

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА КАК ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО. НАЧАЛО КОНЦА БЕСКОНЕЧНОЙ ИСТОРИИ?

О.В. Аверков,

Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова и РУДН, Москва

Важнейшая роль тромбоцитов в развитии артериального тромбоза предопределила успешность использования средств, подавляющих активность тромбоцитов или препятствующих их агрегации, в лечении и профилактике инвалидизирующих и потенциально смертельных сердечно-сосудистых заболеваний. Абсолютным лидером по широте показаний и частоте применения среди этих средств многие годы остается ацетилсалициловая кислота (АСК). Именно АСК не одно десятилетие рекомендуется к использованию в неотложном лечении острых сосудистых катастроф, для предотвращения повторных эпизодов артериального тромбоза и для его первичной профилактики у «здоровых» людей с «повышенным» риском.

Эволюция антитромбоцитарной терапии весьма своеобразна, в ней не было очевидной «смены поколений»: появившаяся первой АСК до настоящего времени остается основным элементом лечения тромбозов и последующей вторичной профилактики. Она единственная претендовала на роль антитромботического средства в рамках первичной профилактики. Еще в начале 1990-х гг. применение АСК признано своеобразным эталоном в предотвращении осложнений атеросклероза с помощью средств, влияющих на тромбоцитарное звено гемостаза. Многократное подтверждение эффективности АСК стало причиной того, что в течение длительного времени любое средство, предлагавшееся в качестве антитромбо-

цитарного, в исследованиях по выяснению целесообразности его применения по самым разным показаниям сравнивалось не с «контролем», а с АСК [1]. При подобном подходе к сравнению ни одному из «новых» антитромбоцитарных средств не удалось убедительно превзойти АСК ни в эффективности, ни в безопасности. Во многом именно поэтому долгое время замысел исследований по изучению эффективности антитромбоцитарных средств все чаще предусматривал сравнение двух групп больных: получающих только АСК и АСК в сочетании с другим дезагрегантом. Все антитромбоцитарные средства, появившиеся после АСК, рассматриваются скорее как дополнение к нему или как средства, способные заменить АСК в случае его непереносимости. Многие годы АСК с наивысшим классом и уровнем доказательств доминировала в рекомендательных документах самых авторитетных организаций. Складывалось впечатление, что история АСК как антитромботического средства будет бесконечной. Но в последние годы позиции АСК, прежде всего как профилактического средства, существенно ослабли. Как и почему изменяется отношение к АСК? Попытка дать ответ на этот вопрос представлена ниже.

АСК как антиагрегант – где произошла потеря позиций?

Наиболее драматичному пересмотру в последнее время подверглась целесообразность

применения АСК в рамках первичной профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Недавний призыв к поголовному использованию АСК у всех взрослых (с определенного возраста) [2, 3], фактически в рамках здорового образа жизни, сменился более сдержанным отношением. Среди крайних его проявлений — полный отказ от использования АСК в качестве средства первичной профилактики, отраженный в новых Европейских рекомендациях по предотвращению сердечно-сосудистых болезней в клинической практике [4]. Компромиссным вариантом использования препарата по этому показанию стал «североамериканский» подход: выделение с помощью специальных расчетов больных с особенно высоким риском и использование АСК только у этих больных [5].

Особому обсуждению подлежит пересмотр возможности применения АСК у больных с сахарным диабетом. Негативное отношение к использованию АСК по этому показанию, отчетливо сформировавшееся в последние годы, во многом ставит под сомнение обоснованность вышеописанного североамериканского подхода у других больных высокого риска. При этом речь идет не об использовании АСК у больных с сахарным диабетом, перенесших сосудистую катастрофу, а об использовании препарата с целью первичной профилактики при диагнозе «сахарный диабет».

Еще одной «проблемной» для АСК категорией больных следует признать достаточно большую популяцию пациентов с клиническими и инструментальными признаками периферического атеросклероза. Использование АСК по этому показанию до настоящего времени не имеет под собой никаких убедительных оснований, включая ситуацию, когда периферический атеросклероз сочетается с сахарным диабетом.

Обсуждая использование АСК для профилактики инсульта и других артериальных эмболий у больных с фибрилляцией предсердий, следует признать, что 2012 г. стал переломным

(в худшем смысле этого слова) для АСК (как и для всего класса антиагрегантов в целом), долгое время широко использовавшейся у подобных больных. Действующие с 2012 г. рекомендации фактически низвели его положение до статуса препарата «третьего ряда», обозначив возможность его применения только у больных, нежелающих принимать варфарин или новые антикоагулянты [6].

Во вторичной профилактике инсульта, когда речь идет об инсультах некардиоэмболического происхождения, альтернативой АСК (и его сочетанию с дипиридамолом) не без оснований считается клопидогрел.

Уже долгое время сомнительным остается применение АСК у больных с явной сердечной недостаточностью, в том числе у тех, у кого причиной сердечной недостаточности является ишемическая болезнь сердца [7, 8].

Результаты первого успешного «покушения» на АСК как элемент антитромботического сопровождения чрескожных внутрикоронарных вмешательств были представлены в августе 2012 г. на конгрессе Европейских кардиологов в данных исследования WOEST (What is the Optimal antiplatelet & Anticoagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting). Они показали возможность уменьшения смертности больных за счет отказа от применения АСК у пациентов, подвергнутых стентированию и нуждающихся в приеме антагонистов витамина К [9].

Чем обусловлены потери позиций АСК в современной антитромботической терапии?

Причин пересмотра отношения к АСК как к средству, способному снизить риск сердечно-сосудистых событий, несколько. Нередко имеет место их сочетание.

Появление нового альтернативного АСК средства или подхода среди этих причин встречается крайне редко. В качестве примеров можно привести изменение статуса АСК в по-

следнем издании европейских рекомендаций по ведению больных с фибрилляцией предсердий и возможность выбора антиагреганта без использования АСК у больных после ишемического инсульта. В первом случае косвенным причинным фактором для перемещения АСК в раздел «запасных средств» стало появление убедительных доказательств эффективности новых антикоагулянтов. Главным аргументом стал проигрыш в прямом сравнении АСК одному из представителей этих антикоагулянтов, апиксабану, в исследовании AVERROES [10]. Последнее, выполненное у больных с фибрилляцией предсердий, не способных принимать варфарин, было прекращено досрочно из-за явного преимущества апиксабана по сравнению с АСК. В случае вторичной профилактики у больных с некардиоэмболическим инсультом основанием для использования клопидогрела стали результаты исследования PROfESS¹. В нем клопидогрел оказался не хуже комбинации АСК и дигипиридамола [11]. Частота повторных инсультов в группе клопидогрела за 2,5 года лечения составила 8,8%, а в группе АСК-дигипиридамола — 9% (отношение рисков 1,01, 95%-ный доверительный интервал 0,92–1,11). Частота традиционной объединенной конечной точки (инсульт, инфаркт миокарда и сосудистая смерть) оказалась идентичной: 13,1% в каждой из групп. Преимущество комбинации АСК-дигипиридамола по сравнению с использованием только АСК у больных, перенесших инсульт ко времени проведения исследования PROfESS, было общепризнанным [12]. Таким образом, АСК как единственное антитромботическое средство для профилактики ишемических событий у больных после инсульта уступил свои позиции сочетанию АСК с дигипиридамолом длительного высвобождения и клопидогрелу. Последний при прочих равных имеет перед сочетанием преимущество в виде удобства применения (1 прием в сутки вместо двух), что немаловажно при длительном использовании лекарств у боль-

ных с часто встречающимися нарушениями когнитивных функций.

Гораздо чаще, чем появление альтернативы АСК, среди причин пересмотра отношения к ней встречается новый, более взвешенный анализ ранее полученной информации о ее эффективности и безопасности. Относительно недавно выяснилось, что важнейшим условием целесообразности использования антитромбоцитарной терапии является именно ее безопасность, прежде всего — в отношении кровотечений. В последние годы геморрагической безопасности антитромботического лечения придается особое значение. Оказалось, что крупные кровотечения несут в себе не только непосредственную угрозу для жизни больных, но могут многократно увеличивать риск развития ишемических событий и даже обусловленной ими смерти [13, 14, 15]. В основе подобного влияния кровотечений на риск ишемических осложнений лежит целая цепь событий. Среди них: вызванная кровопотерей артериальная гипотония с неизбежной гипоперфузией сердца и головного мозга, переливание препаратов крови, влекущее за собой активацию системы гемостаза и, наконец, полная отмена антиагрегантов и антикоагулянтов. При неудачном соотношении эффективности и геморрагической безопасности антитромботическое лекарство может оказаться как минимум бесполезным: количество предотвращенных ишемических событий со смертельным исходом может уравновеситься смертельными исходами, обусловленными кровотечениями. Стало ясно, что окончательной мерой полезности антитромботического вмешательства становится его влияние на смертность. В случае снижения риска смерти от всех причин (общей смертности) преобладание пользы от снижения риска ишемических событий над вредом, приносимым избытком кровотечений, более чем очевидно.

Именно такой подход стал основанием для отказа от использования АСК с целью пер-

¹ Исследования были проведены на оригинальном клопидогреле

вичной профилактики. АСК, как и любое лекарство, не лишена побочных нежелательных эффектов. Среди основных — свойственные ей желудочно-кишечные побочные действия, в том числе кровотечения. Кроме того, АСК увеличивает риск внутричерепных кровотечений. Имеющаяся доказательная база по использованию АСК позволяет утверждать, что в случае применения его у больных с очень высоким риском повторных событий увеличение риска кровотечений оказывается приемлемым для большинства клинических состояний, особенно в случае вторичной профилактики. Но в случае первичной профилактики риск ишемических событий не так высок, а значит, и ожидаемая польза от применения АСК будет не столь очевидна. Сомнения в целесообразности применения АСК с целью первичной профилактики породили очередной метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration [16], включавший данные по 95 000 больных, участвовавших в 6 крупных исследованиях АСК как первично-профилактического средства. В нем выяснилось, что использование АСК не снижает риск смерти от ИБС, инсульта и сосудистых причин, как не снижает оно и риск инсульта. Оправданием для его использования могло бы служить снижение риска нефатального инфаркта миокарда (относительный риск — 0,77; 99%-ный доверительный интервал 0,67–0,89), любого крупного коронарного события (относительный риск — 0,82; 95%-ный доверительный интервал 0,75–0,90) и серьезных сосудистых событий (относительный риск — 0,88; 95%-ный доверительный интервал 0,82–0,94). Но одновременно с этим существенно увеличивался риск экстракраниальных кровотечений (относительный риск — 1,54; 95%-ный интервал 1,30–1,82). Исходя из этого анализа, абсолютное снижение риска ишемических событий частично уравновешивалось увеличением риска серьезных кровотечений. Число больных, которых было необходимо «лечить» АСК в течение 5 лет для предотвращения одного сосудистого события,

составило 50 человек. Если АСК добавляется к другим профилактическим вмешательствам, таким как прием статинов, то число таких больных увеличивается до 100. Но для того чтобы вызвать одно несмертельное внечерепное кровотечение, необходимо подвергнуть лечению АСК в течение 5 лет 100 человек. Таким образом, речь идет о предотвращении одного несмертельного ишемического события ценою одного несмертельного крупного кровотечения. Судя по тому, что смертность при этом, как правило, не изменяется, частота вызванных и предотвращенных смертельных событий также не отличается. Метаанализ побочных действий в 22 исследованиях с АСК и клопидогрелом показал близкие к данным АТТ результаты: АСК вызывает 1 крупное кровотечение при лечении 769 больных в течение 1 года (95%-ный доверительный интервал 500–1 250 больных) [17]. Таким образом, в рамках первичной профилактики АСК, не влияя на смертность, уменьшает риск развития некоторых несмертельных сосудистых событий и в близкой степени увеличивает риск крупных кровотечений. Способность увеличивать риск крупных кровотечений, в том числе внутричерепных, стала одним из оснований понизить статус АСК в рекомендациях по ведению больных с фибрилляцией предсердий [6].

Ущербность выделения с помощью дополнительных расчетов больных особенно высокого риска ишемических событий, как это советует Американская диабетическая ассоциация [5], с целью использовать у них АСК в рамках первичной профилактики, достаточно очевидна. В последней версии рекомендаций эксперты этой авторитетной организации призывают врачей «рассмотреть лечение АСК (75–162 мг/день) в качестве первично-профилактической стратегии у больных с диабетом 1-го и 2-го типов с повышенным сердечно-сосудистым риском (10-летний риск 10% и больше). Сюда включаются мужчины старше 50 лет или женщины старше 60 лет, имеющие как минимум

один дополнительный большой фактор риска (семейный анамнез сердечно-сосудистых болезней, курение, дислипидемия или альбинурия) — уровень доказательств С. На деле для обоснованности такой рекомендации, учитывая полную бесполезность АСК в ранее выполненных исследованиях у пациентов с сахарным диабетом [18–20], требуется выполнение специального исследования с использованием вышеперечисленных критериев отбора больных для подобной «профилактики» в качестве критериев отбора в исследование, в котором больные сахарным диабетом будут получать все остальные профилактические вмешательства. До получения доказательств целесообразности применения АСК в подобном исследовании призыв использовать АСК у пациентов с сахарным диабетом с высоким риском ничем не лучше недавнего призыва снижать у них артериальное давление до целевых значений, более низких, чем у лиц без сахарного диабета. Кроме того, данный подход никак не учитывает возможный риск кровотечений. С точки зрения безопасности больных следует помнить, что среди предикторов кровотечения традиционно находятся возраст и некоторые сердечно-сосудистые факторы риска, такие как курение и артериальная гипертензия. Это значит, что используя эти индикаторы для отбора больных, существует опасность столкнуться с исходно высоким риском кровотечения, дополнительное увеличение которого при использовании АСК может привести этот риск к неприемлемому уровню. Следует напомнить, что многолетнее существование АСК в рекомендациях по ведению больных с сахарным диабетом основывалось на целом ряде заблуждений и экстраполяции. Первой из них является экстраполяция риска событий, согласно которой при оценке сердечно-сосудистого риска сахарный диабет следует рассматривать как эквивалент ИБС. Следующим заблуждением является экстраполяция позитивных результатов, полученных при использовании АСК у больных ИБС,

на популяцию больных с изолированным (без сосудистых болезней) сахарным диабетом. Наконец, грубой методической ошибкой следует признать экстраполяцию результатов метаанализа, оценивавшего суммарные эффекты множества антитромбоцитарных средств у различных категорий больных высокого риска [1] на эффекты АСК у больных с сахарным диабетом.

Последняя из ошибок была неоднократно воспроизведена у больных с периферическим атеросклерозом. Единственным «серьезным» аргументом в пользу АСК у этой категории больных являются результаты исследования CLIPS, остановленного досрочно из-за плохого набора больных [21]. В него было включено 366 пациентов с периферическим атеросклерозом (из запланированных 2000), результаты наблюдения оказались известны у 210. Семь из 185 больных, получавших АСК, и 20 из 181 больного, получавшего плацебо, имели крупные сосудистые события ($p = 0,022$). Проведенные позднее исследования не показали отчетливого профилактического эффекта АСК у больных с периферическим атеросклерозом [22, 23], как не показал его и метаанализ [24]. Приоритетное положение АСК в профилактическом арсенале для больных с периферическим атеросклерозом сомнительно еще и потому, что в подгруппе таких больных в исследовании CAPRIE преимущество клопидогрела перед АСК было достаточно убедительным [25].

Негативное действие АСК может превосходить приносимую им пользу

Ярчайшее подтверждение необходимости пересмотра роли АСК в современном антитромботическом лечении получили бельгийские и голландские исследователи в небольшом, открытом, но хорошо организованном исследовании WOEST [9]. Рандомизировав 573 больных, получающих по показаниям варфарин и подвергнутых стентированию, к лечению

клопидогрелом и клопидогрелом в сочетании с АСК, они наблюдали за больными в течение 1 года после стентирования. Не найдя статистически значимых различий в частоте ишемических событий, они обнаружили существенное преимущество клопидогрела перед двойной антитромбоцитарной терапией. Оно было ожидаемым и очевидным при сравнении частоты кровотечений. Но что гораздо важнее, впечатляющая разница была зарегистрирована при сравнении частоты смертельных исходов: 7 случаев смерти среди 297 больных, получавших клопидогрел и варфарин, и 18 случаев смерти среди 284 больных, получавших АСК, клопидогрел и варфарин. Примечательно, что, несмотря на отсутствие статистической разницы по частоте нефатальных ишемических событий количественно число инфарктов миокарда, инсультов и тромбозов стентов было меньшим в группе клопидогрела без АСК [9].

Конец бесконечной истории АСК?

Вполне очевидно, что знак вопроса, вынесенный в название статьи, указывает на сомнения автора в полном исчезновении АСК как антитромботического средства из ежедневного арсенала врачей в ближайшем, а возможно, и отдаленном будущем. К настоящему времени положение его в лечении острых коронарных синдромов, острого ишемического инсульта, предотвращении тромбозов шунтов после шунтирующих операций на сердце, как и в большинстве случаев внутрисосудистых вмешательств, выглядит неуязвимым. В начале века примерно такое же положение АСК занимала в большинстве обсуждаемых ранее клинических ситуаций. Примечательно, что для пересмотра этого положения понадобились не столько новые данные, сколько новое, более взвешенное отношение к уже имеющейся информации. Не исключено, что часть утраченных позиций, например целесообразность применения в первичной профилактике, у лиц старческого возраста

и у больных сахарным диабетом АСК удастся вернуть по результатам идущих в настоящее время исследований. Часть из этих позиций, скажем, широкое применение у больных с фибрилляцией предсердий скорее всего утрачены безвозвратно. Угроза для жизни больных, связанная с использованием АСК, убедительно обозначенная в исследовании WOEST, вероятно, заставит пересмотреть отношение к ней при некоторых общепризнанных показаниях.

Заключение

АСК, длительное время занимавшая доминирующее положение в антитромботическом лечении по большинству существующих показаний, в последние годы существенно утратила свои позиции. Объясняется это не столько появлением новых альтернативных средств и подходов, сколько более пристальным рассмотрением имеющейся доказательной базы и переоценкой соотношения эффективность/безопасность, в основном в свете современной оценки значения кровотечений для прогноза больных. В итоге среди состояний с сомнительной целесообразностью использования АСК оказались: фибрилляция/трепетание предсердий, чрескожные внутрикоронарные вмешательства (пока — у больных, получающих по другим показаниям антагонисты витамина К), периферический атеросклероз, сахарный диабет. Фактически приостановлено применение АСК с целью первичной профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Есть основания ожидать, что в ближайшие годы статус АСК как антитромботического средства может измениться как в сторону позитивного прояснения его положения при вышеперечисленных состояниях, так и в сторону дальнейшего уменьшения спектра показаний.

Литература

1. Antiplatelet Trialist' Collaboration. 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//BMJ. 1994. № 308. P. 81–106.
2. US Preventive Services Task Force: Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement//Ann. Intern. Med. 2009. № 150. P. 396–404. Medline.
3. Wolff T., Miller T., Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force//Ann. Intern. Med. 2009. № 150. P. 405–410.
4. Perk J., De Backer G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)//Eur. Heart.J. 2012, Jul. № 33 (13). P. 1635–701.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes–2013//Diabetes Care. 2013. № 36. S. 11–S. 66.
6. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation//Eur. Heart.J. 2012. № 33. P. 2719–2747.
7. Jones C.G., Cleland J.G. Meeting report: the LIDO, HOPE, MOXCON and WASH studies: Heart Outcomes Prevention Evaluation. The Warfarin/Aspirin Study of Heart Failure//Eur. J. Heart. Fail. 1999. № 1 (4). P. 425–431.
8. Massie B. Final results of the warfarin and antiplatelet trial in chronic heart failure (WATCH): a randomized comparison of warfarin, aspirin and clopidogrel//J. Card. Fail. 2004. № 10 (2). P. 101–112.
9. Dewilde W. Jm., Oirbans T. Verheugt FWA, for the WOEST study investigators//Lancet 2013. DOI: 10.1016/S0140–6736 (12)62177–1.
10. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C., et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation//The New Engl.J. Med. 2011. № 364 (9). P. 806–817.
11. Sacco R.L., Diener H.C., Yusuf S., et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke//N. Engl.J. Med. 2008. № 359. P. 1238.
12. Verro P., Gorelick P.B., Nguyen D. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis//Stroke. 2008. № 39 P. 1358.
13. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., Xie C., Fox K.A., Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes//Circulation. 2006. № 114. P. 774–782.
14. Budaj A., Eikelboom J.W., Mehta S.R., et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes//Eur. Heart.J. 2009. № 30. P. 655–661.
15. Mebran R., Pocock S.J., Stone G.W., et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial//Eur. Heart.J. 2009. № 30. P. 1457–1466.
16. Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J., Hennekens C., Kearney P., Meade T., Patrono C., Roncaglioni M.C., Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials//Lancet. 2009. № 373. P. 1849–1860.
17. McQuaid K.R., Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials//Am.J. Med. 2006. № 119. P. 624–638.
18. De Berardis G., Sacco M., Strippoli G.F., Pellegrini F., Graziano G., Tognoni G., Nicolucci A.

Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials//BMJ. 2009. № 339. b4531 Abstract.

19. *Zhang C., Sun A., Zhang P., Wu C., Zhang S., Fu M., Wang K., Zou Y., Ge J.* Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis//Diabetes Res. Clin. Pract. 2010. № 87. P. 211–218.

20. *Calvin A.D., Aggarwal N.R., Murad M.H., Sbi Q., Elamin M.B., Geske J.B., Fernandez-Balsells M.M., Albuquerque F.N., Lampropulos J.F., Erwin P.J., Smith S.A., Montori V.M.* Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes//Diabetes Care. 2009. № 32. P. 2300–2306.

21. *Catalano M., Born G., Peto R.* Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial//J. Intern. Med. 2007. № 261. P. 276–284.

22. *Belch J., MacCuish A., Campbell I., 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.

23. *Fowkes F.G., Price J.F., Stewart M.C., 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. P. 841–848.

24. *Berger J.S., Krantz M.J., Kittelson J.M., et al.* Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: A meta-analysis of randomized trials//JAMA. 2009. № 301. P. 1909–1919.

25. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)//Lancet. 1996. № 348. P. 1329–1339.

