И.С. Явелов
ГКБ № 29, Москва

Антитромботическая терапия в первичной профилактике инсульта

ANTITHROMBIC THERAPY IN THE PRIMARY PREVENTION OF STROKE

I.S. Yalevov
City Clinical Hospital Twenty Nine, Moscow

The author reviews the meta-analyses of recent large studies of the primary prevention of stroke with antithrombotic drugs. It is stated that acetylsalicylic acid and clopidogrel are antithrombotic agents of proven clinical efficacy in patients with stroke risk factors (coronary heart disease, clinical signs of lower extremity vascular atherosclerosis obliterans, etc.) that have no potential source of cerebral arterial embolization.

Key words: *stroke, antithrombotic therapy, acetylsalicylic acid, clopidogrel.*
Igor Semenovich Yavelov: ***yavelov@yahoo.com***

В данном сообщении обсуждаются подходы к первичной профилактике инсульта с использованием лекарственных средств, препятствующих процессам тромбообразования. Вопросы вторичной профилактики, а также случаи, когда имеется потенциальный источник эмболизации мозговых артерий (недавно образовавшийся тромб в левом желудочке при инфаркте миокарда, наличие условий для тромбообразования в левых отделах сердца — фибрилляция или трепетание предсердий, протезы клапанов сердца), не рассматриваются.

Ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин). Первое крупное проспективное плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности АСК у мужчин, не имеющих клинических проявлений заболевания сердца и сосудов, было опубликовано в 1988 г. [1]. В дальнейшем целесообразность первичной профилактики с помощью АСК стали изучать у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистого заболевания. В итоге в 2003 г. был опубликован метаанализ 5 рандомизированных клинических испытаний, включавших в совокупности 55 580 человек [2]. В нем были подтверждены результаты, полученные в отдельных исследованиях, и стало очевидным, что АСК обеспечивает достоверное снижение риска совокупности важных сосудистых осложнений на 15%, в основном за счет предотвращения возникновения несмертельного инфаркта миокарда (снижение риска на 32%). При этом нет существенного влияния на частоту сосудистой смерти (относительный риск — ОР — 0,98; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,85—1,12), риска возникновения несмертельного инсульта (ОР 1,06; 95% ДИ 0,87—1,29) и ишемического инсульта (ОР 0,97; 95% ДИ 0,77—1,22). Отмечена также тенденция к увеличению частоты геморрагического инсульта (ОР 1,56; 95% ДИ 0,99—2,46). Однако представленные данные были получены в основном у мужчин (женщины составляли только 1/5 всех испытуемых).

Крупнейшим клиническим исследованием, призванным восполнить этот пробел, являлось «Исследование здоровья женщин», результаты которого были опубликованы в 2005 г. [3]. В него было включено 39 876 женщин 45 лет и старше, не имевших в анамнезе коронарного или цереброваскулярного заболевания, а также рака и других серьезных хронических заболеваний. Через 10 лет приема АСК в дозе 100 мг через день риск инсульта по сравнению с таковым в группе плацебо оказался достоверно ниже на 17%. Это произошло в основном за счет уменьшения риска ишемического инсульта (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63—0,93) и несмертельного инсульта (ОР 0,81; 95% ДИ 0,67—0,97), в то время как риск геморрагического и смертельного инсульта существенно не изменился. Уменьшилась также частота преходящих нарушений мозгового кровообращения (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64—0,94). Профилактический прием АСК не влиял на частоту смертельного и несмертельного инфаркта миокарда, а также общую и сердечно-сосудистую смертность. При анализе подгрупп оказалось, что профилактическое действие АСК на риск развития ишемического инсульта проявляется у женщин 65 лет и старше, при наличии артериальной гипертензии (АГ), гиперлипидемии, сахарного диабета, а также 10-летнем риске коронарной смерти и инфаркта миокарда как минимум 10%.

В 2006 г. был проведен повторный метаанализ исследований, посвященных использованию АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений с учетом «Исследования здоровья женщин» [4]. В него вошло 6 проспективных контролируемых исследований, включавших в совокупности 95 456 человек. Средняя длительность наблюдения составляла 6,4 года. Применение АСК у 51 342 женщин сопровождалось достоверным уменьшением риска суммы сердечно-сосудистых событий на 12% и инсульта на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70—0,97) за счет меньшей частоты ишемических инсультов (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63—0,93) при отсутствии существенного влияния на частоту геморрагического инсульта. Частота инфаркта миокарда, общая и сердечно-сосудистая смертность у получавших АСК, существенно не изменились. Применение АСК у 44114 мужчин со-

провождалось достоверным уменьшением риска суммы сердечно-сосудистых событий на 14% и инфаркта миокарда на 32%. При этом риск геморрагического инсульта у принимавших АСК оказался выше на 69% (ОР 1,69; 95% ДИ 1,04—2,73). Частота ишемического инсульта, общая и сердечно-сосудистая смертность у получавших АСК существенно не изменились.

Использование аспирина сопровождалось достоверным увеличением риска крупных кровотечений как у женщин (ОР 1,68; 95% ДИ 1,13—2,52), так и у мужчин (ОР 1,72; 95% ДИ 1,35—2,20).

Вместе с тем в абсолютном выражении профилактический эффект АСК был невелик — за 6,4 года удалось предотвратить 3 сердечно-сосудистых осложнения на каждую 1 тыс. женщин и 4 на каждую 1 тыс. мужчин (примерно 2 ишемических инсульта на каждую 1 тыс. женщин и примерно 8 инфарктов миокарда на каждую 1 тыс. мужчин). При этом польза существенно не отличалась от риска серьезных кровотечений (около 3 событий на каждую 1 тыс. леченых). Очевидно, в проанализированных исследованиях изучали больных с низким риском неблагоприятных исходов, у которых целесообразность использования АСК для первичной профилактики сомнительна. Кроме того, низкая частота неблагоприятных исходов не позволяет надежно оценить влияние вмешательства на отдельные события, входящие в состав комбинированной конечной точки, и с уверенностью судить о различном действии АСК на отдельные сердечно-сосудистые осложнения у женщин и мужчин. Чтобы убедиться в том, что эта находка не случайна, необходимы дальнейшие исследования. Однако такие исследования вряд ли когда-либо будут проведены, поскольку для получения надежного результата требуется изучение очень большого количества больных. В целом же следует учитывать, что данные о возможных различиях эффектов АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от пола касаются только больных с достаточно низким риском, без клинически выраженного атеросклероза.

Контролируемых исследований целесообразности использования АСК для первичной профилактики ишемического инсульта у больных бессимптомным атеросклерозом сонных артерий нет. Вместе с тем во всех исследованиях целесообразности хирургического лечения (каротидная эндартерэктомия) таких больных АСК использовали. Кроме того, при отказе от ее применения у больных, подвергнутых операции, отмечалась очень высокая частота возникновения инфаркта миокарда (26% по сравнению с 9% при медикаментозном лечении, включавшем АСК) [5]. Основываясь на этих фактах, эксперты Американских ассоциации сердца и ассоциации инсульта рекомендуют применение АСК при бессимптомном атеросклерозе сонных артерий [6].

Специально спланированных клинических исследований эффективности АСК в первичной профилактике инсульта у больных с клинически выраженным атеросклерозом артерий, не снабжающих кровью головной мозг, не проводилось. Инсульт в исследованиях, выполненных у подобных больных, обычно являлся компонентом первичной конечной точки, и, как правило, данные о том, был ли он первым или повторным, не приводились. Тем не менее не вызывает сомнений, что наличие клинических проявлений, связанных с атеросклерозом коронарных артерий или сосудов нижних конечностей, свидетельствует о повышенном риске инсульта (рис. 1) [7,8]. По данным крупнейшего метаанализа, применение АСК в 1-й месяц после инфаркта миокарда способно предотвратить примерно 3 ишемических инсульта на каждую 1000 леченых, а при продолжении профилактики до 2 лет — около 5 подобных событий [9]. У больных стабильной стенокардией АСК также способствует снижению частоты инсульта [10]. Кроме того, следует учитывать, что у больных с клиническими проявлениями атеросклероза любой локализации антиагреганты (прежде всего АСК) способствуют снижению частоты серьезных сосудистых осложнений в целом (сумма случаев сосудистой смерти, несмертельного инфаркта миокарда и инсульта), и эта польза превосходит риск возникновения кровотечений [11]. Поэтому АСК у таких больных следует использовать независимо от того, снижает она риск ишемического инсульта или нет.

В настоящее время применение АСК для первичной профилактики сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта рекомендуется в случаях, когда ожидаемая польза (число предотвращенных событий на каждую 1 тыс. леченых) превосходит риск геморрагических осложнений (рис. 2) [6, 12]. Основываясь на этих принципах, эксперты Американских ассоциации сердца и ассоциации инсульта полагают, что применение АСК для первичной профилактики ишемического инсульта у мужчин не показано [6]. Однако при ожидаемой частоте сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет 6—10% АСК следует использовать для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (они включают в себя не только инсульт, но и события в других сосудистых бассейнах). При этом очевидно, что риск смерти, инфаркта миокарда и/или инсульта у больных с клиническими проявлениями коронарного и периферического атеросклероза, а также бессимптомным стенозирующим атеросклерозом сонных артерий (сужение просвета сосуда >50%) заметно превышает это пороговое значение [6—8, 13, 14]. Полагают, что АСК может использоваться для первичной профилактики ишемического инсульта у женщин с повышенным риском этого осложнения (достаточным, чтобы ожидаемая польза превзошла опасность кровотечений) [6]. Однако при практической реализации этой рекомендации могут возникнуть заметные затруднения. Так, распространенные схемы стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений учитывают либо только смертельные случаи инсульта как один из неблагоприятных исходов (Европейская система SCORE по оценке ожидаемой 10-летней смертности от сердечно-сосудистых событий), либо вообще не учитывают инсульт (система оценки риска коронарной смерти и инфаркта миокарда, основанная на результатах Фремингемского исследования) [9, 15]. Очевидно, в данной ситуации стоит ориентироваться на приведенные выше результаты «Исследования здоровья женщин» [4]. Кроме того, сам факт высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у больного не означает, что антиагреганты во всех случаях принесут существенную пользу. Так, недавно опубликованы результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, посвященного первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных 40 лет и старше с сахарным диабетом и бессимптомным периферическим атеросклерозом (низкие значения лодыжечно-плечевого индекса). Использование АСК у этих больных существенно не повлияло ни на совокупную частоту неблагоприятных исходов, ни на частоту инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообраще-

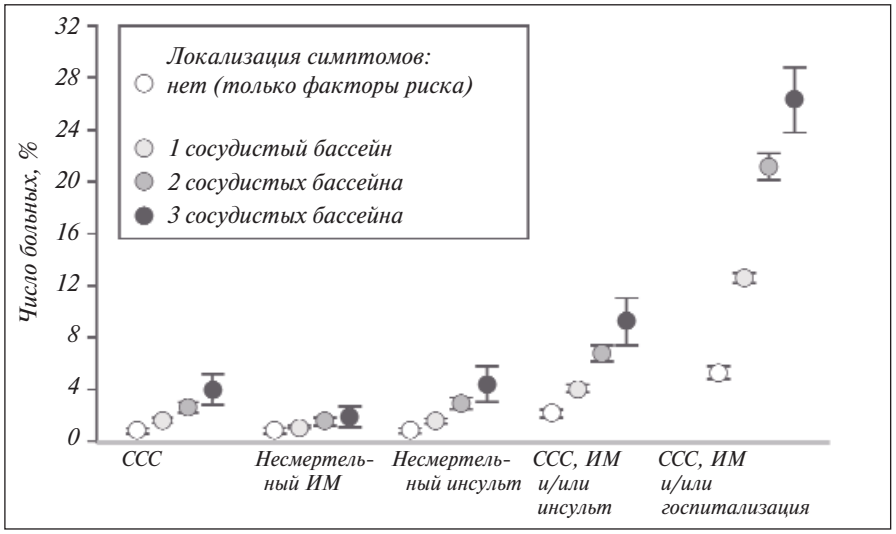

Рис. 1. *Частота сердечно-сосудистых осложнений за 1 год в зависимости от локализации симптомов атеросклеротического поражения сосудов. Результаты регистра REACH [8]. ССС — сердечно-сосудистая смерть. Здесь и на рис. 2: ИМ — инфаркт миокарда*

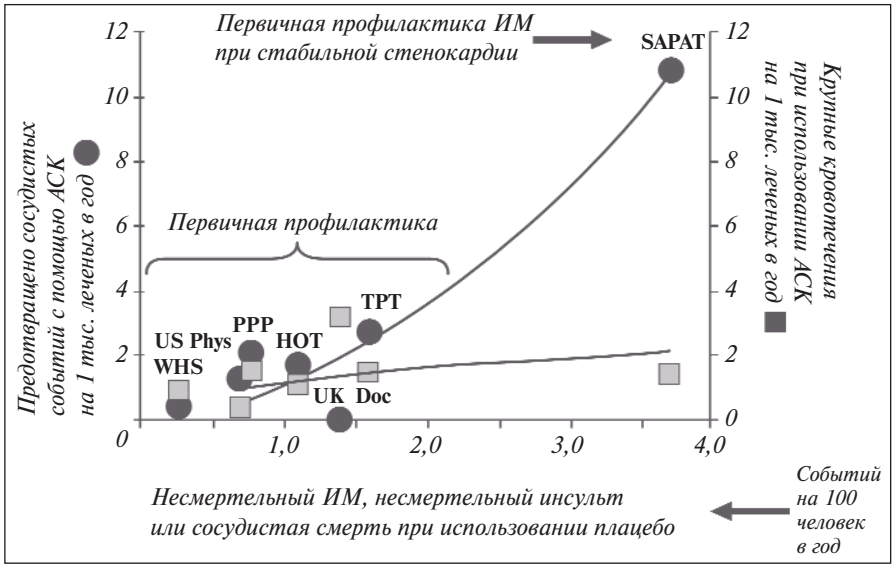

Рис. 2. *Риск серьезных сосудистых осложнений и профилактическая эффективность АСК, по данным клинических исследований, посвященных профилактике тромботических осложнений атеросклероза [12]*

ния [16]. При этом у больных, получавших АСК, имелась отчетливая тенденция к более редкому возникновению несмертельного инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения (риск каждого из этих событий оказался на 30% ниже по сравнению с таковым в контроле). Однако из-за небольшого числа включенных больных (1276) данное исследование не позволяет с уверенностью судить о влиянии вмешательства на отдельные неблагоприятные исходы. Новые сведения о целесообразности использования АСК в первичной профилактике сосудистых осложнений у больных диабетом будут получены в крупном исследовании ASCEND (около 10 000 больных) [17].

Монотерапия клопидогрелом (плавикс). Целесообразность монотерапии клопидогрелом в первичной профилактике осложнений атеросклероза в специально спланированных клинических испытаниях не изучалась.

В крупнейшем (19 185 больных) рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании CAPRIE сопоставлялись эффективность и безопасность монотерапии АСК или клопидогрелом у больных с клиническими проявлениями церебрального (ишемический инсульт давностью от 1 нед до 6 мес), коронарного (инфаркт миокарда давностью от нескольких дней до 35 сут) атеросклероза или атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей [18]. Это исследование было спланировано так, чтобы изучить влияние вмешательств на совокупность серьезных неблагоприятных исходов (сумма случаев сосудистой смерти, ишемического инсульта и инфаркта миокарда). В целом клопидогрел имел небольшое, но достоверное преимущество перед АСК и обеспечивал дополнительное снижение суммированного риска возникновения указанных событий на 8,7% (p=0,043). При этом в подгруппах больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, клопидогрел существенно не отличался по эффективности от АСК, а у больных с клиническими проявлениями атеросклероза артерий нижних конечностей оказался заметно эффективнее (снижение риска сосудистых осложнений составляло 23,8%; p=0,0028). Вместе с тем заметных различий в числе больных со смертельным и несмертельным инсультом среди получавших клопидогрел или АСК в этих подгруппах не было. В каждой из указанных подгрупп доля больных с ишемическим инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе была сравнительно небольшой: у недавно перенесших инфаркт миокарда — 5%, у имевших симптомы периферического атеросклероза — 14%. Клопидогрел существенно не отличается от АСК по влиянию на частоту инсульта и при анализе исходов у всех больных, включенных в исследование [19]. Таким образом, результаты исследования CAPRIE свидетельствует о равной эффективности монотерапии клопидогрелом и АСК в профилактике ишемического инсульта у больных без недавнего инсульта в анамнезе, имеющих клинические проявления коронарного и/или периферического атеросклероза. Однако у больных с клиническими проявлениями стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей клопидогрел, судя по всему, превосходит АСК в способности предотвращать тяжелые сосудистые осложнения и смерть от них.

Сочетание клопидогрела и АСК. Специально спланированных клинических исследований эффективности и безопасности сочетания клопидогрела и АСК в первичной профилактике инсульта не проводилось. Соответственно, информацию о роли подобного подхода можно получить только при анализе результатов испытаний, в которых оценивали другие аспекты использования такого сочетания препаратов.

Целесообразность добавления клопидогрела к АСК при первичной и вторичной профилактике тромботических осложнений атеросклероза изучалась в крупном (15 603 больных 45 лет и старше) плацебоконтролируемом исследовании CHARISMA [20]. В целом добавление клопидогрела к АСК не привело к существенному изменению частоты неблагоприятных исходов (сумма случаев сосудистой смерти, инсульта и инфаркта миокарда), однако при этом в группе клопидогрела несмертельные инсульты регистрировались достоверно реже (ОР 0,79; 95% ДИ 0,64—0,98; p=0,03) и отмечалась тенденция к более редкому возникновению несмертельного ишемического инсульта (ОР 0,81; 95% ДИ 0,64—1,02; p=0,07). Вместе с тем инсульт в анамнезе имели 25% больных и судить о том, за счет первичной или вторичной профилактики достигнут указанный эффект, не представляется возможным. При анализе подгрупп в исследовании CHARISMA оказалось, что при совместном применении клопидогрела и АСК можно надеяться на пользу только у больных с достаточно тяжелыми осложнениями атеросклероза в анамнезе. К последним относили документированную коронарную болезнь сердца (стенокардия или реваскуляризация миокарда при наличии многососудистого поражения коронарных артерий, перенесенный инфаркт миокарда), инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения в ближайшие 5 лет, а также перемежающуюся хромоту в сочетании с низкими значениями лодыжечно-плечевого индекса или инвазивными вмешательствами на сосудах ног [20, 21].

Целесообразность сочетания клопидогрела и АСК показана при обострении коронарной болезни сердца и после стентирования коронарных артерий. В наиболее крупном (12 562 больных) плацебоконтролируемом исследовании CURE клопидогрел добавляли к терапии АСК при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ на 3—12 (в среднем 9) мес [22]. За этот срок суммированный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, несмертельного инфаркта миокарда или инсульта достоверно уменьшился на 20%. Существенного изменения частоты инсульта не произошло, хотя у получавших клопидогрел он встречался несколько реже (1,2% в группе клопидогрела и 1,4% в группе плацебо; ОР 0,86; 95% ДИ 0,63—1,18). Доля больных с инсультом в анамнезе составляла около 4%. Таким образом, это исследование не дает однозначного ответа о целесообразности добавления клопидогрела к АСК для первичной или вторичной профилактики ишемического инсульта у больных с клиническими проявлениями коронарного атеросклероза.

Исследования сочетания клопидогрела и АСК у больных с признаками стойкой окклюзии коронарной артерии (инфаркт миокарда со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ) COMMIT-CCS 2 и CLARITY-TIMI 28 были краткосрочными (не более 1 мес) [23, 24]. Существенного влияния комбинированной терапии на частоту инсульта в них не отмечено, однако в исследовании CLARITY-TIMI 28 имелась тенденция к уменьшению частоты инсульта у больных, получавших сочетание АСК и клопидогрела (0,9% в группе клопидогрела и 1,7% в группе плацебо) [24]. Однако следует учитывать, что в данном исследовании практиковался инвазивный подход к лечению больных — все они подверглись коронарной ангиографии, половине был установлен стент. Поэтому оценить влияние вмешательства на «спонтанное» возникновение инсульта не представляется возможным. В исследовании CREDO добавление клопидогрела к терапии АСК в течение 1 года не оказало заметного влияния на частоту инсульта, но способствовало снижению суммированного риска смерти, инфаркта миокарда и инсульта на 26,9% (p=0,02), что соответствовало предотвращению 30 таких событий на каждую 1 тыс. леченых [25].

Вместе с тем следует учитывать, что представления, основанные на анализе подгрупп и вторичных конечных точек в исследованиях, не предназначенных для изучения воздействия лечения на достаточно редкие события (частота инсульта в основном не превышала 2%), не могут выходить за рамки предположения. Кроме того, при публикации результатов клинических испытаний не всегда приводятся данные о частоте ишемического и геморрагического инсульта.

Антагонисты витамина К. Роль антагонистов витамина К (варфарин) в первичной профилактике ишемического инсульта у больных без источника эмболизации мозговых сосудов в специально спланированных клинических испытаниях не изучалась. Поэтому информацию об этом аспекте влияния препарата можно получить только из исследований, посвященных первичной профилактике осложнений атеросклероза другой локализации. В частности, в многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании MRS у 5499 мужчин в возрасте 45—69 лет с высоким риском возникновения коронарной болезни сердца без инсульта в анамнезе изучалась профилактическая роль невысоких доз варфарина (значения Международного нормализованного отношения — МНО — около 1,5), АСК и их сочетания [26]. Исследование предназначалось для оценки влияния вмешательств на сумму случаев смерти и инфаркта миокарда. Применение варфарина способствовало снижению частоты смертельных коронарных осложнений, но существенно не влияло на частоту инсульта. При сочетании варфарина с АСК дополнительного положительного воздействия на частоту сосудистых осложнений не отмечено, но заметно увеличивалась частота внутричерепных кровотечений. Соответственно, представляется, что при отсутствии потенциального источника эмболизации мозговых артерий антагонисты витамина К для первичной профилактики ишемического инсульта применять не следует. По данным метаанализа, объединившего результаты 16 исследований, включавших в совокупности 10 056 больных, терапевтические дозы варфарина (МНО >2) у пациентов с коронарной болезнью сердца способствовали уменьшению частоты «тромбоэмболических» инсультов и по эффективности не уступали АСК, хотя и способствовали увеличению частоты серьезных кровотечений [27]. Однако здесь остается много неясного. Во-первых, невозможно судить, идет ли речь о первичной или вторичной профилактике инсульта. Во-вторых, неясно, профилактика каких инсультов в основном имеется в виду — атеротромботических или кардиоэмболических. Аналогичные ограничения присущи и более позднему метаанализу 14 исследований (25 307 больных), продемонстрировавшему преимущество сочетания терапевтических доз варфарина (МНО от 2 до 3) и АСК перед монотерапией АСК [28].

Заключение. При первичной профилактике ишемического инсульта у больных с факторами риска инсульта (коронарная болезнь сердца, клинические проявления стенозирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей и др.), не имеющих потенциального источника эмболизации мозговых артерий, антитромботическими средствами с доказанной клинической эффективностью являются АСК и клопидогрел. Их применение способно уменьшить вероятность неблагоприятных исходов, связанных с тромботическими осложнениями атеросклероза в целом, и рекомендуется во всех случаях, когда ожидаемая польза превышает риск геморрагических осложнений. У больных с клиническими проявлениями атеросклероза сосудов нижних конечностей можно ожидать преимущества клопидогрела перед АСК в отношении предупреждения всех сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, сосудистая смерть). При обострении коронарной болезни сердца и после стентирования коронарных артерий снижения частоты сосудистых осложнений позволяет добиться добавление клопидогрела к АСК. Вместе с тем убедительных свидетельств пользы добавления клопидогрела к АСК, а также применения антагонистов витамина К для первичной профилактики конкретно ишемического инсульта в настоящее время нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Steering Committee of Physician's Health Study Research Group. Findings from the aspirin component of the ongoing Physician's Health Study. N Engl J Med 1988;318:262—4.
2. Eidelman R.S., Hebert P.R., Weisman S.M. et al. An Update of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Arch Intern Med 2003;163:2006—10.
3. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.-M. et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. N Engl J Med 2005;352:1293—304.
4. Berger J.S., Roncaglioni M.C., Avanzini F. et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women and Men. A Sex-Specific Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. JAMA 2006;295:306—13.
5. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Mayo Clin Proc 1992;67:513—8.
6. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation 2006;113:e873—e923.
7. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzer N.R. et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). Circulation 2006;113:e463—e654.
8. Steg G., Bhatt D.L., Wilson P.W.F. et al. REACH Registry Investigators One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. JAMA 2007;297:1197—206.
9. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987—1003.
10. Juul-Möller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. Lancet 1992;340:1421—5.
11. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71—86.
12. Patrono C., Baigent C., Hirsh J. et al. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:199—233.
13. Guidelines on the management of stable angina pectoris full text. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Доступно на http://www.escardio.org.
14. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33 (Suppl. 1):1—75.
15. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143—221.
16. 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.
17. Доступно на http://www.clinicaltrials.gov.
18. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329—39.
19. Bhatt D.L., Hirsch A.T., Ringleb P.A. et al., on behalf of the CAPRIE investigators Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. Am Heart J 2000;140:67—73.
20. Bhatt D.L., Fox K.A.A., Hacke W. et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. N Engl J Med 2006;354:1706—17.
21. Wang T.H., Bhatt D.L., Fox Keith A.A. et al. CHARISMA Investigators. An analysis of mortality rates with dual-antiplatelet therapy in the primary prevention population of the CHARISMA trial. Eur Heart J: doi:10.1093/eurheartj/ehm274.
22. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494—502.
23. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson M. et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. N Engl J Med 2005;352:1179—89.
24. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1607—21.
25. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann III J.T. et al. CREDO Investigators. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention. A. Randomized Controlled Trial. JAMA 2002;288:2411—20.
26. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. Lancet 1998;351:233—41.
27. Anand S.S., Yusuf S. Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Coronary artery Disease: A Meta-Analysis. JAMA 1999;282:2058—67.
28. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G.L. et. al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. Eur Heart J 2006;27:519—26.