 млн больных в возрасте от 20 до 79 лет страдают сахарным диабетом (СД). К 2045 г. их число возрастет до 629 млн, а распространенность СД возрастет с 8,7 до 10,4%. Несмотря на высокую распространенность диагностированного СД, почти 212 млн человек, представляющих практически 50% больных СД, не знают о своем заболевании [1].

В России в первом национальном эпидемиологическом одномоментном исследовании NATION выявлено, что среди взрослого населения около 5,9 млн человек в возрасте 20–79 лет страдают СД 2-го типа. При этом почти 54% случаев СД 2-го типа в России не диагностированы [2].

Наряду с классическими факторами риска, СД вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование ССЗ. Согласно регистру REACH, около 40% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) страдали СД [3]. У пациентов с СД отмечается более высокая распространенность ИБС, инфаркта миокарда (ИМ) и безболевого ишемии миокарда, внезапной смерти, а также развития таких постинфарктных осложнений, как сердечная недостаточ-

ность, нарушения ритма сердца. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и сердечно-сосудистой смерти в 4–6 раз выше, чем у пациентов без СД 2-го типа. На сердечно-сосудистую смертность приходится 44% смертей при СД 1-го типа и 52% при СД 2-го типа [4]. В исследовании San Antonio Heart Study было показано, что СД связан с повышенным риском смерти от всех причин (относительный риск – ОР 2,1 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,3 до 3,5 у мужчин; ОР 3,2 при 95% ДИ от 1,9 до 5,4 у женщин) и смерти от ССЗ (ОР 3,2 при 95% ДИ от 1,4 до 7,1 у мужчин; ОР 8,5 при 95% ДИ от 2,8 до 25,2 у женщин). Риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) увеличился на 40% при наличии СД, а отношение шансов развития сердечной недостаточности с поправкой на возраст составило 2,8 (при 95% ДИ от 2,2 до 3,6) у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД [5]. Имеются убедительные данные, что смертность после перенесенного ИМ выше у пациентов с СД, чем у пациентов без СД. У пациентов с СД без известных классических факторов риска (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение) смертность от ССЗ в 4,4 раза выше, чем у пациентов без СД [6].

Заболевания периферических артерий (ЗПА) служат одним из проявлений распространенного атеросклероза и ассоциируются с высоким риском развития ССО и смерти. ЗПА страдают более 200 млн человек в мире. ЗПА у пациентов с СД встречается в 2–4 раза чаще и характеризуется ранним началом и быстрым прогрессированием заболевания. Ввиду частой сопутствующей диабетической нейропатии клиническая картина является стертой, что может приводить к позднему обращению пациентов и увеличению риска потери конечности. СД служит наиболее частой причиной нетравматической ампутации нижних конечностей. Более чем у 85% пациентов с СД развиваются ЗПА, а у 10–25% имеются трофические язвы стоп. Для СД характерно более выраженное диффузное атеросклеротическое и кальцинированное поражение артерий нижних конечностей, преимущественно артерий мелкого и среднего калибра [7, 8].

Стратегии лечения больных СД 2-го типа с сопутствующими ССЗ

В настоящее время понятны основные задачи лечения пациентов с СД: это достижение целевых уровней в крови глюкозы, гликированного гемоглобина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП), а также контроль артериального давления (АД) и «здоровый» образ жизни (сбалансированное питание, достаточная степень физической активности, отказ от курения). В ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) доказано, что снижение уровня в крови глюкозы и гликированного гемоглобина у пациентов с СД снижает частоту развития микрососудистых осложнений, в то же время польза от интенсивного контроля уровня глюкозы в крови в снижении частоты развития ССО и смерти четко не установлена. В 2007 г. были опубликованы данные постмаркетингового мета-анализа росиглитазона, показавшего повышенный риск развития ССО у больных СД 2-го типа, получивших данный препарат. После этого Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) выпустило постановление о новых требованиях к сахароснижающим препаратам: они не только должны безопасно снижать уровень глюкозы в крови, но и не должны приводить к повышению риска развития ССО. В течение последних 10 лет проведено более 15 крупных РКИ, оценивающих влияние новых сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые исходы, что позволило изменить наше представление как о целях сахароснижающей терапии, так и о методах такого лечения.

Сахароснижающая терапия у больных СД Бигуаниды

Метформин – наиболее часто назначаемый сахароснижающий препарат для лечения пациентов с СД 2-го типа, рекомендованный как препарат первой линии всеми ос-

новными руководствами Американской ассоциации диабета (ADA), Европейской ассоциации изучения Диабета (EASD) [9, 10], Национального института здравоохранения (NICE) [11] и вошедшими в Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [12]. Метформин не оказывает негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, имеются данные о его положительном влиянии на прогноз ССЗ. В проспективном исследовании UKPDS в группе пациентов, получавших метформин, по сравнению с пациентами, получавшими другие сахароснижающие препараты сульфонилмочевины и инсулин, выявлено снижение риска развития любого осложнения, связанного с СД, на 32% ($p=0,002$), смерти, связанной с СД, – на 42% ($p=0,01$), развития ИМ на 33% ($p=0,005$) и смерти от всех причин – на 36% ($p=0,011$) [13]. В другом исследовании 390 пациентов, получавших инсулин, были случайным образом распределены на группы, получающие метформин и плацебо. Через 4 года в группе метформина наблюдалось снижение риска развития исходов, включенных во вторичную конечную точку: ИМ, сердечная недостаточность, инсульт, ампутация нижних конечностей и внезапная смерть (отношение рисков 0,61 при 95% ДИ от 0,40 до 0,94; $p=0,02$) [14]. Известно, что сочетание ХСН с СД усугубляет неблагоприятный прогноз у пациентов. Метформин имел преимущество в профилактике ХСН у больных СД. В ряде мета-анализов показана эффективность метформина в снижении риска развития и смерти у больных с ХСН и СД 2-го типа [15, 16].

Несмотря на отсутствие крупных РКИ, метформин много лет относился к препаратам первого ряда в лечении больных СД 2-го типа. Это связано с несколькими факторами: данный препарат применяется в течение многих лет, хорошо известны его эффективность и побочные действия, а также он обладает низкой стоимостью. Однако в только недавно опубликованных европейских Рекомендациях пересмотрена терапия первой линии СД 2-го типа у больных с ССЗ, высоким и очень высоким риском развития ССО. В качестве первой линии рекомендован прием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (НГЛТ) 2-го типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [17].

Препараты сульфонилмочевины

В настоящее время в клинической практике наиболее часто используют препараты второго и третьего поколений из группы сульфонилмочевины: гликлазид, глипизид, глимеперид. Однако безопасность данных препаратов для сердечно-сосудистой системы остается неопределенной. В целом в ряде исследований не наблюдалось повышения риска развития ССО [18, 19]. Тем не менее по сравнению с метформином, который, по-видимому, снижает риск развития ИМ, препараты сульфонилмочевины могут повышать риск развития ССО [20]. В одном крупном

открытом когортном исследовании оценивалась взаимосвязь между риском развития ССЗ, сердечной недостаточности, всех причин смерти и различных сахароснижающих препаратов у больных СД 2-го типа [21]. Показано, что монотерапия препаратами сульфонилмочевины была связана с 12% повышенным риском развития ССЗ и 16% повышенным риском развития сердечной недостаточности. Комбинированная терапия препаратами сульфонилмочевины, инсулина и метформина по сравнению с терапией метформинном сопровождалась повышением риска развития сердечной недостаточности на 42%. Терапия препаратами сульфонилмочевины в комбинации с глиптинами сопровождалась повышением риска смерти от всех причин на 44% и повышением риска развития ССЗ на 27%. Следует отметить, что в данном исследовании не проводился анализ по отдельным препаратам из группы сульфонилмочевины. Вместе с тем более новые препараты сульфонилмочевины, такие как гликлазид и глимепирид, являются селективными по отношению к рецепторам сульфонилмочевины поджелудочной железы (SUR1), обладают меньшим сродством к сердечным и сосудистым рецепторам SUR2A и SUR2B, у них отсутствует влияние на ишемическое preconditionирование. В то же время крупных исследований, оценивающих отдаленные сердечно-сосудистые исходы у больных, получавших данные препараты, не проводилось.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Реабсорбция глюкозы осуществляется посредством активного транспорта через НГЛТ в проксимальных почечных канальцах. НГЛТ-2 является наиболее важным из 6 членов семейства НГЛТ, так как этот переносчик отвечает за реабсорбцию почти 90% глюкозы в почках. Ингибиторы НГЛТ-2 составляют новый класс сахароснижающих препаратов, снижающих уровень глюкозы в крови посредством увеличения экскреции ее с мочой. Первым препаратом этой группы стал дапаглифлозин, зарегистрированный в Европе в ноябре 2012 г., в 2013 г. FDA одобрило канаглифлозин, а в 2014 г. – эмпаглифлозин для терапии СД 2-го типа.

Настоящим прорывом в лечении СД 2-го типа стали результаты международного многоцентрового исследования EMPA-REG OUTCOME [22], посвященного оценке влияния эмпаглифлозина в дополнение к стандартной терапии на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД 2-го типа и высоким риском развития ССО. Эмпаглифлозин стал первым сахароснижающим препаратом, показавшим по сравнению с плацебо преимущество по выживаемости пациентов. В исследование были включены 7028 пациентов (средний возраст 63 года), более чем у 99% были диагностированные ССЗ, среднее время наблюдения составило 3,1 года. По сравнению с группой плацебо у пациентов, получавших эмпаглифлозин, наблюдалось сни-

жение частоты наступления комбинированной первичной конечной точки (смерть от ССЗ, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт) на 14% ($p=0,04$). Различия между группами было достигнуто, прежде всего, за счет снижения сердечно-сосудистой смертности (на 38%; $p<0,001$). Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности снизилась на 35% ($p=0,002$), разница между группами отмечалась уже в 1-ю неделю лечения.

В следующем исследовании CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) также продемонстрировано положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы [23]. Канаглифлозин снизил частоту развития первичной конечной точки на 14%: риск развития нефатального ИМ снизился на 15%, риск смерти от сердечно-сосудистых причин – на 13%, развития нефатального инсульта – на 10%, риск госпитализации в связи с ХСН – на 33%.

В исследовании DECLARE-TIMI был изучен третий препарат этой группы – дапаглифлозин [24]. В исследование были включены преимущественно больные без ССЗ. Применение дапаглифлозина снижало риск развития событий первичной комбинированной точки на 17%. В то же время не было выявлено снижения общей и сердечно-сосудистой смертности в группе пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с плацебо.

Инкретины

Ингибиторы фермента ДПП-4 (глиптины)

Ни один из препаратов этой группы не продемонстрировал улучшение выживаемости. В исследовании SAVOR-TIMI терапия саксаглиптином ассоциировалась с достоверным повышением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (на 27%; $p=0,009$) [25]. В аналогичном исследовании EXAMINE не было выявлено повышенного риска развития основных ССО на фоне приема алоглиптина [26]. В исследованиях TECOS (ситаглиптин) [27], CARMELINA (линаглиптин) [28] также не было выявлено увеличения риска развития сердечной недостаточности и ССО.

Таким образом, препараты этой группы в целом нейтральны по отношению к риску развития ССО и не ухудшают прогноз, даже у больных с выраженным нарушением функции почек. Вместе с тем саксаглиптин не рекомендован пациентам с высоким риском развития сердечной недостаточности.

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1

Агонисты рецепторов ГПП-1 вызывают глюкозозависимую стимуляцию инсулина и снижение секреции глюкагона, уменьшение продукции глюкозы печенью, замедляют опорожнение желудка, уменьшают аппетит. Агонисты рецепторов ГПП-1 эффективно снижают уровень гликированного гемоглобина при минимальном риске развития эпизодов гипогликемии, уменьшают массу тела. Не вызывает сомнений преимущество препаратов этой группы

для лиц с сопутствующим ожирением. В 2016 г. были опубликованы результаты исследования LEADER [29]. В него был включен 9341 пациент с СД 2-го типа с подтвержденными атеросклеротическими ССЗ или с факторами риска развития ССЗ. Длительность наблюдения составила 5 лет. По результатам исследования лираглутид показал превосходство над плацебо по влиянию на первичную комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт: 13 и 14,9% соответственно; $p < 0,01$) и сердечно-сосудистую смертность (4,7 и 6,0% соответственно; $p = 0,007$). В группе лираглутида было выявлено снижение уровня гликированного гемоглобина при низкой частоте развития эпизодов гипогликемии, снижение массы тела, незначительное снижение АД.

В исследовании SUSTEIN-6 были получены схожие результаты. Терапия семаглутидом в дополнение к стандартной терапии ассоциировалась со снижением первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) на 26% по сравнению со стандартной терапией после наблюдения в течение 2 лет ($p = 0,02$) [30]. В исследовании REWIND терапия дулаглутидом была связана со снижением частоты развития основных ССО на 12% [31].

Очевидно, что препараты групп ингибиторов НГЛТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1 обладают преимуществом в отношении улучшения прогноза у больных СД 2-го типа. На прошедших европейских конгрессах (European Society of Cardiology Congress и European Association for the Study of Diabetes) были доложены новые рекомендации по лечению больных СД, с предиабетом и ССЗ. Ингибиторы НГЛТ-2 и агонисты рецепторов ГПП-1 рекомендованы в качестве препаратов первой линии больным с атеросклеротическими ССЗ, высоким или очень высоким риском развития ССО (класс и уровень доказательности IA) или в дополнение к терапии метформином. Более того, в настоящее время эмпаглифлозин является препаратом первой линии у больных СД 2-го типа с сопутствующей ХСН [17].

Липидснижающая терапия

Статины

Снижение уровня холестерина ЛНП – важная задача в первичной и вторичной профилактике ССЗ у больных СД. Не вызывает сомнений эффективность статинов в снижении риска развития ССО. В крупных РКИ показано, что снижение уровня холестерина ЛНП снижает риск развития ССЗ и смертность от всех причин. В мета-анализе 26 исследований, включившем около 170 тыс. пациентов, терапия статинами ассоциировалась со снижением частоты развития основных ССО на 22% при снижении уровня холестерина ЛНП на 1 ммоль/л [32]. Статины являются препаратами первой линии для снижения уровня холестерина ЛНП. Согласно новым клиническим рекомендациям, пациентам с СД 2-го типа и умеренным риском развития ССО

рекомендовано достижение уровня холестерина ЛНП менее 2,6 ммоль/л, при высоком риске – менее 1,8 ммоль/л, при очень высоком риске – менее 1,4 ммоль/л [17].

Ингибиторы PCSK9

Ряду больных, несмотря на терапию статинами, не удается добиться целевых уровней холестерина ЛНП. Согласно результатам эпидемиологического исследования DYSIS (DYSlipidemia International Study), которое проходило в том числе в России, частота достижения целевого уровня холестерина ЛНП ($< 1,8$ ммоль/л) у пациентов из группы очень высокого риска составила 12%, из группы высокого риска ($< 2,5$ ммоль/л) – 30%. Таким образом, более чем 80% пациентов из группы очень высокого риска не достигают целевого уровня холестерина ЛНП [33].

Новый класс препаратов, снижающих концентрацию холестерина ЛНП в крови, состоит из моноклональных антител к PCSK9. Данные антитела являются специфичными для PCSK9 и не связываются с другими протеинами семейства PCSK9. В 2015 г. FDA одобрило 2 препарата – эволокумаб и алирокумаб – для снижения уровня холестерина ЛНП в крови у больных с семейными формами гиперхолестеринемии или ССЗ с высоким уровнем холестерина ЛНП, несмотря на терапию высокими дозами статинов. На фоне терапии ингибиторами PCSK9 уровень холестерина ЛНП снижается на 60–70% [34]. Доказательством эффективности использования ингибиторов PCSK9 стали результаты 2 крупных РКИ.

Исследование ODYSSEY OUTCOMES оценивало сердечно-сосудистые исходы после острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов, получавших алирокумаб в дополнение к высокоинтенсивной терапии статинами [35]. В исследование были включены 18 924 пациента, перенесших ОКС (нестабильная стенокардия или ИМ) за 1–2 мес до включения в исследование. Средняя продолжительность наблюдения составила 2,8 года. Риск смерти от любой причины был ниже на 15% в группе больных, получавших алирокумаб (3,5 и 4,1% соответственно; ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,73 до 0,98). Анализ в подгруппах в зависимости от уровня холестерина ЛНП показал, что частота развития ССО была выше в группе пациентов с уровнем холестерина ЛНП более 2,6 ммоль/л. На фоне терапии алирокумабом наблюдалось более выраженное снижение частоты развития первичной комбинированной конечной точки: на 24% (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,65 до 0,87), смерти от любой причины – на 29% (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,56 до 0,90) по сравнению с плацебо.

В марте 2017 г. были опубликованы результаты исследования другого ингибитора PCSK9 – эволокумаба. В исследовании FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) были включены 27564 пациента с атеросклеротическими ССЗ и уровнем холестерина ЛНП выше 1,8 ммоль/л.

Пациенты уже получали терапию статинами. Медиана наблюдения составила 2,2 года. Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, реваскуляризация миокарда) и вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) была ниже на фоне эволокумаба по сравнению с плацебо на 15 и 20% соответственно (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,79 до 0,92 и ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,73 до 0,88; $p < 0,001$) [36].

Не вызывает сомнений, что ингибиторы фермента PCSK9 дают мощный дополнительный эффект в отношении снижения уровня холестерина ЛНП в крови.

Антитромботические препараты

Активация тромбоцитов и атеротромбоз играют ключевую роль в развитии ОКС, цереброваскулярных осложнений, а также в формировании и прогрессировании атеросклеротических бляшек [37]. СД ассоциируется с высокой частотой развития атеротромботических осложнений [38]. В экспериментальных условиях показано, что гиперинсулинемия и гипергликемия приводят к повышенной прокоагулянтной активности циркулирующего тканевого фактора роста и других протромботических белков [39]. При СД определяются повышенные концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), фактора Виллебранда и фибриногена, особенно при неудовлетворительном контроле гликемии. Более высокие концентрации факторов свертывания (II, V, VII, VIII, X) и более низкий антикоагулянт (белок С) также связаны с концентрацией глюкозы в крови. Выявлена тесная взаимосвязь высоких концентраций глюкозы в крови и нарушений в системе гемостаза, что обуславливает высокую частоту развития ССО при СД [40, 41].

Более 20 лет назад впервые были оценены преимущества ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов с острыми или хроническими ССЗ в клинических исследованиях с участием более 100 тыс. пациентов [42]. Мета-анализы данных исследований четко доказали пользу АСК для вторичной профилактики у пациентов с ССЗ (ИБС, инсульт, ЗПА). В данной когорте больных прием АСК ассоциировался со снижением риска развития основных ССО на 27% [43]. Позднее проводилось изучение различных антиагрегантных препаратов в качестве альтернативы АСК для длительного применения. Так, в исследовании CAPRIE [44] с участием 19185 пациентов с симптомным атеросклеротическим заболеванием (недавний инсульт, недавний ИМ или симптомное ЗПА), из которых 20% пациентов страдали СД, было выявлено, что клопидогрел по сравнению с АСК снижает риск развития ишемического инсульта, ИМ и сердечно-сосудистой смерти на 9%; частота же тяжелых кровотечений в группах была сопоставима. При анализе в подгруппах пациентов с недавним ИМ, недавним инсультом или симптомным ЗПА клопидогрел статистически значимо

снижал риск развития ишемического инсульта, ИМ или сердечно-сосудистой смерти только у пациентов с ЗПА.

Предполагалось, что двухкомпонентная антиагрегантная терапия АСК и клопидогрелом снизит риск развития атеротромботических осложнений у больных со стабильным течением ССЗ. Однако в исследовании CHARISMA не было доказано преимущества комбинированной терапии АСК и клопидогрелом по сравнению с монотерапией АСК в большой популяции пациентов с атеросклерозом [45].

В других исследованиях предполагалось, что тикагрелор может обеспечить дополнительную пользу для предотвращения ССО. В исследовании PEGASUS [46] к стандартной терапии АСК был добавлен тикагрелор в дозе 60 или 90 мг. В данное исследование были рандомизированы 21162 пациента, перенесшие ИМ в предшествующие 1–3 года и имеющие высокий риск развития ССО. По сравнению с плацебо обе дозы тикагрелора снижали риск смерти от ССО, развития ИМ или инсульта на 16%, но статистически значимо повышали риск больших, но не фатальных, кровотечений. Прямые сравнения между тикагрелором и клопидогрелом у пациентов с симптоматическим ЗПА не выявили существенных различий.

Кроме того, был изучен другой антиагрегантный препарат ворапаксар. В исследовании TRA2P-TIMI 50 были включены 26449 пациентов с ИМ в анамнезе, ишемическим инсультом или симптомным ЗПА. Применение ворапаксара по сравнению с плацебо в комбинации с АСК и (или) тиенопиридином дало преимущество в снижении смерти от ССО, ИМ или инсульта. Однако через 2 года исследование было прекращено в связи с высокой частотой развития внутричерепных кровоизлияний [47].

Таким образом, антиагрегантная терапия АСК является основным элементом антитромботической терапии, направленной на снижение частоты развития основных ССО у больных как с ССЗ, так и без ССЗ на фоне СД 2-го типа. По современным рекомендациям применение АСК в дозе 75–100 мг может быть рассмотрено у пациентов с СД, имеющих высокий или очень высокий риск развития ССО. Монотерапия АСК в низких дозах рекомендована всем пациентам со стабильной формой ИБС или ЗПА, в том числе у больных СД, на неопределенно длительный срок (пожизненно) [48–51].

Вместе с тем были предприняты попытки назначения антикоагулянтов для лечения больных со стабильными атеросклеротическими ССЗ. Теоретические предпосылки предполагали большую эффективность в предупреждении атеротромботических осложнений у больных с ССЗ при добавлении антикоагулянтов. В то же время применение варфарина или новых пероральных антикоагулянтов в дозах, применяемых для профилактики тромбоэмболий у больных с фибрилляцией предсердий, приводило к значительному повышению риска кровотечений, в том числе угрожающих жизни [52, 53]. Все это в свое время, по сути, полностью

ограничило применение антикоагулянтов у больных ССЗ без фибрилляции предсердий. В европейских, американских и отечественных рекомендациях практически всех сообществ подчеркивалась нецелесообразность применения антикоагулянтов у больных со стабильной ИБС или ЗПА. Однако появившиеся в последние годы пероральные антикоагулянты можно назначать в значительно меньшей, так называемой «сосудистой», дозе. Именно применение этой дозы являлось многообещающим у больных с ССЗ. Для ответа на это предположение было проведено исследование COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) – рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности применения ривароксабана у пациентов со стабильной ИБС или симптомным ЗПА. В исследование были включены 27395 пациентов из 600 центров в 30 странах мира [54]. Средний возраст участников составил 68,2 года, в исследовании преобладали мужчины (78%). Критерием включения было наличие ИБС или ЗПА. Пациенты с ИБС также должны были удовлетворять следующим условиям: возраст >65 лет или возраст <65 лет + атеросклероз, реваскуляризация минимум в двух сосудистых бассейнах или наличие 2 факторов риска и более (курение, СД, хроническая болезнь почек, ХСН, ишемический инсульт более 1 мес назад). В исследование не включали пациентов с высоким риском кровотечений, сердечной недостаточностью с фракцией выброса менее 30%, хронической болезнью почек поздних стадий (скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин). В общей сложности 90,6% больных страдали ИБС, 62% перенесли ИМ, у 27,3% было симптомное ЗПА. СД был у 38% больных, курили 22% пациентов.

Пациенты были рандомизированы на 3 группы: в 1-й группе больные получали ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с АСК в дозе 100 мг (n=9 152); во 2-й группе – монотерапию ривароксабаном 5 мг 2 раза в день (n=9 117); в 3-й группе – монотерапию АСК в дозе 100 мг (n=9 126). Средняя длительность наблюдения за пациентами составила 23 мес (максимальная 47 мес). Комбинированная первичная конечная точка включала смерть от ССЗ, ИМ и инсульт. Важным критерием безопасности были крупные кровотечения в соответствии с модифицированным определением Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH): смертельные кровотечения и (или) клинически выраженное кровотечение в критическую область или орган, включая внутричерепное кровотечение, спинной мозг, глаза, ретроперитонеальное пространство, суставы, перикард или мышцы с развитием компартмент-синдрома, кровотечение в область хирургического вмешательства, требующее повторной операции, или кровотечения, требующее обращение за медицинской помощью.

Исследование было прекращено досрочно в связи с явным преимуществом в группе ривароксабана 2,5 мг 2 раза

в день + АСК. Результаты исследования показали, что схема двойного ингибирования приносит максимальную пользу. В группе ривароксабан + АСК частота развития ИМ, инсульта и смерти от ССЗ составила 4,1%, в группе АСК – 5,4% (p<0,001). Применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с АСК приводило к снижению частоты развития ИМ, инсульта или смерти от ССЗ у пациентов с ИБС или ЗПА на 24%. Наблюдалось снижение частоты развития инсульта и смерти от ССЗ на 42 и 22% соответственно.

Как и ожидалось, в группе больных, получавших ривароксабан и АСК, большие кровотечения наблюдались чаще, чем в группе монотерапии АСК (3,1 и 1,9% соответственно; ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,40 до 2,05; p<0,001). Прежде всего, разница была обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями, в то время как статистически значимых различий по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний или кровотечений в критически важные органы получено не было. Следует подчеркнуть, что в исследовании регистрировалось любое обращение с кровотечением, в том числе с тем, госпитализация по поводу которого не требовалась. Повышение риска кровотечений было выражено только в первый год наблюдения, в дальнейшем статистически значимых различий по частоте развития больших кровотечений не наблюдалось.

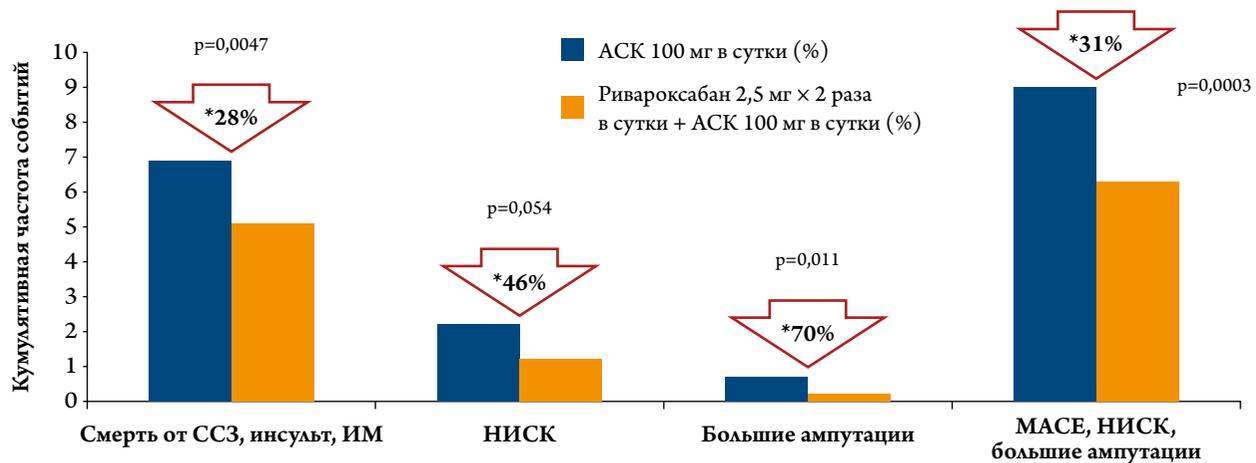
Стоит отметить, что общий риск, основанный на определении «чистой клинической выгоды», включающий смерть от ССЗ, инсульт, ИМ, смертельные кровотечения, а также клинически проявляющиеся кровотечения в жизненно важные органы, в группе ривароксабана в комбинации с АСК был ниже, чем в группе монотерапии АСК (4,7 и 5,9% соответственно; ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,91; p<0,001).

Кроме того, был проведен анализ в подгруппах пациентов с ИБС или ЗПА. В подгруппе больных ИБС применение ривароксабана в дополнение к АСК снижало частоту возникновения основных ССО (4 и 6% соответственно; p<0,0001). Добавление «сосудистой» дозы ривароксабана к АСК на любой стадии ИБС может снизить риск смерти [55].

В подгруппе пациентов с ЗПА комбинация ривароксабана и АСК по сравнению с монотерапией АСК также снижала риск развития инсульта, ИМ и смерти от ССЗ на 28% (p=0,0047).

Хорошо известно положительное влияние на прогноз у больных с ЗПА антиагрегантной и липидснижающей терапии. Однако данная терапия, снижая вероятность развития ИМ, инсульта, смерти от ССЗ, не предотвращает развитие острой ишемии нижних конечностей и не снижает количества ампутаций. В исследовании COMPASS, по сути, впервые продемонстрировано улучшение прогноза, связанного с ЗПА, уменьшение количества ампутаций. На фоне комбинации ривароксабана и АСК наблюдалось снижение частоты ишемических осложнений в области конечности (острая ишемия или прогрессирование хронической) на 46%, больших ампутаций на 70% (p=0,011), основных осложнений в области

Рисунок 1. Частота ишемических осложнений у пациентов в подгруппе ЗПА [56]



* – снижение относительного риска; MACE – Major Adverse Cardiac Events — клинически значимые сердечно-сосудистые осложнения; НИСК – «неблагоприятное ишемическое событие со стороны конечности» (острая ишемия или прогрессирование хронической); ИМ – инфаркт миокарда; АСК – ацетилсалициловая кислота; ЗПА – заболевания периферических артерий; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

конечности в сочетании с большой ампутацией конечности – на 31% ($p=0,0003$; см. рис. 1, адаптировано из [56]).

Таким образом, исследование COMPASS показало явное преимущество комбинированной антитромботической терапии при лечении пациентов с ЗПА или стабильной формой ИБС. В недавно опубликованных европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома терапия АСК в сочетании с низкими дозами ривароксабана рекомендована пациентам с высоким или умеренным риском развития ишемических осложнений, многососудистым поражением коронарных артерий, через год после перенесенного ИМ, но у больных без высокого риска кровотечений [57]. В популяции исследования COMPASS более 30% пациентов страдали СД. Снижение риска ампутаций, в том числе и при СД 2-го типа, является дополнительным аргументом для назначения двухкомпонентной антитромботической терапии пациентам с поражением периферических артерий. Результаты исследования позволили включить комбинированную терапию АСК и ривароксабаном с достаточно высоким классом рекомендаций (IIa) в европейские клинические рекомендации по изучению СД, предиабета и ССЗ, разработанные рабочей группой European Society of Cardiology Congress совместно с European Association for the Study of Diabetes в 2019 г. [17]. Результаты исследования COMPASS подтверждают обоснованность одновременного воздействия на тромбоцитарное и коагуляционное звенья гемостаза у больных со стабильным течением атеросклеротических ССЗ.

Заключение

Сочетание сердечно-сосудистого заболевания и сахарного диабета является ведущей причиной смерти у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Это приводит к высокому риску смерти, развития сердечно-сосудистых осложнений, потери конечностей, а также вносит существенный

вклад в инвалидность и социально-экономические траты. Полученные данные подчеркивают необходимость агрессивного подхода в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа.

В последние годы в арсенале эндокринологов появились сахароснижающие препараты, уменьшающие риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время доказана эффективность в улучшении прогноза у больных сахарным диабетом препаратов из группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, и они являются препаратами первой линии в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующими атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Многофакторный подход в лечении больных сахарным диабетом подразумевает воздействие на различные звенья патогенеза сосудистых осложнений. Наряду с сахароснижающей и липидснижающей терапией, контролем артериального давления, важным элементом такого подхода, определяющего прогноз, является антитромботическая терапия, основу которой составляет ацетилсалициловая кислота. Однако несмотря на это, частота развития сердечно-сосудистых осложнений остается на высоком уровне. В связи с этим у больных сахарным диабетом с низким риском кровотечения и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в качестве антитромботической терапии целесообразно использовать комбинацию ацетилсалициловой кислоты и ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, которая уже отражена в современных рекомендациях.

Статья подготовлена при поддержке компании «БАЙЕР» PP-XAR-RU-0335–1.

Статья поступила 12.09.20

- IDF. Diabetes Atlas 8th edition. 2017. [Internet] 2017. Available at: <https://www.worlddiabetesfoundation.org/sites/default/files/Atlas-8e-Global-factsheet.pdf>
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–12. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–12]. DOI: 10.14341/DM2004116-17
- 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
- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(Suppl 2):S14–21. DOI: 10.1007/pl00002934
- Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of Diabetes and Level of Glycemia on All-Cause and Cardiovascular Mortality: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1998;21(7):1167–72. DOI: 10.2337/diacare.21.7.1167
- Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease: *Cardiovascular Endocrinology*. 2017;6(1):8–16. DOI: 10.1097/XCE.0000000000000116
- Bondarenko O.N., Galstyan G.R., Dedov I.I. The clinical course of critical limb ischaemia and the role of endovascular revascularisation in patients with diabetes. *Diabetes mellitus*. 2015;18(3):57–69. [Russian: Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Особенности клинического течения критической ишемии нижних конечностей и роль эндоваскулярной ревааскуляризации у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2015;18(3):57–69]. DOI: 10.14341/DM2015357-69
- Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(7):961–9. DOI: 10.4239/wjd.v6.i7.961
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 2018;36(1):14–37. DOI: 10.2337/cd17-0119
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–701. DOI: 10.2337/dci18-0033
- McGuire H, Longson D, Adler A, Farmer A, Lewin I. Management of type 2 diabetes in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2016;353:i1575. DOI: 10.1136/bmj.i1575
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1-1):1–144. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Видулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(S1-1):1–144]. DOI: 10.14341/DM221S1
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet (London, England)*. 1998;352(9131):854–65. PMID: 9742977
- Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulfelé MG, Donker AJM et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(6):616–25. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.20
- Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2345–51. PMID: 16186261
- Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, Cameron CB, Stanifer JW, Mock CK et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166(3):191–200. DOI: 10.7326/M16-1901
- 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
- Genuth S. Should Sulfonylureas Remain an Acceptable First-Line Add-on to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes? No, It's Time to Move On! *Diabetes Care*. 2015;38(1):170–5. DOI: 10.2337/dc14-0565
- Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2013;15(10):938–53. DOI: 10.1111/dom.12116
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ*. 2016;354:i3477. DOI: 10.1136/bmj.i3477
- Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(1):43–51. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70213-X
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
- Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondun N et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137(4):323–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579–88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389
- Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2015;385(9982):2067–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(3):232–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69–79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10193):121–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3

32. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
33. Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P., Galyavich A.S., Gurevich V.S., Duplyakov D.V. et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):70–8. [Russian: Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):70–8]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-4-70-78
34. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand A-C, Stein EA. Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease, SAR236553/REGN727, in Patients With Primary Hypercholesterolemia Receiving Ongoing Stable Atorvastatin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(25):2344–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.007
35. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
36. 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
37. Wagner DD, Burger PC. Platelets in Inflammation and Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(12):2131–7. DOI: 10.1161/01.ATV.0000095974.95122.EC
38. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350–7. DOI: 10.1001/jama.2010.1322
39. Vaidyula VR, Rao AK, Mozzoli M, Homko C, Cheung P, Boden G. Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on circulating tissue factor procoagulant activity and platelet CD40 ligand. *Diabetes*. 2006;55(1):202–8. PMID: 16380494
40. Kyrgios I, Maggana I, Giza S, Stergidou D, Mouzaki K, Kotani-dou EP et al. Suboptimal glycaemic control enhances the risk of impaired prothrombotic state in youths with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2014;11(3):208–16. DOI: 10.1177/1479164114528821
41. Kim HK, Kim JE, Park SH, Kim YI, Nam-Goong IS, Kim ES. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2014;28(3):365–9. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.01.006
42. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308(6921):81–106. PMID: 8298418
43. 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
44. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet (London, England)*. 1996;348(9038):1329–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
45. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(16):1706–17. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
46. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791–800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
47. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1404–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1200933
48. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
49. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278
50. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
51. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(10):1082–115. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.513
52. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(8):699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1105819
53. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *European Heart Journal*. 2011;32(22):2781–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz113
54. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Brunns NC, Lanian V, Yuan F et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(8):1027–35. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.06.001
55. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanis 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
56. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):219–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1
57. 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