

Маслов А.В.

*Студент 5 курс, лечебный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова*

Россия, г. Москва

Морозов В.А.

*Студент 5 курс, лечебный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова*

Россия, г. Москва

Гарбузов В.В.

*Студент 5 курс, лечебный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова*

Россия, г. Москва

Хафизов Р.Ф.

*Студент 5 курс, лечебный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова*

Россия, г. Москва

АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ДИАБЕТЕ

***Аннотация:** При лечении пациентов с сахарным диабетом (СД) преимущества антиагрегантной терапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний должны быть сопоставлены с повышенным риском кровотечения. В последнее время наблюдается тенденция в исследовании оптимальной тактики и показаний для антиагрегантной терапии у пациентов с СД. В этой статье рассматриваются последние данные об использовании антиагрегантной терапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом.*

***Ключевые слова:** Антиагрегантная терапия, сахарный диабет, обзор антиагрегантной терапии, осложнения антиагрегантной терапии.*

Abstract: *In treatment of patients with diabetes mellitus, advantages of antiplatelet therapy in prevention cardiovascular diseases have to be compared with bleeding risk grade. Recently, there is a tendency in researching of preferable tactic of treatment with antiplatelet drugs and indications to it. In this article we overview the recent data about using antiplatelet therapy in prevention of cardiovascular diseases among patients with diabetes mellitus.*

Key words: *Antiplatelet therapy, diabetes mellitus, antiplatelet therapy overview, antiplatelet therapy complications.*

Полученные результаты: Несколько известных исследований оценивали эффективность антиагрегантной терапии у больных СД. В исследовании ASCEND установлено, что аспирин в дозе 100 мг/день не только снижает частоту серьезных сосудистых событий (ОШ 0,88, $p < 0,01$), но также увеличивает частоту серьезных кровотечений (ОШ 1,29, $p < 0,01$). По результатам PEGASUS-TIMI ежедневный прием тикагрелора привёл к снижению частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. (ОШ 0,84, $p < 0,04$).

Резюме: Принципы двойной антиагрегантной терапии до сих пор чаще всего базируются на аспирине, но все большее число исследований демонстрирует, что в профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний могут применяться и другие препараты, при этом снижая риск развития сильных кровотечений.

Вступление

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний в мире. Исследователи прогнозируют, что с 2000 по 2050 гг. заболеваемость увеличится на 165% [1]. Риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД увеличен в 2-3 раза [4]. Проводилось исследование с целью сравнения состояния сердечно-сосудистой системы пациентов (в возрасте от 15 до 34 лет) с гипергликемией и здоровых людей, и было обнаружено, что у лиц с гипергликемией присутствуют начальные

стадии атеросклероза правой коронарной артерии и в 3 раза чаще имели атеросклеротические поражения на более поздних этапах, что демонстрирует больший риск развития у пациентов с СД риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [5].

У пациентов с СД тромбоциты более подвержены агрегации, т.к. стенки кровеносных сосудов испытывают постоянные микротравмы. Такие метаболические изменения, как гипергликемия и избыток свободных жирных кислот - способствуют повышенному повреждению эндотелия посредством окислительного стресса и активации протеинкиназы С. Впоследствии эти эндотелиальные изменения проявляются как клинически значимая вазоконстрикция, тромбоз и воспаление [6].

Помимо повышенной агрегации тромбоцитов, у людей с СД также наблюдается дисфункция вегетативной нервной системы. Предполагается, что у лиц с инсулинорезистентным СД, гиперинсулинемия приводит к увеличению симпатического тонуса, что, в свою очередь, приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, кровяного давления и повышенному риску гипертонической болезни [6]. Таким образом, лица с СД имеют не только повышенный риск сердечно-сосудистых и атеросклеротических заболеваний, но и подвержены риску наиболее неблагоприятных исходов после сердечно-сосудистых событий. В исследовании Tajik et al было обнаружено, что люди с СД имеют значительно больший риск 2-летней заболеваемости и смертности после инфаркта миокарда. Кроме того, риск смерти от всех причин, связанных с развитием СД, увеличен примерно на 40% [7].

Необходимость антиагрегантной терапии у этих людей была предметом споров и многочисленных исследований. Хотя эти лекарства снижают риск образования атеросклеротических бляшек в артериях, они могут привести к значительному риску кровотечения. Разные классы препаратов с антиагрегантной активностью ранее связывали с различными уровнями риска кровотечения, но данных обзоров применения антиагрегантов у людей с СД в литературе на данный момент недостаточно [8].

Текущие рекомендации

Современные рекомендации по использованию антиагрегантной терапии у людей с СД отражают обсуждаемую эффективность этих лекарств. Американская Диабетическая Ассоциация (ADA) в настоящее время дает четыре рекомендации. Для вторичной профилактики рекомендуется принимать аспирин в дозе 75–162 мг/сут у больных диабетом и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе (ASCVD). Для первичной профилактики они советуют только 75–162 мг аспирина/день для пациентов с диабетом 1 или 2 типа, которые находятся в группе повышенного сердечно-сосудистого риска. Повышенный сердечно-сосудистый риск определяют, как возраст ≥ 50 лет, при отсутствии повышенного риска кровотечения и наличие по крайней мере одного из следующих дополнительных факторов риска: семейный анамнез ASCVD, гипертония, дислипидемия, курение и альбуминурия. Последние две рекомендации включают 75 мг клопидогреля/день у пациентов с указанной аллергией на аспирин и двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и ингибитор P2Y₁₂) в течение 1 года после случая острого коронарного синдрома. При этом лишь первый и последний из упомянутых рекомендаций имеет уровень доказательности А [9]. Американский кардиологический колледж и Американская кардиологическая ассоциация одобрили эти стандарты, установленные ADA [10].

Рабочая группа по профилактике заболеваний в США (USPSTF) предлагает аналогичные рекомендации, хотя ни одна из них не достигает уровня А. Для первичной профилактики USPSTF рекомендует аспирин в низких дозах для людей в возрасте 50–59 лет, имеющих 10% или более 10-летний риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ASCVD и без повышенного риска кровотечений. Они придерживаются той же рекомендации для людей в возрасте 60–69 лет, но с меньшей степенью уровня доказательности. Американская ассоциация клинических эндокринологов поддерживает одну рекомендацию класса А, в которой говорится об использовании терапии аспирином для вторичной профилактики у больных сахарным диабетом. Они

упоминают роль аспирина и в качестве первичной терапии при высоком сердечно-сосудистом риске, но указывают только D уровень доказательности этой рекомендации [11]. В последнее время общество эндокринологов поддерживает рекомендации по применению аспирина для вторичной профилактики у больных с диабетом, но указывает на необходимость её только у пациентов старше 65 лет [12].

Обзор исследований

Исследование сердечно-сосудистых событий при диабете (ASCEND Trial)

Исследование ASCEND – 7-летний проект по изучению эффективности и безопасности применения аспирина у пациентов с СД. 15480 пациентов старше 40 лет с диагнозом СД без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе были случайным образом распределены в две группы. Экспериментальная группа получала 100 мг аспирина ежедневно, в то время как контрольная группа – плацебо. В качестве первичного показателя было принято такое первое серьезное сосудистое событие, как инфаркт миокарда и инсульт со смертельным исходом или без него. В исследовании также отслеживались основные эпизоды кровотечения (такие как внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения и др. серьезные кровотечения), как основной показатель безопасности. За период наблюдения, составивший 7,4 года, значительно меньший процент участников экспериментальной группы (аспирин) испытал серьезное сосудистое событие (отношение шансов 0,88; ДИ 95%, от 0,79 до 0,97; $p = 0,01$), по сравнению с контрольной группой. Тем не менее, у значительного процента участников экспериментальной группы отмечались эпизоды сильных кровотечений (отношение шансов 1,29; ДИ 95%, от 1,09 до 1,52; $p = 0,003$). Дальнейший анализ 7,4-летнего испытания показал, что значительные различия в рисках между экспериментальной и контрольной группами наблюдались в первые 5 лет исследования, без снижения рисков по истечению этого времени. В целом, это клиническое исследование подтвердило, что преимущества аспириновой терапии были «в значительной степени уравновешены» риском серьезного

кровотечения. Это заключение подтверждалось во всех группах участников, включая пациентов с низким, средним и высоким сосудистым риском (на основе прогнозируемого 5-летнего риска возникновения серьезного сосудистого события). Различные клинические рекомендации предписывали использование аспирина для лечения больных сахарным диабетом именно с высоким риском (то есть $\geq 10\%$ -ный риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ASCVD)). Тем не менее, исследование ASCEND не выявило почти никакой разницы между количеством серьезных сосудистых событий среди пациентов, принимавших аспирин и плацебо в подгруппе высокого риска (270 пациентов с событиями против 297 пациентов, $p = 0,47$). Эти статистические данные, возможно, говорят в сторону необходимости пересмотра руководств, призывающих к профилактическому применению аспирина у пациентов с СД из группы высокого риска развития атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний, учитывая отсутствие пользы, выявленной в исследовании ASCEND.

Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов с предшествующим сердечным приступом Тикагрелором по сравнению с плацебо на фоне аспирина-тромболизиса в исследовании инфаркта миокарда 54 (PEGASUS-TIMI 54)

В этом исследовании изучалась группа пациентов с СД, участвующих в испытании PEGASUS-TIMI 54. В частности, это исследование оценивало безопасность и эффективность применения тикагрелора у пациентов с СД с инфарктом миокарда в анамнезе в течение последних 3 лет. 6806 пациентов с СД были случайным образом распределены между двумя группами: (а) экспериментальная группа, получающая 60 или 90 мг тикагрелора (в случайном порядке) и (б) контрольная группа, получающая плацебо. Группа с двумя различными дозами тикагрелора была проанализирована как целая группа и как отдельные группы. У пациентов с СД, принимающих тикагрелор (объединенная группа) наблюдалось значительное снижение риска МАССЕ (отношение шансов 0,84; ДИ 95%, 0,72–0,99; $p = 0,03$) и сердечно-сосудистой смерти (отношение

шансов 0,78; ДИ 95%, 0,61–0,99; $p = 0,0495$). Тем не менее, произошло значительное увеличение количества серьёзных кровотечений у пациентов с СД, принимающих тикагрелор (2,56% против 0,98%; отношение шансов 2,56; ДИ 95% от 1,52 до 4,33; $p = 0,0004$). Не было статистически значимой разницы с точки зрения смертельного или внутримозгового кровотечения среди пациентов, принимающих разные дозы тикагрелора (0,62% против 0,63%; отношение шансов 0,90; ДИ 95% от 0,42 до 1,90; $p = 0,78$). Исследование PEGASUS-TIMI 54 показало, что среди пациентов, принимающих тикагрелор, было значительное снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий, но, в то же время, и значительное увеличение риска серьёзных кровотечений. Более того, дальнейшее изучение той же группой влияния тикагрелора на результаты в исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом (THEMIS) окажет помощь в решении вопроса о том, стоит ли назначать тикагрелор, путем проведения исследования на пациентах с низким риском без инфаркта миокарда в анамнезе (дата завершения исследования: 25 января 2019 г.) Хотя окончательные результаты испытаний III фазы ещё не вышли в свет, это исследование пришло к своей первичной конечной точке и продемонстрировало, что у пациентов, принимающих тикагрелор и аспирин наблюдается значительное снижение риска МАССЕ по сравнению с теми, кто принимает только аспирин.

Обзор антиагрегантного лечения

Ингибиторы ЦОГ. Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) действуют путем непосредственного связывания и ингибирования ЦОГ-1 или ЦОГ-2. Аспирин, наиболее широко используемый антиагрегантный препарат, представляет собой ингибитор ЦОГ-1, который необратимо связывается с ЦОГ-1, предотвращая превращение арахидоновой кислоты в простагландин H₂ и, в конечном счете, предотвращает образование тромбксана A₂. Много раз было показано, что аспирин эффективен в снижении риска серьезных неблагоприятных сердечных событий, несмотря на его потенциальное увеличение риска возникновения кровотечений. В исследовании «АТСС» показано, что аспирин уменьшает окклюзионные сосудистые осложнения (95%

ДИ, 6–18%), но также было показано, что он увеличивает частоту кровотечений примерно на 50% [13]. Хотя только 4% участников этого исследования страдали СД, исследователи отметили усиление действия аспирина у людей с СД как в плане увеличения эффективности, так и в плане увеличения числа случаев кровотечения. Исследование ASCEND показало аналогичные результаты с уменьшением сосудистых событий за счет увеличения кровотечения. Другие исследования показали отсутствие эффекта аспирина, в том числе исследование «Предотвращение прогрессирования артериальной гипертензии и диабета» (POPADAD), в котором аспирин не оказывал влияния на сосудистые события у пациентов с СД и снижал лодыжечно-плечевой индекс [14]. Разнообразие результатов в этих исследованиях подчеркивает необходимость дальнейших исследований.

Ингибиторы АДФ-рецепторов. Клопидогрел является наиболее часто используемым ингибитором рецептора АДФ и представляет собой тиенопирин, который является ингибитором P2Y₁₂. Несколько исследований продемонстрировали его эффективность в снижении сердечно-сосудистых событий (CURE и CAPRIE Trials); Однако было показано, что клопидогрель имеет задержку начала терапии и может вызывать различные уровни антикоагуляции в разных популяциях пациентов [15–17]. Тикагрелор, являясь также ингибитором рецептора АДФ, отличается по своему механизму действия, так как не требует метаболического превращения для воздействия на организм. Показано, что Тикагрелор значительно снижает смертность от сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта по сравнению с клопидогрелем [18]. Тикагрелор продемонстрировал эти преимущества без увеличения общего риска кровотечения. Тикагрелор также является обратимым связующим веществом, теряющим способность ингибировать тромбоциты при выведении из организма. Было обнаружено, что эффекты тикагрелора составляют примерно на 50% ингибирование тромбоцитов через 24 часа и на 20% ингибирование тромбоцитов через 3 дня [19]. В частности, в популяции СД исследование PEGASUS-MITI продемонстрировало значительное снижение МАССЕ с тикагрелором по

сравнению с плацебо, но также зафиксировало значительное увеличение случаев кровотечений. Исследование THEMIS, проведенное той же группой, даст дополнительное представление о тикагрелоре, изучая его сердечно-сосудистые преимущества и риски в популяции с низким риском СД.

Прасугрел является другим представителем класса препаратов тиенопиридина и действует как необратимый антагонист рецепторов АДФ P2Y₁₂. По сравнению с клопидогрелем прасугрел быстрее ингибирует агрегацию тромбоцитов и может быть использован у пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы [20, 21]. Недавние клинические испытания, в которых изучались антиагрегантные эффекты у пациентов с СД, пришли к выводу, что прасугрел ассоциирован с более сильным ингибированием тромбоцитов по сравнению с клопидогрелем и тикагрелором, хотя окончательное решение о том, какую терапию назначать, следует принимать индивидуально для каждого пациента [22, 23.].

Ингибиторы фосфодиэстеразы. Цилостазол является ингибитором фосфодиэстеразы III, который чаще всего назначают пациентам, подвергающимся стентированию. Цилостазол подавляет пролиферацию интимы, тем самым вызывая значительное уменьшение степени сужения коронарных артерий. Результаты испытуемых с повышенным риском рестеноза улучшались от применения цилостазола в исследовании Cilostazol for Restenosis Trial (CREST). Минимальный диаметр просвета был значительно больше, и частота бинарного рестеноза была значительно меньше в экспериментальной группе, получавшей лечение цилостазолом, по сравнению с группой плацебо. Также было показано, что цилостазол значительно сокращает время кровотечения по сравнению с тиклопидином и аспирином [24]. В клинической практике цилостазол часто играет более ограниченную роль при лечении симптомов хромоты. Хотя вышеупомянутые исследования предполагают потенциальное применение цилостазола в двойной антиагрегантной терапии коронарных стентов, современный стандарт медицинской помощи еще не изменился. Исследователи также изучили синергетический эффект цилостазола

и дипиридамола, другого ингибитора фосфодиэстеразы, и выявили, что при одновременном применении двух препаратов наблюдается значительное снижение агрегации тромбоцитов.

Прямой ингибитор тромбина. Бивалирудин является прямым ингибитором тромбина, в первую очередь, показанным пациентам с нестабильной стенокардией, которые подвергаются чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике. Это синтетический полипептид, который связывается непосредственно с каталитическим и субстратным распознаванием. В исследовании «Гармонизирующие результаты при реваскуляризации и стентах при остром инфаркте миокарда» (HORIZONS-AMI) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству, наблюдалось значительное снижение частоты тяжелых кровотечений и чистых неблагоприятных клинических исходов после 30-дневного периода испытаний при приеме только одного бивалирудина в отличие от ингибиторов гепарина и гликопротеина IIb / IIIa [26]. По сравнению с другими типичными гепариновыми терапиями у пациентов с СД, получавших монотерапию бивалирудином, отмечалось значительно меньшее сердечно-сосудистое заболевание, а также уменьшение числа основных кровотечений. Дальнейшая работа по сравнению бивалирудина с аспирином и ингибиторами рецепторов АДФ должна проводиться, чтобы увидеть, можно ли его включить в основную схему антиагрегантной терапии.

Заключение. Люди с СД имеют большой риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, но в популяции СД также существуют различные уровни риска. Руководства по двойной антиагрегантной терапии все еще обычно основаны на аспирине, но все большее число исследований продемонстрировало, что другие лекарственные средства могут играть роль в профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний при одновременном снижении риска сильного кровотечения. В целом, разумно взвесить риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациента с СД, прежде чем назначать лекарство против тромбоцитов. Необходимы

дополнительные исследования для определения универсального лекарства или комбинации лекарств, которые безопасны и эффективны для пациентов с СД. Благодаря этим будущим исследованиям, многие из которых уже проводятся, текущие рекомендации по применению антиагрегантов у пациентов с СД будут заметно улучшены.

Использованные источники:

1. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, et al. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. *Diabetes Care*. 2001;24(11):1936–40.

2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. *JAMA*. 1979;241(19):2035–8.

3. Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, et al. Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics a postmortem study. 2004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142859>. Accessed 19 March 2019.

4. Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. *Am J Med*. 2004;116(5):11–22.

5. Tajik AA, Dobre D, Aguilar D, Kjekshus J, Zannad F, Dickstein K. A history of diabetes predicts outcomes following myocardial infarction: an analysis of the 28 771 patients in the high-risk MI database. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(5):635–42.

6. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol*. 2004;75(1):40–7.

7. American Diabetes Association AD. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S103–23 The official recommendations of the ADA regarding antiplatelet therapy in DM.

8. ACC endorses new ADA 2019 standards of medical care in diabetes - American College of Cardiology. <https://www.acc.org/latest->

incardiology/articles/2018/12/17/13/34/acc-endorses-new-ada-2019-standards-of-medical-care-in-diabetes. Accessed 19 March 2019.

9. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. AACE/ACE guidelines American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology-Clinical Practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2015 AACE task force for developing a diabetes comprehensive care plan writing committee. *Endocr Pract.* 2015;21(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25869408>. Accessed 19 March 2019.

10. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of diabetes in older adults: an Endocrine Society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1520–74.

11. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71–86.

12. 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.

13. Hacke W. From CURE to MATCH: ADP receptor antagonists as the treatment of choice for high-risk atherothrombotic patients. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13(Suppl. 1):22–6.

14. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations. *Arch Intern Med.* 2004;164(19): 2106.

15. Wijeyeratne YD, Heptinstall S. Anti-platelet therapy: ADP receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(4):647–57. 78 Page 8 of 9 *Curr Cardiol Rep* (2019) 21:78

16. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001–15.

17. John J, Koshy SKG. Current oral antiplatelets: focus update on prasugrel. *J Am Board Fam Med.* 2012;25(3):343–9.
28. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Mavronasiou E, Stavrou K, Siapika A, Tsoni E, et al. Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2211–6.
19. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, Frelinger AL, Michelson AD, Jakubowski JA, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the optimizing antiplatelet therapy in diabetes MellitUS (OPTIMUS)-3 trial. *Eur Heart J.* 2011;32(7):838–46.
20. Ikeda Y, Kikuchi M, Murakami H, Satoh K, Murata M, Watanabe K, et al. Comparison of the inhibitory effects of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet functions ex vivo. Randomized, double-blind cross-over study. *Arzneimittelforschung.* 1987;37(5):563–6.
21. Liu Y, Cone J, Le SN, et al. Cilostazol and dipyridamole synergistically inhibit human platelet aggregation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44(2):266–73.
22. Celestini A, Violi F. A review of picotamide in the reduction of cardiovascular events in diabetic patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(1):93–8.
23. Milani M, Longoni A, Maderna M. Effects of picotamide, an antiplatelet agent, on cardiovascular, events in 438 claudicant patients with diabetes: a retrospective analysis of the ADEP study. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;42(6):782–5.
24. Gladwell TD. Bivalirudin: a direct thrombin inhibitor. *Clin Ther.* 2002;24(1):38–58.