

<https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-89-105>



Обзорная статья / Review article

Современные представления о месте ацетилсалициловой кислоты в лечении больных с различными проявлениями атеротромбоза

Е.П. Панченко, ORCID: 0000-0002-1174-2574, lizapanchenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

Резюме

Обзор посвящен анализу значимости ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первичной и вторичной профилактике различных проявлений атеротромбоза. Рассмотрены результаты исследований последних лет: ARRIVE, ASPREE, ASCEND, на основании которых сформирована доказательная база применения сниженных малых доз АСК (75–100 мг) с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая пациентов с сахарным диабетом. Тем не менее вопрос о значимости АСК в первичной профилактике ССЗ окончательно не решен, так как результаты последнего исследования TIPS-3, опубликованного в 2020 г., показали, что комбинация кишечнорастворимой АСК с полипилюлей, состоящий из статина и трех гипотензивных препаратов, по сравнению с плацебо снижает частоту сердечно-сосудистых эпизодов (ССЭ) у лиц без ССЗ, но имеющих средний сердечно-сосудистый риск. АСК является незаменимым компонентом двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у больных острыми коронарными синдромами (ОКС), у пациентов с коронарной болезнью сердца, подвергнутых плановому стентированию. В последнее время получены доказательства о влиянии кровотечений на определяющие прогноз исходы, поэтому наметилась отчетливая тенденция к сокращению длительности периода лечения аспирином у пациентов с фибрилляцией предсердий и ОКС или подвергнутых плановому стентированию. Новое направление – усиление терапии АСК с помощью второго антитромботического препарата у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза, имеющими высокий риск тромботических осложнений. Так, современные рекомендации предлагают усилить терапию АСК с помощью сосудистой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 р/день) или ингибитора P₂Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. АСК представляется классическим антиагрегантом и важнейшим партнером для новых антитромботических препаратов.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий, острые коронарные синдромы, двойная антитромбоцитарная терапия, многокомпонентная антитромботическая терапия, атеросклероз периферических артерий

Для цитирования: Панченко Е.П. Современные представления о месте ацетилсалициловой кислоты в лечении больных с различными проявлениями атеротромбоза. *Атеротромбоз*. 2021;11(1):89–105. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-89-105>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Modern concepts of the place of acetylsalicylic acid in the treatment of patients with various manifestations of atherothrombosis

Elizaveta P. Panchenko, ORCID: 0000-0002-1174-2574, lizapanchenko@mail.ru

National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

The review is devoted to the analysis of the significance of acetylsalicylic acid (ASA) in the primary and secondary prevention of various manifestations of atherothrombosis. The results of the ARRIVE, ASPREE and ASCEND studies are considered, based on which the evidence base for the use of reduced low-dose ASA (75–100 mg) for primary prevention of cardiovascular diseases (CVD), including patients with diabetes mellitus is formed. Nevertheless, the question of the significance of ASA in primary prevention of CVDs has not been finally resolved, because the results of the latest TIPS-3 study, published in 2020, showed that the combination of enteric-coated ASA with a poly pill consisting of a statin and three hypotensive drugs, compared with placebo, reduces the frequency of cardiovascular episodes (CVEs) in individuals without CVDs but with average cardiovascular risk.

ASA is an immutable component of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with acute coronary syndromes (ACS), in patients with coronary heart disease, subjected to planned stenting. Recently, evidence has been obtained about the impact of bleeding on prognostic outcomes, so there is a clear trend to reduce the duration of aspirin therapy in patients with atrial fibrillation and ACS or undergoing

planned stenting. A new trend is enhancement of ASA therapy with a second antithrombotic drug in patients with stable manifestations of atherothrombosis with high risk of thrombotic complications. Thus, modern recommendations suggest to enhance ASA therapy with a vascular dose of rivaroxaban (2.5 mg 2 p/day) or a P2Y₁₂-receptor platelet inhibitor. ASA appears to be a classic antiaggregant and an essential partner for new antithrombotic drugs.

Keywords: acetylsalicylic acid, primary and secondary prevention of cardiovascular events, acute coronary syndromes, dual antiplatelet therapy, multicomponent antithrombotic therapy, peripheral artery atherosclerosis

For citation: Panchenko E.P. Modern concepts of the place of acetylsalicylic acid in the treatment of patients with various manifestations of atherothrombosis. *Atherotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):89–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-89-105>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ацетилсалициловая кислота (АСК) более 100 лет известна в качестве препарата и на сегодняшний день сохраняет свое место в классификации антитромбоцитарных препаратов (*рис.*). В последние десятилетия были созданы новые, более мощные антитромбоцитарные препараты, заставившие сомневаться в значимости АСК, однако в большинстве ситуаций они скорее не вытеснили АСК, а обрели в ее лице надежного партнера для длительного лечения пациентов.

Начиная разговор об антитромбоцитарных препаратах, стоит напомнить, что тромбоцит не имеет ядра, и поэтому в нем не происходит ресинтеза белка; в кровотоке тромбоцит

живет 7 дней, поэтому тромбоциты, подвергнутые воздействию антиагреганта с необратимым действием, не могут восстановить свою функцию. Механизм действия АСК связан с необратимым ингибированием ЦОГ-1, что приводит к уменьшению образования тромбоксана А₂ (ТХА₂). АСК быстро всасывается в желудок и тонкий кишечник. Пиковая концентрация в плазме достигается за 30–40 мин, кишечнорастворимым формам для достижения пиковой концентрации требуется около 3–4 ч. Функцию тромбоцитов АСК начинает подавлять уже через 60 мин. Из-за необратимости действия на тромбоциты эффект АСК длится весь период жизни тромбоцита (около 7 дней).

Более 15 лет назад [1] было показано, что эффективность профилактики АСК зависит от риска сосудистого события: чем выше его риск, тем выше эффективность. У каждого лекарства обычно рассматривают пользу, выражающуюся для АСК в виде количества больных, у которых препарат предотвратит один сердечно-сосудистый эпизод (ССЭ) на 1 000 пролеченных пациентов в год, и вред, выражающийся в количестве больных, у которых АСК вызовет 1 крупное желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) на 1 000 пролеченных пациентов в год. Количество крупных ЖКК составляет 1–2 на 1 000 пролеченных в год, а число предотвращенных ССЭ возрастает от 1–2 при использовании АСК в первичной профилактике до 10 на 1 000 пролеченных больных стабильной

РИСУНОК. Классификация антитромбоцитарных препаратов (антиагрегантов)

FIGURE. Classification of antiplatelet drugs (antiaggregants)

1. Ацетилсалициловая кислота (АСК).
2. Ингибиторы P₂Y₁₂-рецепторов тромбоцитов:
 - Тиенопиридины:
 - 1-е поколение – тиклопидин;
 - 2-е поколение – клопидогрел;
 - 3-е поколение – прасугрел;
 - Тикагрелор (тиклопентилтриазолопиримидин).
3. Ингибитор PAR-рецепторов – ворапаксар.

Для внутривенного введения:

4. Ингибиторы IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов:
 - Абсиксимаб;
 - Руциромаб;
 - Тирофибан;
 - Эптифибатид.
5. Кангрелор (внутривенный ингибитор P₂Y₁₂-рецепторов тромбоцитов – аналог аденозинтрифосфата (АТФ)).

ишемической болезнью сердца (ИБС), 20 – перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и 50 – больных острым коронарным синдромом (ОКС).

История применения АСК в кардиологии началась около 50 лет назад, в то время использовались очень большие дозы (500–1 500 мг), однако в последующем было показано, что для достижения антитромбоцитарного эффекта достаточно 75–100–150 мг/сут. Следует отметить, что при снижении дозы уменьшается негативное воздействие АСК на желудок, а воздействие на частоту ССЭ не страдает [2, 3].

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

В последние годы наибольшие изменения в отношении предотвращения ССЭ произошли в первичной профилактике, обусловленные появлением результатов нескольких исследований, посвященных этой проблеме. В исследование по первичной профилактике ARRIVE [4] включили 12 546 пациентов со средним риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в возрасте не менее 55 лет для мужчин и не менее 60 лет для женщин. В исследование не включали больных с высоким риском кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других кровотечений, а также больных сахарным диабетом (СД). Исследование проводилось с 2007 по 2016 г. в 501 центре. В группу кишечнорастворимой формы аспирина было рандомизировано 6 270 больных и 9 276 пациентов – в группу плацебо. Медиана наблюдения составила 60 мес. Первичная конечная точка (ПКТ) эффективности представляла собой сумму следующих событий: сердечно-сосудистая смерть (ССС), инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия (НС), ишемический инсульт (ИИ), транзиторная ишемическая атака (ТИА). Анализ ПКТ проводился на популяции пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата. ПКТ безопасности была сумма кровотечений и других побочных явлений,

определенная в той же популяции больных. Накопительная частота ПКТ эффективности, суммы ИМ, ИИ и СССР, а также отдельный анализ накопительной частоты СССР, ИМ и инсульта оказались одинаковыми в группах аспирина и плацебо. Группы аспирина и плацебо достоверно различались лишь по частоте кровотечений в ЖКТ, которых было существенно больше у пациентов, получавших аспирин. Риск развития ИМ был ниже в группе аспирина, но недостоверно. Среди ограничений исследования, которые могли бы оказать влияние на результаты, следует отметить, что до 40% лиц не соблюдали режима терапии, а кроме того, протокол исследования предусматривал редкий (1 р/год) контакт с пациентами. Также следует отметить, что реальное количество событий за 10 лет оказалось меньше ожидаемого (17%): в группе АСК – 8,43%, в группе плацебо – 8,8%. Организаторы исследования предполагают, что используемый авторами калькулятор определения риска ССЗ устарел и требует модификации. На результаты исследования также могло оказать влияние более широкое применение гипотензивных и гиполипидемических препаратов.

Вторым исследованием по первичной профилактике, показавшим, что малые дозы аспирина у пожилых лиц без ССЗ не снижают его риск, но повышают риск кровотечений в ЖКТ, было ASPREE [5], опубликованное также в 2018 г. В исследование включили 19 114 чел., не имевших ССЗ, деменции и инвалидности в возрасте ≥ 70 лет. Исследование проводилось с 2010 по 2014 г. в США и Австралии. Рандомизация проводилась в две группы: в группу получавших кишечнорастворимую форму аспирина включили 9 525 лиц и 9 589 – в группу плацебо. Медиана наблюдения составила 4,7 года. Накопительная частота ССЗ за 6 лет наблюдения, объединившая фатальную ИБС, ИМ, фатальный и нефатальный инсульты, госпитализацию в связи с хронической сердечной недостаточностью

(ХСН), оказалась одинаковой в группе аспирина и плацебо и составила соответственно 10,7 и 11,3 событий на 1 000 человеко-лет: отношение шансов (ОШ) 0,95; 95% ДИ: 0,83–1,08. В то же время крупных кровотечений у больных, получавших аспирин, было ощутимо больше, чем у получавших плацебо – соответственно 8,6 и 6,2 события на 1 000 человеко-лет: ОШ 1,38; 95% ДИ: 1,18–1,62; $p < 0,001$.

Результаты этих исследований нашли свое отражение в изменениях американских рекомендаций по первичной профилактике ССЗ 2019 г. [6]. Так, доказательность применения малых доз АСК (75–100 мг) с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний снизилась до класса IIb и уровня А. Назначение аспирина может быть рассмотрено лишь у лиц 40–70 лет с высоким риском ССЗ, не имеющих повышенного риска кровотечений. В рекомендациях также указано, что малые дозы АСК (75–100 мг) с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний не следует рутинно назначать лицам > 70 лет, так же как и лицам любого возраста с высоким риском кровотечений.

В 2018 г. были опубликованы результаты еще одного исследования – ASCEND [7], посвященного изучению роли малых доз АСК в первичной профилактике ССЗ у пациентов с сахарным диабетом (СД). В исследование было включено 15 480 пациентов с СД, не имевших на момент включения признаков ССЗ; возраст пациентов был ≥ 40 лет, исследование продолжалось с 2005 по 2011 г., медиана наблюдения составила 7,4 года. В группе аспирина оказалось 7 740 пациентов с СД, которые получали 100 мг препарата, в группе плацебо – 7 740 пациентов с СД. ПКТ эффективности была определена как сумма событий, включавшая фатальные и нефатальные ИМ, нефатальные инсульты (кроме верифицированных геморрагических инсультов), ТИА, ССС (кроме смерти от внутричерепного кровоизлияния). ПКТ

безопасности определяли как большое кровотечение, включая внутричерепное, внутриглазное с потерей зрения, крупное кровотечение из ЖКТ или иной локализации, послужившее основанием для госпитализации, переливания крови или приведшее к смерти пациента. В группе аспирина по сравнению с группой плацебо отмечалось меньше крупных сердечно-сосудистых событий: соответственно 8,5 и 9,6%; ОШ 0,88; 95% ДИ: 0,79–0,97; $p = 0,01$. Так же как и в других исследованиях, частота больших кровотечений среди получавших аспирин была больше: соответственно 4,1 и 3,2%; ОШ 1,29; 95% ДИ: 1,09–1,52; $p = 0,003$. Необходимо отметить, что в структуре кровотечений преобладали кровотечения из ЖКТ (до 25%). Следует подчеркнуть, что абсолютное снижение больших сердечно-сосудистых событий нивелировалось увеличением крупных кровотечений, включая больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Еще одним выводом исследования ASCEND стало отсутствие снижения выявления рака ЖКТ и другой локализации в группе принимавших аспирин по сравнению с группой плацебо на протяжении 7,4 лет наблюдения.

В 2019 г. впервые с 2013 г. обновились рекомендации по профилактике ССЗ у больных СД [8]. Результаты исследования ASCEND и других исследований по изучению эффективности АСК в первичной профилактике были учтены в рекомендациях 2019 г., в которых класс и уровень доказательности эффективности аспирина понизился. С целью первичной профилактики при отсутствии явных противопоказаний применение АСК в дозе 75–100 мг в сутки может быть рассмотрено у больных СД с высоким риском ССЗ (класс IIb, уровень А). У больных СД и с умеренным риском ССЗ применение АСК с целью первичной профилактики не рекомендовано. С целью первичной профилактики кровотечений из ЖКТ при использовании малых доз АСК эксперты рекомендуют назначение ингибиторов протонного насоса

(ИПН). Следует подчеркнуть, что у больных СД в сочетании с ишемической болезнью сердца или мозга, а также при наличии атеросклеротического поражения сонных артерий или артерий нижних конечностей монотерапия низкими дозами АСК (75–100 мг) или в сочетании со вторым антитромботическим препаратом остается важнейшим компонентом вторичной профилактики ССЗ.

Вопрос о целесообразности применения АСК с целью первичной профилактики не решен окончательно, и доказательством тому служат результаты исследования TIPS-3, опубликованные в ноябре 2020 г. на ежегодной сессии Американской ассоциации кардиологов [9]. Исследование касалось первичной профилактики у 5 713 лиц, имеющих средний риск ССЗ, большинство (87%) из которых проживало в Индии, в Бангладеш, на Филиппинах и в Малайзии. Особенности исследования заключались в изучении эффективности полипилюли, состоящей из 4 препаратов: 40 мг симвастатина, 100 мг атенолола, 25 мг гидрохлортиазида, 10 мг рамиприла в сочетании с кишечнорастворимой формой АСК. В исследовании предусматривалось плацебо для полипилюли и АСК. Таким образом, применение т.н. факториального дизайна 2 x 2 x 2 позволило сравнить исходы на протяжении 4,6 лет наблюдения в 4 группах: 1-я – полипилюля + АСК, 2-я – полипилюля + плацебо АСК, 3-я – плацебо-полипилюля + АСК, 4-я – плацебо-полипилюля + плацебо АСК. Первичной конечной точкой была накопительная суммарная частота следующих событий: ССС, ИМ, ИИ, ХСН, успешные реанимации, реваскуляризации в любом артериальном бассейне в 4 группах. Помимо других важных результатов, которые не являются темой данной статьи, было обнаружено, что частота выявления ПКТ у пациентов среднего риска, принимающих полипилюлю и АСК, была достоверно меньше частоты, обнаруженной в группе двойного плацебо: соответственно 4,1 против 5,8%; ОШ 0,69; 95% ДИ:

0,50–0,97. Иными словами, у пациентов среднего риска ССЗ, получавших полипилюлю вместе с АСК, относительный риск развития ССЗ был на 31% (абсолютный риск – на 1,7%) ниже, чем в группе двойного плацебо. Таким образом, результаты этого крупного рандомизированного исследования показали, что комбинация кишечнорастворимой АСК с полипилюлей, состоящей из статина и 3 гипотензивных препаратов, по сравнению с плацебо снижает частоту ССЭ у лиц без ССЗ, но имеющих средний сердечно-сосудистый риск.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА И ОСТРЫЕ КОРОНАРНЫЕ СИНДРОМЫ

Эффективность АСК у больных ОКС без подъема сегмента ST была показана в 1980-х гг. в четырех исследованиях [10–13]. У больных НС и мелкоочаговым ИМ добавление АСК к терапии снижало риск смерти и ИМ. В трех исследованиях [10–12], выполненных в США и Канаде, была изучена эффективность больших доз АСК (1 300, 650 и 325 мг). В европейском исследовании, организованном группой RISK [13], была показана эффективность значительно меньшей дозы – 75 мг.

Необходимость применения АСК больными ИМ с подъемом сегмента ST (ИМспST) впервые была показана в исследовании ISIS-2 [14], которое было организовано, когда еще была допустима группа плацебо по антитромботической терапии ИМспST. В исследовании сравнивались исходы в четырех группах: плацебо, АСК 160 мг, стрептокиназа 1,5 млн ед. внутривенно и группа комбинированной терапии стрептокиназой и АСК. В этом исследовании впервые было показано, что у больных ИМ с подъемом сегмента ST введение стрептокиназы в первые часы ИМ достоверно уменьшает частоту сердечно-сосудистой смерти. Кроме того, было показано, что назначение 160 мг кишечнорастворимой АСК практически одинаково со стрептокиназой в отношении частоты ССС через 1 мес.: соответственно 10,7 и 10,4%.

Минимальное число ССС было достигнуто в группе комбинированной терапии: 1,5 млн ед. стрептокиназы и 160 мг АСК (8,0%). Это исследование было первым, показавшим необходимость применения АСК в дополнение к восстановлению проходимости тромболитиком у больных ИМспСТ.

Вторым дезагрегантом, показавшим свою чуть большую, чем АСК, эффективность у больных, недавно перенесших ИМ, инсульт или страдающих атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АПАНК), был клопидогрел. Он оказался эффективнее в отношении предотвращения ССС, инфаркта и инсульта [15]. Новый антитромбоцитарный препарат, в отличие от АСК, обладал иным механизмом действия и после получения результатов о его преимуществах перед АСК у больных высокого риска был изучен у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ в исследовании CURE [16]. Результаты этого исследования впервые доказали целесообразность добавления к АСК второго антитромбоцитарного препарата – клопидогрела – у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ. Важно, что польза от т.н. двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), состоящей из АСК и клопидогрела, по сравнению с монотерапией АСК начала проявляться к концу первых суток вне зависимости от тяжести проявлений ОКС. Практически одновременно были установлены преимущества присоединения клопидогрела к АСК у больных ОКС без подъема сегмента ST, подвергнутых ангиопластике и стентированию [17]. Преимущества ДАТТ были установлены и у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ [18]. После получения результатов вышеупомянутых исследований появляется термин ДАТТ, который остается актуальным и по сей день для пациентов с ОКС и для больных, подвергнутых плановому чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Появившиеся в начале 2000-х гг. более мощные антиагреганты прасугрел и тикагрелор

были сравнены с клопидогрелом в исследованиях с использованием инвазивной стратегии лечения у больных с обоими видами ОКС [19–21]. Тикагрелор и с некоторыми ограничениями прасугрел обнаружили преимущества по сравнению с клопидогрелом в составе ДАТТ у больных ОКС и потеснили клопидогрел, заняв первые позиции в рекомендациях по лечению пациентов с ОКС. Следует подчеркнуть, что позиция АСК в составе ДАТТ с более мощными ингибиторами P_2Y_{12} -рецепторов при всех видах ОКС оставалась неизменной.

К настоящему времени стало очевидным, что многое изменилось с момента появления клопидогрела и первых голометаллических стентов. Во-первых, улучшилось качество стентов за счет лекарственного покрытия, что способствовало уменьшению частоты возникновения тромбозов стента. Во-вторых, появились новые технологии, такие как внутрисосудистый ультразвук, возможность оценки коронарного резерва, что, несомненно, улучшило результаты ЧКВ. В-третьих, появились более мощные, чем клопидогрел, ингибиторы P_2Y_{12} (тикагрелор и прасугрел). В-четвертых, вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий (воздействие на артериальную гипертензию и дислипидемию) стала более жесткой. Активное внедрение антитромботической терапии в лечение пациентов с атеротромбозом обозначило проблему кровотечений и их влияния на прогноз больных. Все вышесказанное способствовало организации исследований, целью которых было выяснение возможности сокращения сроков ДАТТ и даже применения монотерапии одним, более мощным, чем АСК, антитромбоцитарным препаратом.

Метаанализ [22], объединивший пять рандомизированных исследований, проведенных в 2001–2020 гг., поставил своей целью изучить возможность безопасного укорочения периода лечения АСК после ЧКВ. Целью анализа было сравнить уменьшение длительности периода

лечения АСК до 1–3 мес. с продолжением монотерапии ингибитором P_2Y_{12} с 12-месячной ДАТТ (АСК + ингибитор P_2Y_{12}) в отношении больших ишемических событий и кровотечений. Всего в метаанализ включили 32 145 больных, из которых 14 095 (43,8%) имели стабильную стенокардию, а 18 046 (56,1%) были подвергнуты ЧКВ в связи с ОКС. В экспериментальной ветви клопидогрел использовался у 16,5%, а прасугрел или тикагрелор – у большинства (83,5%) больных. За период наблюдения после ЧКВ, составивший 12–15 мес., случилось 820 кровотечений и 937 крупных ишемических событий. Метаанализ показал, что у больных стабильной ИБС и ОКС укорочение периода терапии АСК до 1–3 мес. с продолжением лечения ингибиторами P_2Y_{12} снижает риск кровотечений (относительный риск (ОР) 0,5; 95% ДИ: 0,41–0,61) без увеличения риска больших ишемических событий (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,70–1,03).

Результаты вышеупомянутых исследований и их метаанализ нашли свое отражение в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ОКС без подъема ST (ОКСбпST) 2020 г. [23]. Определяющим моментом в длительности ДАТТ после ОКСбпST является риск кровотечения. У больных с низким риском кровотечения длительность ДАТТ (состоящая из АСК и ингибитора P_2Y_{12} с известными преимуществами прасугрела и тикагрелора) может длиться до 12 мес., однако у пациентов, принимающих в составе ДАТТ тикагрелор, АСК можно отменить после 3 мес. терапии и продолжить монотерапию тикагрелором. У пациентов с высоким риском кровотечения предлагается выбрать ДАТТ, состоящую из клопидогрела и АСК, и продолжить ее в течение 3 мес., после чего отменить клопидогрел и продолжить АСК. Если у пациента крайне высокий риск кровотечения, то длительность ДАТТ (АСК + клопидогрел) не возбраняется сократить до 1 мес., после чего продолжить монотерапию клопидогрелом.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА В СОСТАВЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Понимание необходимости ДАТТ при лечении пациентов с ОКС, подвергаемых плановому ЧКВ, а также постоянной терапии пероральными антикоагулянтами у больных фибрилляцией предсердий (ФП) способствовало появлению термина «тройная антитромботическая терапия» (ТАТ), имеющего отношение к пациентам ФП, подвергаемых ЧКВ или в случае развития у них ОКС. ТАТ, состоящая из аспирина, клопидогрела и перорального антикоагулянта, еще больше обозначила проблему кровотечений и их влияния на прогноз больных. Поэтому вполне правомочным представлялся вопрос о возможности безопасной отмены или сокращения периода лечения одного из антиагрегантов (в первую очередь АСК) в составе ТАТ.

Впервые возможность безопасного отказа от АСК была проверена в небольшом исследовании WOEST [24]. В этом исследовании, включившем 573 больных, в качестве антикоагулянта использовались антагонисты витамина К. У большинства пациентов показанием к их назначению была ФП (67%), протезированные механические клапаны имели 11% больных, другие показания были у 20%. У ¼ больных был ОКС. Пациенты были рандомизированы в группы ТАТ, состоящей из варфарина, клопидогрела и аспирина и двойной антитромботической терапии (ДАТ), состоящей из варфарина и клопидогрела. Риск кровотечений оказался ниже в группе, получавшей варфарин и клопидогрел: ОР 0,36; 95% ДИ: 0,26–0,50; $p < 0,0001$. Следует отметить, что в группе варфарина с клопидогрелом также меньше оказался и риск ишемических событий, объединивших смерть, ИМ, инсульт, а потребность в реваскуляризации на симптом-связанной артерии, в тромбозе стента также оказалась меньше в группе ДАТ: ОР 0,60; 95% ДИ: 0,38–0,94; $p = 0,025$.

Удивительно, но даже в такой небольшой группе пациентов риск смерти от всех причин, включавший смерть, вызванную кровотечением, также оказался ниже у больных, не получавших АСК: ОР 0,39; 95% ДИ: 0,16–0,93; $p = 0,027$.

В последующем возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в комбинации с клопидогрелом при ФП и ЧКВ в сравнении с тройной терапией, состоящей из АСК, ингибитора P_2Y_{12} и варфарина, была изучена с каждым из известных ПОАК [25–28]. Детали этих исследований и их результатов рассматривались нами ранее [29]. Общими чертами этих исследований были следующие: 1) во всех исследованиях в качестве группы сравнения использовалась тройная терапия, состоящая из АСК, ингибитора P_2Y_{12} (в основном клопидогрела) и варфарина с целевым значением международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0; 2) ни в одном из исследований не хватило мощности для оценки эффективности ПОАК в составе ДАТ в сравнении с варфарином в составе ТАТ.

Исследование PIONEER AF-PCI [25] первым показало возможность применения ПОАК при ФП и ЧКВ. В исследовании впервые было продемонстрировано отчетливое снижение кровотечений при уменьшении интенсивности антитромботической терапии в группах, принимавших ривароксабан в дозе 15 мг и клопидогрел, и при использовании т.н. сосудистой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 р/сут) в сочетании с клопидогрелом и аспирином.

В исследовании RE-DUAL-PCI [26], так же как и в PIONEER, включали больных ФП и ЧКВ, не включали больных с недавно перенесенным ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой, анемией. После исследования остались вопросы касательно причины уменьшения кровотечений у пациентов в группе дабигатрана: оставалось не ясным, связано ли это с применением дабигатрана или отказом от АСК. Кроме того, в группе принимавших

дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут без АСК отмечена отчетливая тенденция к нарастанию частоты смерти, ИМ, инсультов и тромбозов стента.

В исследовании ENTRUST AF-PCI [28], которое оказалось самым маленьким по количеству пациентов, включали только больных ФП, подвергаемых ЧКВ. Следует сказать, что в этом исследовании в первые 2 нед. в группе эдоксабана отмечалось повышение частоты кровотечений и, так же как и в двух предыдущих исследованиях, не было получено ответа на вопрос, с чем связано снижение частоты кровотечений в группах эдоксабана: с применением эдоксабана или отказом от аспирина.

Необходимо отметить, что дизайн опубликованного в марте 2019 г. самого крупного ($n = 4\,600$) исследования AUGUSTUS [27] был наиболее удачным и позволил оценить эффективность апиксабана в дозе, применяемой для профилактики инсульта у больных ФП, не только нуждающихся в плановом ЧКВ, но и в случае ОКС с возможностью проведения ЧКВ и консервативного лечения. Сравнение апиксабана и варфарина было открытым. Рандомизация в группу аспирина или плацебо проводилась в среднем через $6,6 \pm 4,2$ дня, и в течение этого периода все больные получали АСК. Частота всех трех причин включения пациентов в исследование в количественном отношении оказалась почти одинаковой. Апиксабан в дозе для профилактики ИИ и тромбоэмболий оказался безопаснее варфарина в составе как двойной, так и тройной терапии. Как и в других исследованиях с ПОАК, мощность исследования AUGUSTUS не была рассчитана для оценки ишемических исходов. Однако дизайн исследования позволил провести два субанализа [30, 31], чрезвычайно важных для понимания оптимальной длительности терапии АСК в составе ТАТ. Целью первого субанализа [30] была оценка частоты и времени возникновения тромбозов стентов (ТС) в целом и в зависимости от проводимого антитромботического лечения. Этот анализ показал,

что у больных ФП, недавно перенесших ЧКВ с помощью стентов последних поколений, ТС возникает достаточно редко и чаще всего вскоре после вмешательства. Проведенный субанализ подтверждает целесообразность терапии апикабаном и ингибитором P_2Y_{12} у большинства больных, учитывая почти двукратное увеличение числа кровотечений при добавлении АСК. Только у пациентов с ФП с высоким риском ТС и приемлемым риском кровотечения следует рассмотреть добавление АСК к терапии апикабаном на 30 дней. Второй субанализ исследования AUGUSTUS [31] показал отчетливую связь накопительной частоты больших кровотечений в первый месяц с приемом АСК. Однако накопительная частота ишемических событий, объединивших ССС, инсульт, ИМ и ТС, в группе АСК в течение первых 30 дней была ощутимо меньше, т.е. добавление АСК в первые 30 дней защищает пациента от ишемических событий, но одновременно повышает риск крупных кровотечений. Причем польза в отношении ишемических событий практически нивелируется риском крупных кровотечений. В последующие 5 мес. большие кровотечения в группе АСК продолжают накапливаться, а частота ишемических событий не нарастает.

Результаты AUGUSTUS и его субанализов послужили основанием для обновления европейских рекомендаций 2020 г. по диагностике и лечению ФП [32], касающиеся многокомпонентной антитромботической терапии. У больных ФП с неосложненным ЧКВ без высокого риска тромбоза стента, а также у пациентов с риском кровотечения, преобладающим над риском тромбоза стента, период лечения АСК следует ограничить периодом пребывания в стационаре (1 нед.). Лишь у пациентов с высоким риском тромбоза стента, превалирующим над риском кровотечения, при условии низкого риска кровотечения можно продлить терапию аспирином до 1 мес. Подходы к выбору длительности многокомпонентной

антитромботической терапии у больных ФП, принимающих пероральные антикоагулянты после планового ЧКВ, аналогичны терапии больных с ОКС за исключением длительности приема клопидогрела, которая уменьшается с 12 до 6 мес.

НАЗНАЧЕНИЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПАЦИЕНТАМ СО СТАБИЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АТЕРОТРОМБОЗА

Еще одна ниша для применения АСК – это стабильная, или хроническая, ИБС (ХИБС). Стоит отметить, что в европейских рекомендациях 2019 г. [33] назначение АСК про-прежнему рекомендуется всем больным, перенесшим ИМ или артериовенозное шунтирование / ЧКВ (класс I, уровень A). Однако класс и уровень доказательств необходимости назначения АСК у пациентов, не переносивших ИМ или реваскуляризацию миокарда, понизились (класс IIb, уровень C).

Тем не менее стоит подчеркнуть, что для пациентов со стабильной ИБС, с высоким и средним риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений появились новые возможности, состоящие из двойной антитромботической терапии, базовым компонентом которой является 75–100 мг АСК. Данная позиция рекомендаций 2019 г. обусловлена появившимися в последние годы многочисленными данными о достаточно высоком риске тромботических осложнений у больных ХИБС, особенно у пациентов, переживших ИМ или ЧКВ. Так, данные регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) убедительно демонстрируют, что атеротромбоз остается ведущей причиной смерти населения планеты. У стабильных амбулаторных больных в России, несмотря на проводимую терапию, частота исходов (ИМ, ИИ и ССС) прогрессивно нарастает и составляет за один, два и три года наблюдения 5,5, 8,7 и 13,9% соответственно, что превышает средние цифры

по регистру в целом [34]. Наибольшая частота ИМ/ИИ/ССС отмечена у больных с цереброваскулярной болезнью и с мультифокальным атеротромботическим поражением. Все это указывает на то, что пациенты со стабильными проявлениями ишемической болезни сердца, мозга и перемежающейся хромотой атеросклеротического генеза представляют собой группу высокого риска. Специальный анализ [35] ишемических событий у больных, включенных в регистр REACH, в зависимости от исходного числа пораженных бассейнов показал, что суммарная частота инфаркта, инсульта и сердечно-сосудистой смерти напрямую зависит от распространенности атеросклеротического поражения. Наблюдение за 687 больными ХИБС, перенесших плановое ЧКВ, в течение 2,5 лет, проводимое в рамках проспективного регистра

REGATA [36], показало наличие у них довольно высокой частоты тромботических осложнений: 7,3 события на 100 человеко-лет. Полученные факты указывают на необходимость усиления антитромботической терапии АСК у пациентов с высоким риском тромботических осложнений.

Возможность продления ДАТТ изучалась во многих исследованиях, однако, как показал метаанализ [37], объединивший 33 435 больных, у которых терапию АСК на протяжении длительного времени усиливали вторым антиагрегантом, польза от продления в отношении тромботических событий полностью нивелировалась усилением риска кровотечений. Поэтому такой показатель, как смерть от всех причин, продленная ДАТТ не улучшала.

Принципиально новый подход ко вторичной профилактике осложнений атеротромбоза

ТАБЛИЦА. Опции двойной антитромботической терапии у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким* и средним риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений*****

TABLE 1. Dual antiplatelet therapy options in patients with stable coronary heart disease with high* and intermediate risk of ischemic events and without high risk of bleeding*****

Препарат	Суточная доза	Показание	Ограничения
Клопидогрел	75 мг	После ИМ, тем, кто хорошо переносил ДАТТ в течение 1-го года	–
Прасургрел	10 мг или 5 мг при массе тела < 60 кг или возрасте > 75 лет	После ЧКВ у больных ИМ, тем, кто хорошо переносил ДАТТ в 1-й год	Возраст > 75 лет
Ривароксабан	2,5 мг 2 р/день	После ИМ, случившегося более года назад или при многососудистом поражении коронарных артерий	КлКр 15–29 мл/мин
Тикагрелор	60 мг 2 р/день	После ИМ, тем, кто хорошо переносил ДАТТ в течение 1-го года	–

Примечание. * – многососудистое поражение коронарных артерий + один и > признак: требующий лечения СД, повторный ИМ, ЗПА, рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²; ** – один и > признак: многососудистое поражение коронарных артерий, требующий лечения СД, повторный ИМ, ЗПА, ХСН или ХБП, рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²; *** – внутричерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другая внутричерепная патология; недавнее кровотечение в ЖКТ или анемия из-за потери крови из ЖКТ; другая патология ЖКТ, повышающая риск кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез, коагулопатии; старческий возраст; хрупкость; требующая диализа ХБП или рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

ИМ – инфаркт миокарда, ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КлКр – клиренс креатинина, СД – сахарный диабет, ЗПА – заболевания периферических артерий, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ИИ – ишемический инсульт, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

у стабильных больных был изучен в исследовании COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), в котором у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза впервые были продемонстрированы преимущества комбинации АСК и сосудистой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 р/день) по сравнению с монотерапией АСК в отношении снижения риска больших сердечно-сосудистых событий [38]. Кровотечений в группе комбинированной терапии было больше, но количество наиболее грозных (фатальных и внутричерепных) было одинаковым в группе монотерапии АСК и комбинации АСК + ривароксабан. Следует подчеркнуть, что разница в частоте кровотечений отмечалась только в первый год терапии, впоследствии этот показатель не различался в группах монотерапии кишечнорастворимой формой АСК и комбинированной терапии. Такой показатель, как польза в целом, объединивший все определяющие прогноз исходы (ИМ, инсульт, ССС, фатальные и клинически значимые кровотечения в жизненно важном органе), оказался ниже в группе комбинированной анти тромботической терапии.

В настоящее время европейские эксперты [33] рекомендуют четыре варианта усиления терапии АСК, которые представлены в *табл.*

НАЗНАЧЕНИЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПАЦИЕНТАМ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ СОННЫХ АРТЕРИЙ И АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Назначение АСК или клопидогрела считается необходимым при наличии симптомных стенозов в сонных артериях. Европейские рекомендации 2017 г. по лечению пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий [39] указывают на необходимость постоянного назначения одного из двух антиагрегантов после операции на сонных артериях (класс I, уровень A). После стентирования сонных

артерий в течение первого месяца считается необходимым назначить комбинацию АСК и клопидогрела с последующим постоянным приемом одного из двух анти тромбоцитарных препаратов (класс I, уровень A). При наличии бессимптомных стенозов рекомендация в приеме одного из двух антиагрегантов носит меньший класс и уровень доказательности (класс IIa, уровень C).

Принцип назначения анти тромбоцитарной терапии у больных АПАНК, не получающих антикоагулянтов, несколько отличается от пациентов с поражением сонных артерий. Больным без симптомов назначение антиагрегантов не рекомендуется [39]. У всех пациентов с симптомами перемежающейся хромоты рекомендуется терапия АСК или клопидогрелом (класс I, уровень A). У пациентов, подвергнутых реваскуляризации с помощью ЧКВ, тактика, аналогичная пациентам с поражением сонных артерий: в течение первого месяца – комбинация АСК и клопидогрела с последующим постоянным приемом одного из двух анти тромбоцитарных препаратов (класс I, уровень A). После оперативного вмешательства на артериях нижних конечностей возможны две опции: 1) назначение АСК или клопидогрела в течение первого месяца с последующим постоянным приемом одного из двух анти тромбоцитарных препаратов (класс IIb, уровень B); 2) назначение антагонистов витамина К или ПОАК (класс IIb, уровень B).

Следует отметить, что упомянутые рекомендации были опубликованы в 2017 г. [39] до обнародования результатов исследования COMPASS, в которое были включены 7 450 пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей. Отдельный субанализ этих пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей [40] показал, что комбинация кишечнорастворимой формы АСК и ривароксабана в дозе 2,5 мг

2 р/день оказалась лучше монотерапии АСК в отношении снижения суммарной частоты ССС/ИМ/ИИ. Кроме этого, у пациентов, получавших комбинированную анти тромботическую терапию, отмечалось достоверное снижение частоты осложнений в нижних конечностях, объединивших следующие состояния: тяжелую ишемию, потребовавшую ЧКС или артериовенозного шунтирования; ампутацию конечности; экстренный тромболитис; высокую ампутацию конечности в связи с сосудистой патологией.

Полученные результаты указывают на возможность улучшения не только исходов, но и симптомов у пациентов с критической ишемией нижней конечности с помощью комбинированной терапии кишечнорастворимой формой АСК и ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/день, что отражено в международных рекомендациях

сосудистых хирургов по лечению критической ишемии нижних конечностей [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая данный аналитический обзор, посвященный современной позиции АСК в лечении пациентов с сосудистой патологией, следует подчеркнуть, что, несмотря на некоторую сдачу своих позиций в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, АСК продолжает оставаться классическим антиагрегантом, преимущества и недостатки которого хорошо изучены и известны врачам, а кроме того, является важнейшим партнером для новых анти тромботических препаратов.

Поступила / Received 03.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2021

Принята в печать / Accepted 18.05.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patrono C., Bachmann F., Baigent C., Bode C., De Caterina R., Charbonnier B. et al. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(2):166–181. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.013>.
2. 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(7329):71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.
3. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schünemann H.J. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):110S-112S. <https://doi.org/10.1378/chest08-0652>.
4. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. et al. Use of Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease (ARRIVE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet.* 2018;392(10152):1036–1046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X).
5. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., Tonkin A.M., Donnan G.A., Nelson M.R. et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1509–1518. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805819>.
6. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):e177–e232. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>.
7. Bowman L., Maffham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J. et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2018;379(16):1529–1539. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>.
8. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
9. Yusuf S., Joseph P., Dans A., Gao P., Teo K., Xavier D. et al. Polypill with or without Aspirin in Persons

- without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(3):216–228. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028220>.
10. Lewis H.D. Jr, Davis J.W., Archibald D.G., Steinke W.E., Smitherman T.C., Doherty J.E. 3rd et al. Protective Effects of Aspirin against Acute Myocardial Infarction and Death in men with Unstable Angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1983;309(7):396–403. <https://doi.org/10.1056/NEJM198308183090703>.
 11. Cairns J.A., Gent M., Singer J., Finnie K.J., Froggatt G.M., Holder D.A. et al. Aspirin, Sulfinpyrazone, or Both in Unstable Angina. Results of a Canadian Multicenter Trial. *N Engl J Med.* 1985;313(22):1369–1375. <https://doi.org/10.1056/NEJM198511283132201>.
 12. Théroux P., Ouimet H., McCans J., Latour J.G., Joly P., Lévy G. et al. Aspirin, Heparin, or Both to Treat Acute Unstable Angina. *N Engl J Med.* 1988;319(17):1105–1111. <https://doi.org/10.1056/NEJM198810273191701>.
 13. The RISC Group. Risk of Myocardial Infarction and Death during Treatment with Low Dose Aspirin and Intravenous Heparin in Men with Unstable Coronary Artery Disease. *Lancet.* 1990;336(8719):827–830. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1976875>.
 14. Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither among 17187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;2(8607):349–360. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2899772>.
 15. CAPRIE Steering Committee. A Randomised, Blinded Trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348(9038):1329–1339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3).
 16. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med.* 2001;345(7):494–502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>.
 17. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., Bertrand M.E., Lewis B.S., Natarajan M.K. et al. Effects of Pretreatment with Clopidogrel and Aspirin Followed by Long-Term Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: the PCI-CURE Study. *Lancet.* 2001;358(9281):527–533. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05701-4).
 18. Borja J., García O., Donado E., Izquierdo I. Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction. *Lancet.* 2006;367(9513):811–812. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68327-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68327-X).
 19. Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W., Jolly S.S., Joyner C.D., Granger C.B. et al. Double-Dose versus Standard-Dose Clopidogrel and High-Dose versus Low-Dose Aspirin in Individuals Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes (CURRENT-OASIS 7): A Randomised Factorial Trial. *Lancet.* 2010;376(9748):1233–1243. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61088-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61088-4).
 20. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C. H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S. et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>.
 21. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>.
 22. O'Donoghue M.L., Murphy S.A., Sabatine M.S. The Safety and Efficacy of Aspirin Discontinuation on a Background of a P2Y₁₂ Inhibitor in Patients after Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2020;142(6):538–545. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046251>.
 23. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
 24. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P. et al. Use of Clopidogrel with or without Aspirin in Patients Taking Oral Anticoagulant Therapy and Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Open-Label, Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2013;381(9872):1107–1115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).
 25. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.
 26. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y. H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial

- Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>.
27. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>.
 28. Vranckx P., Valgimigli M., Eckardt L., Tijssen J., Lewalter T., Gargiulo G. et al. Edoxaban-Based versus Vitamin K Antagonist-Based Antithrombotic Regimen after Successful Coronary Stenting in Patients with Atrial Fibrillation (ENTRUST-AF PCI): A Randomised, Open-Label, Phase 3b Trial. *Lancet.* 2019;394(10206):1335–1343. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0).
 29. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий и чрескожным коронарным вмешательством: что изменилось в рекомендациях в 2020 году? *Атеротромбоз.* 2020;(2):56–64. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-56-64>.
 30. Lopes R.D., Leonardi S., Wojdyla D.M., Vora A.N., Thomas L., Storey R.F. et al. Stent Thrombosis in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation.* 2020;141(9):781–783. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584>.
 31. Alexander J.H., Wojdyla D., Vora A.N., Thomas L., Granger C.B., Goodman S.G. et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Early and Late after an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. *Circulation.* 2020;141(20):1618–1627. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534>.
 32. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
 33. 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. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
 34. Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) *Кардиология.* 2009;(10):9–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16545990>.
 35. Steg P.G., Bhätt D.L., Wilson P.W., D'Agostino R. Sr, Ohman E.M., Röther J. et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients with Atherothrombosis. *JAMA.* 2007;297(11):1197–1206. <https://doi.org/10.1001/jama.297.11.1197>.
 36. Комаров А.Л., Коробкова В.В., Шахматова О.О., Яровая Е.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П. Атеросклеротическое поражение периферических артерий и риск тромботических осложнений у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам (по результатам проспективного регистра длительной антитромботической терапии – PEGATA). *Кардиологический вестник.* 2020;16(1):72–80. <https://doi.org/10.36396/MS.2020.16.1.010>.
 37. Udell J.A., Bonaca M.P., Collet J.P., Lincoff A.M., Kereiakes D.J., Costa F. et al. Long-Term Dual Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Cardiovascular Events in the Subgroup of Patients with Previous Myocardial Infarction: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Trials. *Eur Heart J.* 2016;37(4):390–399. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv443>.
 38. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>.
 39. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E. L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity Arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.

40. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., 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. *Lancet*. 2018;391(10117):219–229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1).
41. Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P., White J.V., Dick F., Fitridge R. et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(15):S1.e33–S109.e33. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.05.006>.

REFERENCES

1. Patrono C., Bachmann F., Baigent C., Bode C., De Caterina R., Charbonnier B. et al. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(2):166–181. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.013>.
2. 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(7329):71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.
3. Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Schünemann H.J. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):110S–112S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0652>.
4. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. et al. Use of Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease (ARRIVE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036–1046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X).
5. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., Tonkin A.M., Donnan G.A., Nelson M.R. et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509–1518. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805819>.
6. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):e177–e232. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.010>.
7. Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J. et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529–1539. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>.
8. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
9. Yusuf S., Joseph P., Dans A., Gao P., Teo K., Xavier D. et al. Poly pill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(3):216–228. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028220>.
10. Lewis H.D. Jr, Davis J.W., Archibald D.G., Steinke W.E., Smitherman T.C., Doherty J.E. 3rd et al. Protective Effects of Aspirin against Acute Myocardial Infarction and Death in men with Unstable Angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1983;309(7):396–403. <https://doi.org/10.1056/NEJM198308183090703>.
11. Cairns J.A., Gent M., Singer J., Finnie K.J., Froggatt G.M., Holder D.A. et al. Aspirin, Sulfinpyrazone, or Both in Unstable Angina. Results of a Canadian Multicenter Trial. *N Engl J Med*. 1985;313(22):1369–1375. <https://doi.org/10.1056/NEJM198511283132201>.
12. Théroux P., Ouimet H., McCans J., Latour J.G., Joly P., Lévy G. et al. Aspirin, Heparin, or Both to Treat Acute Unstable Angina. *N Engl J Med*. 1988;319(17):1105–1111. <https://doi.org/10.1056/NEJM198810273191701>.
13. The RISC Group. Risk of Myocardial Infarction and Death during Treatment with Low Dose Aspirin and Intravenous Heparin in Men with Unstable Coronary Artery Disease. *Lancet*. 1990;336(8719):827–830. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1976875>.
14. Randomised Trial of Intravenous Streptokinase, Oral Aspirin, Both, or Neither among 17187 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-2. ISIS-

- 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349–360. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2899772>.
15. CAPRIE Steering Committee. A Randomised, Blinded Trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038):1329–1339. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)09457-3).
 16. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>.
 17. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., Bertrand M.E., Lewis B.S., Natarajan M.K. et al. Effects of Pretreatment with Clopidogrel and Aspirin Followed by Long-Term Therapy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: the PCI-CURE Study. *Lancet*. 2001;358(9281):527–533. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)05701-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05701-4).
 18. Borja J., García O., Donado E., Izquierdo I. Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction. *Lancet*. 2006;367(9513):811–812. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68327-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68327-X).
 19. Mehta S.R., Tanguay J.F., Eikelboom J.W., Jolly S.S., Joyner C.D., Granger C.B. et al. Double-Dose versus Standard-Dose Clopidogrel and High-Dose versus Low-Dose Aspirin in Individuals Undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes (CURRENT-OASIS 7): A Randomised Factorial Trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233–1243. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61088-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61088-4).
 20. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S. et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>.
 21. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>.
 22. O'Donoghue M.L., Murphy S.A., Sabatine M.S. The Safety and Efficacy of Aspirin Discontinuation on a Background of a P2Y₁₂ Inhibitor in Patients after Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020;142(6):538–545. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046251>.
 23. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
 24. Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P. et al. Use of Clopidogrel with or without Aspirin in Patients Taking Oral Anticoagulant Therapy and Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Open-Label, Randomised, Controlled Trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107–1115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).
 25. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.
 26. Cannon C.P., Bhatt D.L., Oldgren J., Lip G.Y. H., Ellis S.G., Kimura T. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1513–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>.
 27. Lopes R.D., Heizer G., Aronson R., Vora A.N., Massaro T., Mehran R. et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>.
 28. Vranckx P., Valgimigli M., Eckardt L., Tijssen J., Lewalter T., Gargiulo G. et al. Edoxaban-Based versus Vitamin K Antagonist-Based Antithrombotic Regimen after Successful Coronary Stenting in Patients with Atrial Fibrillation (ENTRUST-AF PCI): A Randomised, Open-Label, Phase 3b Trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1335–1343. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0).
 29. Panchenko E.P. Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Percutaneous Coronary Intervention: What Has Changed in the Guidelines in 2020? *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):56–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2020-2-56-64>.
 30. Lopes R.D., Leonardi S., Wojdyla D.M., Vora A.N., Thomas L., Storey R.F. et al. Stent Thrombosis in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2020;141(9):781–783. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044584>.
 31. Alexander J.H., Wojdyla D., Vora A.N., Thomas L., Granger C.B., Goodman S.G. et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients

- with Atrial Fibrillation Early and Late after an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. *Circulation*. 2020;141(20):1618–1627. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534>.
32. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
 33. 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. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
 34. Panchenko E.P. Results of Three Year Observation of Outpatients with Clinical Manifestations of Atherothrombosis (Analysis of Russian Population of REACH Registry). *Kardiologiya = Cardiology*. 2009;(10):9–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16545990>.
 35. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., D'Agostino R. Sr, Ohman E.M., Röther J. et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients with Atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197–1206. <https://doi.org/10.1001/jama.297.11.1197>.
 36. Komarov A.L., Korobkova V.V., Shakhmatova O.O., Yarovaya E.B., Samko A.N., Panchenko E.P. Peripheral Arterial Diseases and the Risk of Thrombotic Outcomes in Patients after Scheduled Percutaneous Coronary Interventions (According to Results of Prospective Study). *Kardiologicheskij vestnik = Russian Cardiology Bulletin*. 2020;16(1):72–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.36396/MS.2020.16.1.010>.
 37. Udell J.A., Bonaca M.P., Collet J.P., Lincoff A.M., Kereiakes D.J., Costa F. et al. Long-Term Dual Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Cardiovascular Events in the Subgroup of Patients with Previous Myocardial Infarction: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Trials. *Eur Heart J*. 2016;37(4):390–399. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv443>.
 38. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>.
 39. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E. L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity Arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>.
 40. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., 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. *Lancet*. 2018;391(10117):219–229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1).
 41. Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P., White J.V., Dick F., Fitridge R. et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(15):S1.e33-S109.e33. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.05.006>.

Информация об авторе:

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; lizapanchenko@mail.ru

Information about the author:

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, A.L. Myasnikov Institute of Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; lizapanchenko@mail.ru