

Актуальные вопросы применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в свете новых научных данных и обновленных клинических рекомендаций. Резолюция Совета экспертов

Эксперты: Драпкина О.М., Вавилова Т.В., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Ломакин Н.В., Мартынов А.И., Ройтман Е.В., Сычев Д.А.

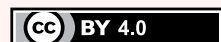
Научные сообщества: Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ), Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ), Российский антитромботический форум (РАФ), Национальная ассоциация по тромбозу и гемостазу (НАТГ).

Ключевые слова: антиагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, первичная профилактика, стратификация риска, сердечно-сосудистый риск, прогноз.

Отношения и деятельность. Экспертный совет проведен при поддержке АО "Нижфарм" (группа компаний STADA).

Поступила 20/11-2022

Принята к публикации 28/11-2022



Для цитирования: Драпкина О.М., Вавилова Т.В., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Ломакин Н.В., Мартынов А.И., Ройтман Е.В., Сычев Д.А. Резолюция Совета экспертов по актуальным вопросам применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в свете новых научных данных и обновленных клинических рекомендаций. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3487. doi:10.15829/1728-8800-2022-3487. EDN JXEBFN

The resolution of the Expert Council on current issues of the use of acetylsalicylic acid for the purpose of primary prevention of cardiovascular diseases in the light of new scientific data and updated clinical guidelines

Expert Council: Drapkina O. M., Vavilova T. V., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Lomakin N. V., Martynov A. I., Roitman E. V., Sychev D. A.

Scientific communities: the Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases (ROPNIZ), the Russian Scientific Medical Society of Therapists (RNMT), the Russian Antithrombotic Forum (RAF), the National Association for Thrombosis and Hemostasis (NATH).

Keywords: antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, primary prevention, risk stratification, cardiovascular risk, prognosis.

*Corresponding author: lomakinnikita@gmail.com

Received: 20/11-2022

Accepted: 28/11-2022

Relationships and Activities. The Expert Council was held with the support of JSC "Nizhpharm" (STADA Group of companies).

For citation: Drapkina O. M., Vavilova T. V., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Lomakin N. V., Martynov A. I., Roitman E. V., Sychev D. A. The resolution of the Expert Council on current issues of the use of acetylsalicylic acid for the purpose of primary prevention of cardiovascular diseases in the light of new scientific data and updated clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3487. doi:10.15829/1728-8800-2022-3487. EDN JXEBFN

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Vavilova T. V. ORCID: 0000-0001-8537-3639, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Lomakin N. V.* ORCID: 0000-0001-8830-7231, Martynov A. I. ORCID: 0000-0002-0783-488X, Roitman E. V. ORCID: 0000-0002-3015-9317, Sychev D. A. ORCID: 0000-0002-4496-3680.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lomakinnikita@gmail.com

Драпкина О.М. — академик РАН, профессор, президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Вавилова Т.В. — профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8537-3639, Карпов Ю.А. — профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. Е.А. Чазова" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Кобалава Ж.Д. — член-корреспондент РАН, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, вице-президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Ломакин Н.В.* — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии с блоком кардиореанимации ФГБУ "ЦКБ с поликлиникой" Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист кардиолог Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, ORCID: 0000-0001-8830-7231, Мартынов А.И. — академик РАН, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 лечебного факультета с курсом эхокардиографии ФПО ФГБОУ ВО "МГМСУ им. А.И. Евдокимова" Минздрава России, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, Москва, ORCID: 0000-0002-0783-488X, Ройтман Е.В. — профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, президент Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии Москва, ORCID 0000-0002-3015-9317, Сычев Д.А. — академик РАН, профессор, профессор РАН, ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4496-3680].

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМ — инфаркт миокарда, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ККИ — коронарный кальциевый индекс, Лп(а) — липопротеин (а), НПВС — нестероидные противовоспалительные средства/препараты, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ARRIVE — Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events, ASCEND — A Study of Cardiovascular Events in Diabetes, ASPREE — Aspirin in Reducing Events in the Elderly, MACE — major adverse cardiovascular events, NNH — number needed to harm, NNT — number needed to treat, RR — относительный риск, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation.

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается высокой во всем мире и увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, одну треть всех причин смерти взрослого населения во всем мире составляют ССЗ, связанные с атеросклерозом¹. Атеросклеротические ССЗ представляют собой глобальную мультидисциплинарную проблему современного здравоохранения, решение которой позволит значительно снизить смертность и инвалидизацию населения. Так, согласно данным Росстата, смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации в 2020г составила 640,8 случаев на 100 тыс. населения при первичной регистрации 4 млн 303 тыс. пациентов с болезнями системы кровообращения [1]. При этом у 62% мужчин инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная смерть могут служить первыми проявлением ССЗ [2, 3]. Это обуславливает необходимость внедрения стратегий первичной профилактики на популяционном и индивидуальном уровне, направленных на устранение или сведение к минимуму частоты сердечно-сосудистых катастроф и связанной с ними потери трудоспособности.

Современная стратегия первичной профилактики включает два связанных подхода: персональный (индивидуальный) и популяционный. Определение индивидуальных факторов риска (ФР) с интегральной оценкой с применением актуальных шкал определения риска, партнерское взаимодействие с пациентом с совместным построением персональных целей и профилактической траектории, обоснованная фармакотерапия позволяют повысить эффективность первичной профилактики [4]. Соблюдение здорового образа жизни, корректирующего большую часть поведенческих и биологических ФР, составляет основу первичной профилактики [5]. Тем не менее, особенности общей популяции на сегодняшний день требуют применения комплексного междисциплинарного подхода с ориентацией на пациента и семью, возраст-ассоциированные изменения, коррекцию психосоциальных факторов и социальных детерминант, обоснованную медикаментозную терапию [4].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, Россия относится к числу стран с очень высоким риском смерти от ССЗ. Так, курящие мужчины уже в возрасте 41 года с нормальным

или высоким нормальным артериальным давлением (систолическое артериальное давление 120-139 мм рт.ст.) независимо от уровня холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), согласно оценке по шкале SCORE 2 [4]. Это требует использования у таких пациентов более активных индивидуализированных профилактических вмешательств [6, 7].

Роль антиагрегантной терапии для вторичной профилактики ССЗ является общепризнанной, что четко отражено в ключевых международных клинических рекомендациях, в то время как консенсус в отношении первичной профилактики нельзя считать достигнутым. Применение антиагрегантов для первичной профилактики ИМ и инсультов долгое время являлось рутинной стратегией снижения заболеваемости и смертности от этих жизнеугрожающих состояний [8]. Результаты нескольких ранних исследований потенциальной пользы применения ацетилсалициловой кислоты (АСК), выполненных в 1997-2007гг, свидетельствовали о том, что профилактическое назначение АСК в низких дозах статистически значимо снижает частоту сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульта) на фоне заболеваний, которые характеризуются повышенным риском тромботических осложнений, в частности, у пациентов с артериальной гипертензией [9], полицитемией [10] или заболеваниями периферических артерий [11].

Гетерогенность ФР ССЗ указывает на необходимость стратификации подгрупп пациентов, для которых назначение антиагрегантов может выступать обоснованной стратегией первичной профилактики в условиях реальной клинической практики. Это диктует необходимость детального анализа существующих подходов к назначению антиагрегантов, а также их трансформации для более персонализированной первичной профилактики серьезных сердечно-сосудистых событий.

С целью получения экспертного мнения по вопросам, связанным с применением АСК в рамках персонализированной первичной профилактики у пациентов высокого и очень высокого ССР без установленных ранее атеросклеротических ССЗ, под председательством академика РАН О. М. Драпкиной и д.м.н. Н. В. Ломакина, 26 сентября 2022г под эгидой Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) состоялось заседание Совета экспертов для обмена опытом. Группа экспертов различных специальностей (терапия, кардиология и ангиология, лабораторная

¹ Информационный бюллетень ВОЗ № 317 [Текст]. 2015. Электрон. дан.

медицина и генетика, гематология, клиническая фармакология) представила усовершенствованные схемы оценки индивидуального ССР и тактику ведения пациентов в рамках первичной профилактики ССЗ.

Точная стратификация ССР имеет принципиальное значение для определения стратегии первичной профилактики у некоторых категорий пациентов. Результаты недавнего исследования продемонстрировали, что у пациентов с выраженной кальцификацией коронарных артерий, но без диагностированных ССЗ, риск развития сердечно-сосудистых событий превышал таковой для пациентов с установленными ССЗ [12]. На сегодняшний день имеются ограниченные данные об использовании АСК у лиц с высоким риском сосудистых осложнений, связанных с прогрессированием атеросклероза, но без установленных ССЗ.

Важно учитывать, что общий риск атеросклеротических ССЗ не является статичным и может как снижаться со временем при адекватном контроле ФР ССЗ, так и повышаться по мере прогрессирования атеросклеротического поражения, что вызывает необходимость периодического пересмотра соотношения "польза-риск" для каждого пациента с целью расширения возможностей антиагрегантной терапии [13].

Первые модели прогнозирования риска ССЗ были разработаны в исследовании Framingham Heart Study. Они легли в основу создания шкалы оценки риска, которая была принята как часть национального руководства экспертной группы Национальной образовательной программы по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина в крови у взрослых [14]. Оценка риска ССЗ у пациента должна быть проведена в самом начале дискуссии между пациентом и врачом для продвижения стратегий снижения риска, включая раннее начало фармакотерапии для контроля отдельных ФР [15].

Наиболее известной прогностической шкалой для оценки риска ССЗ в России является SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), которая нацелена на определение 10-летнего риска сердечно-сосудистого события с летальным исходом. Использование шкалы SCORE рекомендуется только для взрослых >40 лет, при этом градации для лиц >65 лет отсутствуют. Кроме того, используемое в данной шкале ограниченное число ФР не позволяет с высокой точностью оценить индивидуальный риск ССЗ и не учитывает особенности пациента, которые могут иметь ключевое значение в принятии решения о профилактическом назначении АСК.

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по профилактике ССЗ (пересмотр 2021г) содержат обновленные шкалы оценки

SCORE2 для лиц в возрасте 40-69 лет и SCORE2-OP для лиц >70 лет, в которых особое внимание уделено персонализации оценки 10-летнего ССЗ риска в зависимости как от индивидуальных, так и этногеографических характеристик. Принципиальным отличием является возможность использования этих шкал не только для определения риска смертельных исходов ССЗ, но и нежелательных сердечно-сосудистых событий — MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), а также повышенная прогностическая точность в отношении более молодых пациентов, что имеет ключевое значение для успешного использования шкалы с целью принятия решения о необходимости профилактического назначения препаратов [4]. В шкалах учитываются такие факторы, как пол, возраст, курение, уровень артериального давления и холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности. Варианты обеих шкал разработаны для четырех групп стран: с низким, умеренным, высоким и очень высоким ССР ССЗ. Россия отнесена к странам с очень высоким ССР.

Однако стоит отметить, что шкалы SCORE-2 и SCORE-OP мало изучены при отборе больных для первичной профилактики, учитывают ограниченное число ФР. Более того, в странах с высоким риском он будет автоматически высокий у всех лиц ≥60 лет.

С течением времени подходы к ранней диагностике и лечению ССЗ подверглись существенным изменениям, в т.ч. за счет широкого внедрения в практику определения уровня высокочувствительных тропонинов, а также распространения чрескожных коронарных вмешательств, что значительно снизило риск летальных исходов ИМ. Это стало одним из ведущих факторов, которые изменили соотношение "польза-риск" для препаратов АСК: общее снижение смертности от ССЗ сделало преимущества профилактического применения АСК менее очевидными [8], в то время как общее увеличение частоты назначений могло привести к росту количества сообщений о нежелательных реакциях и, в целом, смещению оценки риска серьезных кровотечений при использовании препаратов АСК. Данные изменения нашли отражение в актуальных российских, европейских и американских клинических рекомендациях. В этих документах подчеркивается важность индивидуальной оценки пользы и риска назначения АСК с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, а также указывается необходимость более широкого использования мер по повышению долгосрочного положительного прогноза (повышение приверженности лечению и назначение гастропротекторов) для уменьшения риска нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Эксперты подробно остановились на результатах исследований ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly) и данных метаанализов, целью которых был синтез имеющихся доказательных клинических данных относительно возможности использования АСК для первичной профилактики ССЗ [16-18].

В исследовании ASCEND оценили эффективность АСК в дозе 100 мг в качестве первичной профилактики ССЗ у пациентов с сахарным диабетом (СД) (n=15480, возраст ≥ 40 лет) и без атеросклеротических заболеваний сердца и сосудов. Применение АСК приводило к статистически значимому снижению основных сосудистых событий (относительный риск (RR) по комбинированной конечной точке 0,88; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,79-0,97, $p=0,010$) и одновременному повышению риска больших кровотечений (RR 1,29; 95% ДИ: 1,09-1,52; $p=0,003$), среди которых наиболее часто регистрируемыми были желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) (62,3% случаев), возникновение которых можно было предотвратить путем назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП). При этом частота фатальных инсультов или внутримозговых кровоизлияний на фоне приема АСК не увеличивалась [19].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ARRIVE включало пациентов (n=12546, возраст ≥ 55 лет для мужчин и >60 лет для женщин с умеренным 10-летним ССР (10-20%) без СД), принимавших АСК в дозе 100 мг/сут. либо плацебо. Медиана продолжительности наблюдения составила 60 мес. По результатам исследования статистически значимых различий по комбинированной конечной точке, включавшей нестабильную стенокардию, ИМ, транзиторную ишемическую атаку, инсульт или сердечно-сосудистую смерть, выявлено не было (отношение рисков (ОР) 0,96; 95% ДИ: 0,81-1,13, $p=0,604$). При этом частота ЖКК была статистически значимо выше в группе АСК (ОР 2,11; 95% ДИ: 1,36-3,28, $p<0,001$), однако общая частота нежелательных явлений, связанных с приемом АСК, была сопоставима, составляя 16,75% в группе АСК и 13,54% в группе плацебо ($p>0,05$) [20, 21].

Целью исследования ASPREE, включавшего 19114 пациентов (медиана возраста составила 74 года) без сопутствующих хронических заболеваний и ССЗ, не входящих в группу высокого риска кровотечений, являлось изучение эффективности приема АСК в дозе 100 мг/сут. в отношении продолжительности жизни, развития деменции и потери физической мобильности. При сравнении результатов терапии АСК или плацебо статистически значимых различий по первичной комбинированной конеч-

ной точке (смерть от любых причин, деменция, потеря физической мобильности) между группами (ОР 1,01; 95% ДИ: 0,92-1,11, $p=0,79$) получено не было. По частоте ССЗ группы также статистически значимо не различались (ОР 0,95; 95% ДИ: 0,83-1,08), при этом частота больших кровотечений была значимо выше у пациентов, принимавших АСК (ОР 1,38; 95% ДИ: 1,18-1,62) [22].

С целью обобщения данных, касающихся применения АСК для первичной профилактики ССЗ, провели несколько метаанализов рандомизированных клинических исследований (РКИ). В частности, Gelbenegger G, et al. (2018) на основании анализа 33 РКИ с участием 164225 пациентов, включая завершённые на тот момент ARRIVE, ASCEND и ASPREE, продемонстрировали статистически значимое общее снижение риска MACE на 9% (RR 0,91; 95% ДИ: 0,86-0,95), ИМ на 14% (RR 0,86; 95% ДИ: 0,77-0,95), а также ишемического инсульта на 10% (RR 0,9; 95% ДИ: 0,82-0,99) на фоне приема АСК по сравнению с плацебо. Исследователи выделили три группы пациентов, у которых прием АСК в низких дозах для первичной профилактики приводит к наиболее выраженному снижению риска MACE — некурящие пациенты (RR 0,9; 95% ДИ: 0,82-0,99), пациенты мужского пола (RR 0,89; 95% ДИ: 0,83-0,95), а также пациенты, принимающие статины (RR 0,88; 95% ДИ: 0,8-0,96). Интерпретация выявленного повышения риска кровотечений на фоне приема АСК осложняется отсутствием четкого описания критериев тяжести. Кроме того, многие исследования были проведены несколько десятилетий назад, в связи с чем вероятны несоответствия современным стандартам оказания медицинской помощи при ССЗ и методам профилактики ЖКК [23].

Недавние метаанализы позволили выявить повышение пользы от профилактического назначения АСК у лиц <65 лет, пациентов с СД, а также у пациентов с избыточной массой тела (с индексом массы тела ≥ 25 кг/м²) [16, 17, 24]. В частности, Seidu S, et al. (2019) отметили, что прием АСК в низких дозах сопровождается снижением абсолютного риска MACE у пациентов с СД на 1,06% в течение периода наблюдения продолжительностью 5 лет, что соответствует числу больных, которых необходимо лечить (Number Needed to Treat, NNT), равному 95 (95% ДИ: 61-208). При этом в ходе анализа риска отдельных сердечно-сосудистых событий установили, что для ИМ NNT составляет 44 (95% ДИ: 28-189) в когорте пациентов, принимавших АСК в низких дозах <5 лет, для инсульта — 42 (95% ДИ 27-172) в случае приема АСК >5 лет [25].

Abdelaziz HK, et al. (2019) в метаанализе результатов 15 РКИ с участием 165502 пациентов продемонстрировали, что профилактический прием АСК в низких дозах сопровождался снижением риска

нефатального ИМ (RR 0,82; 95% ДИ: 0,72-0,94), ишемического инсульта (RR 0,87; 95% ДИ: 0,71-0,89) или транзиторной ишемической атаки (RR 0,79; 95% ДИ: 0,71-0,89). Прием АСК был сопряжен с повышением риска больших кровотечений (RR 1,5; 95% ДИ: 1,33-1,69), внутричерепных кровоизлияний (RR 1,32; 95% ДИ: 1,12-1,55) и ЖКК (RR 1,52; 95% ДИ: 1,34-1,73) при отсутствии статистически значимого повышения частоты фатальных кровотечений (RR 1,09; 95% ДИ: 0,79-1,55) по сравнению с результатами в контрольной когорте пациентов, не получавших АСК. Авторы рассчитали NNT и число больных, которым вмешательство способно навредить (Number Needed to Harm, NNH) для основных конечных точек и пришли к выводу о достаточно сбалансированном соотношении "польза-риск" по результатам сопоставления данных показателей в общей популяции пациентов, принявших участие в исследованиях [26].

Терапевтический потенциал АСК как средства первичной профилактики ССЗ подтвердили также при ее использовании в составе фиксированных комбинаций (полипилл) с другими сердечно-сосудистыми препаратами. По результатам метаанализа трех РКИ: TIPS-3 (The International Polycap Study-3), HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) и PolyIran (Fixed-dose Combination Therapy (PolyPill) in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Middle-aged and Elderly Iranians), авторы сделали вывод, что добавление АСК в состав фиксированной комбинации, содержащей минимум два антигипертензивных препарата и статин, у пациентов без сопутствующих ССЗ (10-летний риск 17,7%) приводит к снижению риска комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, проведение реваскуляризации) на 47% по сравнению с когортой пациентов, получавших плацебо (RR 0,53; 95% ДИ: 0,41-0,67). При этом снижение риска по отдельным компонентам комбинированной конечной точки было еще более выраженным, составляя для ИМ 53% (RR 0,47; 95% ДИ: 0,32-0,69) и для инсульта 51% (RR 0,49; 95% ДИ: 0,32-0,73). Следует отметить, что применение полипила без АСК в составе также приводило к снижению риска как комбинированной конечной точки (RR 0,68; 95% ДИ: 0,57-0,81), так и отдельных компонентов — ИМ (RR 0,59; 95% ДИ: 0,39-0,88), инсульта (RR 0,62; 95% ДИ: 0,44-0,86), но в меньшей степени [27].

Экстраполяция полученных в исследованиях ASCEND, ARRIVE, ASPREE результатов на реальную клиническую практику требует осторожности по нескольким причинам. Несмотря на то, что целью исследования ARRIVE являлась оценка эффективности АСК в отношении первичной профилактики у пациентов умеренного риска ССЗ, наблюдаемая в исследовании частота MACE, составившая ~4%,

была в 2,5 раза меньше ожидаемой (>10%). Из этого следует, что в исследовании не участвовали пациенты высокого ССР, которые могли получить наибольшую пользу от профилактического приема АСК. Таким образом, выявленное в этом исследовании неблагоприятное соотношение пользы и риска применения АСК не должно быть экстраполировано на когорты пациентов с более высоким риском [20, 21].

Отмечаемая приверженность лечению составляла в исследованиях ARRIVE и ASPREE не >60%. Поскольку период циркуляции тромбоцита в крови составляет ~8 дней, остановка приема препарата на срок >1 нед. приводит к увеличению риска тромбозов, сопоставимому с группой плацебо, что согласуется с результатами крупного когортного исследования, в котором продемонстрировали увеличение частоты сердечно-сосудистых событий на 28% в случае отмены АСК у пациентов, принимавших его в целях первичной профилактики [28]. Низкая приверженность могла быть одним из факторов отсутствия выраженного положительного эффекта первичной профилактики ССЗ у пациентов в исследованиях ARRIVE и ASPREE, а также метаанализах на их основе. Важно отметить, что вышеупомянутые исследования 2018г были проведены с использованием кишечнорастворимых форм, что также могло послужить одним из факторов, негативно влиявших на соотношение "польза-риск" [29].

ЕОК и Европейская ассоциация по изучению диабета рекомендуют назначение АСК в низких дозах (75-100 мг/сут.) для первичной профилактики в первую очередь у пациентов с СД и высоким либо очень высоким риском ССЗ. При назначении низких доз АСК эксперты считают необходимым рассмотреть назначение ИПП для предотвращения риска ЖКК [30].

В рекомендациях ЕОК 2021г также подчеркивается возможность применения низких доз АСК в качестве средства первичной профилактики при отсутствии явных противопоказаний у пациентов с СД с высоким или очень высоким риском ССЗ. У внешне здоровых людей <70 лет с высоким и очень высоким ССР целесообразность широкого применения АСК не ясна, и до появления новых данных обоснованность приема АСК должна рассматриваться в индивидуальном порядке с учетом ишемического риска и риска геморрагических осложнений у конкретного пациента [4, 31-33].

Американский кардиологический колледж и Американская ассоциация сердца (ACC/AHA — American College of Cardiology/American Heart Association) предлагают рассматривать использование АСК у пациентов 40-70 лет с высоким 10-летним риском атеросклеротических ССЗ, не имеющих повышенного риска кровотечений [34].

Согласно обновленным рекомендациям панели экспертов United States Preventive Services Task Force

2022 польза от применения АСК для первичной профилактики ССЗ у пациентов в возрасте 40-59 лет, не входящих в группу повышенного риска кровотечений и имеющих 10-летний риск ССЗ $>10\%$, может превышать потенциальные риски. Решение о начале профилактической антиагрегантной терапии должно приниматься на индивидуальной основе, при этом оптимальный баланс пользы и риска ожидается у пациентов, осознанно желающих начать прием низких доз АСК. В группе пациентов >60 лет прием АСК для первичной профилактики не рекомендован. Для уточнения сформулированных рекомендаций авторы отмечают необходимость проведения исследований, направленных на повышение точности прогноза риска ССЗ у пациентов разных социально-экономических групп, выяснение изменений приверженности терапии после информирования пациентов о пользе и рисках терапии, а также уточнение влияния АСК в низких дозах (75-100 мг, с практическими рекомендациями использовать дозу 81 мг как общепринятую в США) на конечные точки в долгосрочной перспективе 5-10 лет [35].

Обоснованность использования АСК для первичной профилактики также отражена в консенсусных экспертных рекомендациях по профилактике ССЗ китайского общества кардиологов, согласно которому назначение АСК целесообразно у взрослых пациентов в возрасте 40-69 лет с высоким ожидаемым риском ССЗ ($>10\%$ в течение 10 лет), низким риском кровотечений, а также четким намерением принимать низкие дозы для долгосрочной профилактики. Наиболее выраженными ФР авторы называют артериальную гипертензию, СД, дислипидемию, ожирение, кальцификацию коронарных артерий (≥ 100 баллов) или необструктивный стеноз коронарных артерий [36]. В рекомендациях подчеркивают, что детальная оценка индивидуальных ФР делает возможным выявление групп пациентов, в которых применение АСК в низких дозах (75-100 мг/день) с целью первичной профилактики наиболее целесообразно с точки зрения соотношения "польза-риск".

Согласно экспертному мнению, назначение АСК не рекомендовано пациентам >70 лет и <40 лет, а также пациентам с высоким риском кровотечений, принимающим антиагреганты и антикоагулянты, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства/препараты (НПВС), имеющим в анамнезе ЖКК, пептические язвы, тромбоцитопению, коагулопатию, тяжелые заболевания печени и почек, неконтролируемую артериальную гипертензию [36].

В недавно опубликованном национальном руководстве по профилактике неинфекционных заболеваний в Российской Федерации 2022г также рассматривается вопрос о целесообразности применения низких доз АСК в первичной профилактике. Эксперты подчеркивают, что у пациентов

<70 лет с высоким и очень высоким риском ССЗ, а также у пациентов с СД целесообразность широкого применения АСК должна рассматриваться в индивидуальном порядке [7].

Очевидно, что разработка более совершенных инструментов комплексной оценки факторов индивидуального риска представляется обязательным элементом стратегии снижения заболеваемости и смертности от ССЗ [37, 38]. Шкалы помогают в оценке риска, но должны трактоваться с учетом клинических знаний и опыта, а также факторов, которые могут повлиять на уровень риска (модификаторы риска). Модификаторами суммарного ССР служат наличие атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях, коронарный кальциевый индекс (ККИ), высокий уровень липопротеина (а) (Лп(а)) и психосоциальные факторы. На сегодняшний день имеются данные об эффективности АСК в зависимости от уровня того или иного модификатора.

Одним из важных клинических ориентиров для принятия решения о профилактическом назначении АСК являются данные инструментальных методов исследования, к которым относятся ультразвуковые методы диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий, сопоставимые по информативности с определением ККИ в контексте оценки риска ССЗ. В частности, эксперты ЕОК считают целесообразным назначение АСК у пациентов с низким риском кровотечений в случае наличия бессимптомного стеноза сонных артерий (перекрытие просвета сосуда $>50\%$), а также стеноза коронарных артерий, выявленного с помощью инструментальных методов визуализации [39, 40]. Недавно опубликованные отечественные рекомендации по профилактике хронических неинфекционных заболеваний также подтверждают необходимость применения АСК у пациентов с бессимптомным течением атеросклероза сонных артерий со стенозированием просвета $>50\%$ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C), а также аорты, почечных артерий и артерий верхних конечностей [7].

Другим перспективным показателем, позволяющим проводить более точную стратификацию риска, является оценка ККИ — это быстрый вариант бесконтрастной компьютерной томографии сердца, использующийся для выявления кальцификации коронарных артерий. ККИ представляет собой более сильный модификатор по сравнению с атеросклеротическими бляшками периферических артерий. Прогностическое значение данного показателя оценивалось в наблюдательном когортном исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), включавшем пациентов без сопутствующих ССЗ из 4 этнических групп ($n=6814$, возраст 45-84 года), которых распределили на 3 страты в зависимости от риска ССЗ, рассчитанного с использованием Pooled Cohort Equations: $<5\%$, 5-20% и $>20\%$. Кроме того,

у пациентов определяли ККИ, на основании которого выделили 4 группы пациентов с ККИ =0, ККИ =1-99, ККИ ≥ 100 и ККИ ≥ 400 [41]. В качестве комбинированной конечной точки использовали ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин. Для оценки соотношения "польза-риск" применения АСК провели анализ 3540 пациентов в возрасте <70 лет, включенных в исследования MESA, не принимавших ранее АСК и не входящих в группу повышенного риска развития кровотечений. Из этих пациентов 5% имели высокий 10-летний риск ССЗ, при котором, согласно рекомендациям АСС/АНА (2019), показано профилактическое назначение АСК [42]. На основании расчета параметров NNT и NNH авторы установили, что у пациентов с ККИ ≥ 100 и ККИ ≥ 400 назначение АСК может принести больше пользы, чем вреда (NNT>NNH).

В то же время соотношение "польза-риск" у пациентов с ККИ =0 является неудовлетворительным, в связи с чем применение АСК у данной группы пациентов не рекомендовано. По результатам исследования отметили высокую диагностическую ценность ККИ как предиктора развития ишемической болезни сердца, а также возможность его использования для идентификации пациентов, у которых профилактическое назначение низких доз АСК является наиболее оправданным [42].

Schenone AL, et al. (2020) указывают, что решение о назначении АСК с целью первичной профилактики пациентам с умеренным 10-летним риском ССЗ (7,5-20%) может быть рекомендовано в случае повышенного (>100) ККИ либо при повышении концентрации Лп(а) [43]. Высокая концентрация Лп(а) в плазме ассоциируется с повышенным риском ССЗ атеросклеротического генеза. Лица с чрезмерно повышенным уровнем Лп(а) >180 мг/дл (>430 ммоль/л) подвержены повышенному риску развития атеросклеротических ССЗ в течение жизни, аналогично пациентам с семейной гиперхолестеринемией.

На возможность использования Лп(а) в качестве информативного лабораторного биомаркера при оценке риска ССЗ указывают результаты исследования Chasman DI, et al. (2009), демонстрирующие взаимосвязь повышенного уровня Лп(а) в крови у женщин с почти двукратным возрастанием риска ССЗ, который может быть существенно снижен профилактическим назначением АСК в низких дозах [44]. Повышенный уровень Лп(а) указывает на более высокий риск у лиц с наличием нескольких ФР и свидетельствует о необходимости более интенсивных вмешательств, направленных на их коррекцию². В связи с этим в национальном руко-

водстве по профилактике неинфекционных заболеваний содержатся рекомендации по однократному определению Лп(а) у пациентов умеренного или высокого риска ССЗ, а также у пациентов с семейным анамнезом раннего развития ССЗ [7].

Кроме того, Schenone AL, et al. (2020) подчеркивают, что у пациентов из группы высокого 10-летнего риска ССЗ (>20%) в возрасте 40-70 лет и низким риском кровотечений решение о начале приема низких доз АСК должно приниматься с учетом предпочтений пациента и предполагаемой приверженности к терапии, для выяснения которых лечащий врач должен доступным для пациента способом донести информацию о риске более тяжелых долгосрочных последствий МАСЕ по сравнению с риском внечерепных кровотечений, а также важности непрерывного профилактического приема АСК в течение ≥ 10 лет [43].

Также эксперты подробно обсудили подходы к увеличению соотношения "польза-риск" при профилактическом использовании АСК. Повышение частоты кровотечений, отмеченное в ключевых исследованиях, как правило, возникало на фоне отсутствия эффективных мер гастропротекции, среди которых важное место занимает назначение ИПП [45]. В частности, в исследовании ASCEND ИПП принимали не >25% пациентов [46], в то время как более широкое их применение способно существенно увеличить пользу АСК в первичной профилактике у пациентов с повышенным атеросклеротическим риском [4]. В частности, в метаанализе эффективности применения гастропротекторов с целью профилактики и лечения язвенной болезни, включившем суммарно 849 клинических исследований, авторы выявили снижение риска кровотечений верхних отделов ЖКТ на 79% у пациентов, принимавших АСК или другие НПВС в комбинации с ИПП [45]. Эти результаты согласуются с ранее проведенным метаанализом Mo C, et al. (2015), который показал высокую эффективность использования ИПП (омепразола, эзомепразола и др.) в стандартных дозах в отношении профилактики язвенных поражений (отношение шансов (ОШ) =0,16; 95% ДИ: 0,12-0,23) и кровотечений ЖКТ (ОШ =0,27; 95% ДИ: 0,16-0,43) у пациентов, длительно принимающих низкие дозы АСК, без увеличения риска возникновения МАСЕ [47]. García Rodríguez LA, et al. (2020) по результатам крупного наблюдательного исследования, включавшего 199049 пациентов, которым назначали АСК в дозе 75-300 мг/сут., отметили значимость как можно более раннего назначения ИПП на фоне начала приема АСК с целью достижения максимального протективного эффекта. Авторы также установили, что использование ИПП приводит к снижению риска АСК-индуцированных ЖКК [48].

² Scheel P, Meyer J, Blumenthal RS, et al. Lipoprotein(a) in Clinical Practice. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/07/02/08/05/lipoproteina-in-clinical-practice>. (Jul 02, 2019).

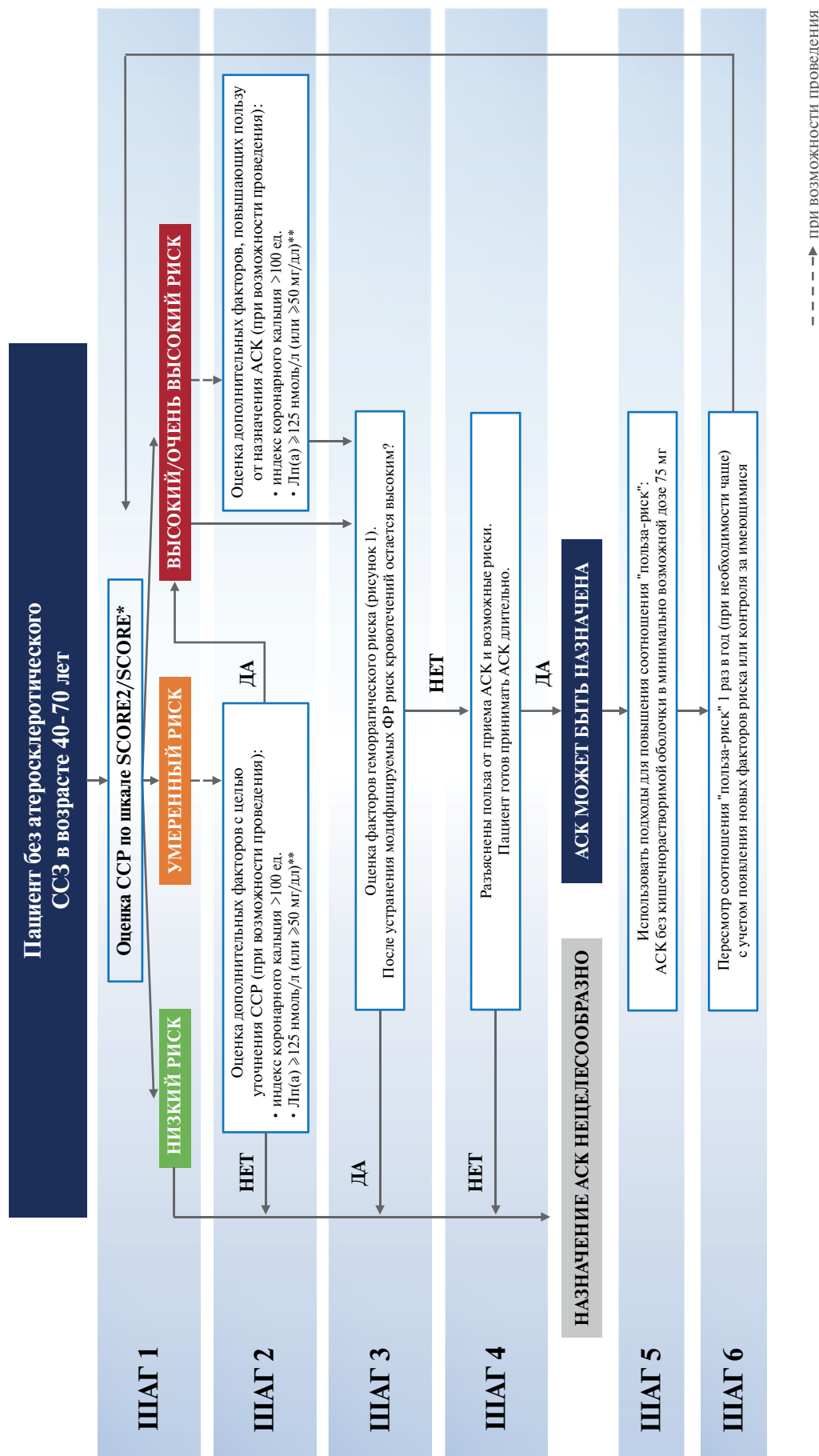


Рис. 1 Алгоритм назначения АСК пациентам высокого и очень высокого ССР без клинической манифестации атеросклеротических ССЗ. Примечание: * — при наличии возможности — использовать шкалу SCORE2, также допустимо применение шкалы SCORE; ** — доказательная база с точки зрения реклассификации ССР и применения АСК ограничена. АСК — ацетилсалициловая кислота, Лп(а) — липопротеин (а), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — факторы риска, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Еще одним важным аспектом недавно проведенных исследований АСК для профилактики ССЗ является применение исключительно кишечнорастворимых лекарственных форм, для которых характерна более низкая степень абсорбции из среды тонкого кишечника с высоким значением pH, что могло оказывать влияние на выраженность ингибирования тромбоцитов, в особенности у пациентов с избыточной массой тела и пациентов с СД [49, 50]. Высокая степень проникновения АСК через эпителий ЖКТ в кислой среде указывает на целесообразность использования лекарственных форм АСК, лишенных кишечнорастворимой оболочки, для достижения оптимального уровня абсорбции в ЖКТ и стабильного ингибирования синтеза тромбоксанов А₂ и В₂. Снижение полноты и скорости всасывания АСК в кишечнике, а также действие кишечных ферментов, участвующих в биотрансформации АСК, приводят к повышению вариабельности фармакодинамического эффекта и, соответственно, менее предсказуемой клинической эффективности [49]. Использование таблетированных форм АСК, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, в ранних исследованиях профилактического назначения АСК может являться одной из причин различий зафиксированной эффективности и безопасности по сравнению с исследованиями, проведенными недавно [37]. В связи с этим эксперты ЕОК рекомендуют отдавать предпочтение простым формам АСК с немедленным высвобождением при назначении монотерапии пациентам с индексом массы тела $>35 \text{ кг/м}^2$ или весом $>120 \text{ кг}$, учитывая доказанное отсутствие преимущества кишечнорастворимых форм АСК перед таблетированными формами АСК, не покрытыми кишечнорастворимой оболочкой, с точки зрения безопасности в отношении ЖКТ [51-53]. С учетом фармакокинетических и фармакодинамических характеристик АСК, клинически значимый уровень снижения агрегации тромбоцитов может быть достигнут на фоне приема препарата в дозе, не превышающей 75 мг [54], что согласуется с результатами отдельных исследований и крупных метаанализов, подтверждающих наличие четкой зависимости между принимаемой дозой АСК и частотой кровотечений [55, 56]. В метаанализе Serebruany VL, et al. (2004) обобщили данные о частоте кровотечений у пациентов в зависимости от дозы АСК. Авторы установили, что на фоне ежедневного приема АСК в дозе $<100 \text{ мг/сут.}$ общая частота кровотечений, малых кровотечений, а также ЖКК были существенно ниже, чем у пациентов, принимавших более высокие дозы АСК от 100 до 325 мг/сут. [56].

Таким образом, возможные стратегии увеличения соотношения "польза-риск" для препаратов АСК включают применение ИПП, отказ от лекар-

ственных форм с кишечнорастворимой оболочкой в пользу препаратов без модификации высвобождения, а также применение препаратов АСК в минимально возможной дозе — 75 мг.

В своем заключительном слове председатели Совета экспертов подчеркнули актуальность рассмотренных вопросов и плодотворный характер обсуждения.

Таким образом, мультидисциплинарной командой экспертов после обсуждения и подведения итогов были предложен практико-ориентированный алгоритм по назначению АСК в рамках первичной профилактики тромботических осложнений у определенных категорий пациентов высокого и очень высокого ССР в соответствии с оценкой соотношения "польза-риск". Ожидается, что по мере накопления клинических данных и доказательной базы рекомендации приобретут больший уровень достоверности.

По итогам заседания эксперты пришли к следующим выводам:

Использование персонализированных подходов к назначению АСК с целью первичной профилактики, основанных на доступных методах стратификации риска ССЗ в отдельных когортах пациентов, является перспективной стратегией снижения заболеваемости и смертности от ССЗ. Совокупность имеющихся доказательств клинической эффективности и безопасности АСК позволяет сделать вывод о допустимости его применения для первичной профилактики тромботических осложнений у пациентов на основании индивидуальной комплексной оценки соотношения "польза-риск".

В связи с этим чрезвычайно актуальным как для лечащего врача, так и для пациента является внедрение четкого практико-ориентированного алгоритма назначения АСК таким пациентам с целью профилактики атеросклеротических ССЗ (рисунок 1), который должен включать следующие ключевые положения:

1 шаг. Оценить наличие высокого/очень высокого риска атеросклеротического ССЗ по шкале SCORE2/SCORE у пациентов в возрасте 40-70 лет³. Низкие дозы АСК могут быть наиболее оправданными среди лиц с высоким риском атеросклеротических ССЗ, у которых не удастся достичь оптимального контроля ФР.

2 шаг. Целесообразно учесть модификаторы ССР. Пациент умеренного ССР по шкале SCORE2/SCORE с повышенным индексом коронарного

³ У ряда пациентов высокий и очень высокий ССР может определяться в возрасте младше 40 лет; при наличии возможности — использовать шкалу SCORE2; также допустимо применение шкалы SCORE.

1. Оценка общего геморрагического риска

Под высоким риском кровотечения понимают наличие у больного внутричерепного кровоизлияния, ишемического инсульта или другой внутричерепной патологии в анамнезе, недавнего кровотечения из ЖКТ или анемии вследствие потери крови из ЖКТ, другой патологии ЖКТ, ассоциирующейся с повышенным риском кровотечения, печеночной недостаточности, геморрагического диатеза, синдрома "хрупкости", ХБП, требующей диализа или $\text{pСКФ} < 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.

2. Оценка риска ЖКК

СОСТОЯНИЕ	БАЛЛЫ
анамнез по желудочно-кишечным язвам/ЖКК	2
терапия антикоагулянтами	2
хронический прием НПВС/кортикостероидов	2
возраст ≥ 65 лет	1
диспепсия	1
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1
инфицирование <i>Helicobacter pylori</i>	1
хронический прием алкоголя	1

При сумме баллов ≥ 2 риск ЖКК высокий

Рис. 2 Оценка геморрагического риска у пациентов, принимающих АСК.

Примечание: ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства/препараты, pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

кальция (индекс Агатсона > 100 ед.) [7], уровнем $\text{Лп(а)} \geq 125 \text{ нмоль/л}$ (или $\geq 50 \text{ мг/дл}$) [57], в ряде случаев может быть отнесен к категории высокого ССР, при котором рассматривается назначение АСК. В случае исходно высокого и очень высокого ССР, оцененного по шкале SCORE2/SCORE, наличие этих уточняющих факторов будет свидетельствовать о еще большей пользе назначения АСК с целью первичной профилактики ССЗ.

3 шаг. Оценить наличие ФР кровотечений. Пациенты с высоким риском ЖКК имеют хотя бы один из следующих критериев — язвенная болезнь или ЖКК в анамнезе, хроническое использование НПВС или кортикостероидов, терапия антикоагулянтами или имеют в наличии ≥ 2 следующих критериев: возраст ≥ 65 лет, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter pylori*, хронический прием алкоголя [31–33]. Оценка геморрагического риска не исчерпывается этими критериями (рисунок 2). Также следует принять во внимание наличие у пациента внутричерепного кровоизлияния, ишемического инсульта или другой внутричерепной патологии в анамнезе, печеночной недостаточности, геморрагического диатеза, синдрома "хрупкости", хронической болезни почек, требующей диализа или с расчетной скоростью клубочковой фильтрации $< 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, а также совместный прием других антиагрегантов и селективных ингибиторов обратно-

го захвата серотонина [33, 35, 58, 59]. Необходимо снизить риск кровотечений путем модификации факторов повышенного геморрагического риска (эрадикация *Helicobacter pylori*, отмена сопутствующей терапии, повышающей риск кровотечений, включение в схему профилактики ИПП при наличии соответствующей патологии ЖКТ, коррекция тромбоцитопении и т.д.). При сохранении высокого геморрагического риска применение АСК не показано.

4 шаг. Обсудить с пациентом готовность и желание принимать АСК с профилактической целью длительно, доступно объяснить возможные риски и пользу от приема АСК.

5 шаг. Использовать подходы для повышения соотношения "польза-риск": применение АСК без кишечнорастворимой оболочки (не влияет на безопасность, но повышает эффективность терапии), использование АСК в минимально возможной дозе — 75 мг (не влияет на эффективность, но повышает безопасность терапии).

6 шаг. 1 раз в год (при необходимости чаще) пересматривать соотношения "польза-риск" с учетом появления новых ФР или контроля за имеющимися.

Отношения и деятельность. Экспертный совет проведен при поддержке АО "Нижфарм" (группа компаний STADA).

Литература/References

1. Russian Statistical Yearbook. 2021/Federal State Statistics Service (Rosstat). Moscow, 2021; p. 224 (In Russ.) Российский статистический ежегодник. 2021/Федеральная служба государственной статистики (Росстат). М., 2021; с. 224.
2. National guidelines for the All-Russian Scientific Society for Cardiovascular Prevention. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6S2):2-64. (In Russ.) Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6S2):2-64. EDN VZPAUN.
3. Oganov RG, Gerasimenko NF, Pogossova GV, et al. Prevention of cardiovascular disease: the development. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(3):5-7. (In Russ.) Оганов Р.Г., Герасименко Н.Ф., Погосова Г.В. и др. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(3):5-7. doi:10.15829/1728-8800-2011-3-5-7.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
5. Chulkov VS, Gavrilova ES, Chulkov VS, et al. Primary prevention of cardiovascular disease: focus on improving behavioral risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(3S):4278. (In Russ.) Чулков В.С., Гаврилова Е.С., Чулков В.С., Панкова Е.Д., Ленец Е.А., Каченко П.Е. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3S):4278 doi:10.15829/1560-4071-2021-4278.
6. Boytsov SA, Pogossova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
7. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
8. Murphy E, Curneen JMG, McEvoy JW. Aspirin in the modern era of cardiovascular disease prevention. Methodist DeBakey Cardiovascular J. 2021;17(4):36-47. doi:10.14797/mdcvj.293.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998;351(9118):1755-62. doi:10.1016/s0140-6736(98)04311-6.
10. Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial. Semin Thromb Hemost. 1997;23(5):473-8. doi:10.1055/s-2007-996124.
11. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. J Intern Med. 2007; 261(3):276-84. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01763.x.
12. Blankstein R, Chandrashekar Y. Extensive Coronary Artery Calcifications: No Longer Primary Prevention! J Am Coll Cardiol Img. 2020;13:183-5. doi:10.1016/j.jcmg.2019.12.007.
13. Aimo A, De Caterina R. Aspirin for primary cardiovascular prevention: why the wonder drug should not be precipitously dismissed. Pol Arch Intern Med. 2020;130(2):121-9. doi:10.20452/pamw.15215.
14. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/ AACVPR/ AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/ PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139:e1082-143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625.
15. Chulkov VS, Lenets EA, Chulkov VS, et al. Gender characteristics of the pathogenesis, prevention and treatment of metabolic syndrome. Arterial Hypertension. 2020;26(4):371-82. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-4-371-382.
16. Calderone D, Greco A, Ingala S, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary cardiovascular risk prevention in younger and older age: an updated systematic review and meta-analysis of 173,810 subjects from 21 randomized studies. Thromb Haemost. 2022;122(3):445-55. doi:10.1055/a-1667-7427.
17. Zhao B, Wu Q, Wang L, et al. Pros and cons of aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a secondary study of trial sequential analysis. Front Pharmacol. 2020;11:592116. doi:10.3389/fphar.2020.592116.
18. Masson G, Lobo M, Masson W, et al. Aspirin in primary prevention. Meta-analysis stratified by baseline cardiovascular risk. Arch Cardiol Mex. 2020;90(3):293-9. doi:10.24875/ACM.20000267.
19. Bowman L, Mafham M, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1529-39. doi:10.1056/NEJMoa1804988.
20. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, 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. The Lancet. 2018;392(10152):1036-46. doi:10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
21. Aimo A, De Caterina R. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: Advice for a decisional strategy based on risk stratification. Anatol J Cardiol. 2020;23(2):70-8. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.89916.
22. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. N Engl J Med. 2018;379(16):1519-28. doi:10.1056/NEJMoa1803955.
23. Gelbenegger G, Postula M, Pecan L, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. BMC Med. 2019;17(1):198. doi:10.1186/s12916-019-1428-0.
24. Ma H, Gu Q, Niu H, et al. Benefits and Risks Associated With Aspirin Use in Patients With Diabetes for the Primary Prevention of Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:741374. doi:10.3389/fendo.2021.741374.
25. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. Cardiovasc Diabetol. 2019;18(1):70. doi:10.1186/s12933-019-0875-4.
26. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. J Am Coll Cardiol. 2019;73(23):2915-29. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.501.
27. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of

- cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398(10306):1133-46. doi:10.1016/S0140-6736(21)01827-4.
28. Sundström J, Hedberg J, Thureson M, et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events: A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2017;136(13):1183-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028321.
29. Gitin A, Pfeffer MA, DeMets DL, Hennekens CH. Aspirin in Primary Prevention: Needs Individual Clinical Judgments. *Am J Med*. 2020;133(7):774-6. doi:10.1016/j.amjmed.2020.01.006.
30. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans 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. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
31. Collet JP, Thiele H, Barbato E, 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):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
32. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateischikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
33. Akchurin RS, Alekhan BG, Aronov DM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Акчурин Р.С., Алехан Б.Г., Аронов Д.М. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
34. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, 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. *Circulation*. 2019;140(11):e596-646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678. Correction: *Circulation*. 2020;141(16):e774.
35. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;327(16):1577-84. doi:10.1001/jama.2022.4983.
36. Li XY, Shi ZW, Zhao D, et al. 2019 Chinese expert consensus statement on aspirin application in primary prevention of cardiovascular disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(10):1221-3. doi:10.1097/CM9.0000000000000762.
37. De Caterina R, Aimo A, Ridker PM. Aspirin Therapy for Primary Prevention: The Case for Continuing Prescribing to Patients at High Cardiovascular Risk-A Review. *Thromb Haemost*. 2020 Feb;120(2):199-206. doi:10.1055/s-0039-3400294.
38. Jhaveri A, Sibley RA, Spatz ES, et al. Aspirin, Statins, and Primary Prevention: Opportunities for Shared Decision Making in the Face of Uncertainty. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(6):67. doi:10.1007/s11886-021-01499-y.
39. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
40. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, 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 extra-cranial 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. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
41. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, et al. Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation*. 2020;141(19):1541-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045010.
42. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(3):453-60. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000690.
43. Schenone AL, Lincoff AM. Aspirin for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular events. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(5):300-11. doi:10.3949/ccjm.87a.19045.
44. Chasman DI, Shiffman D, Zee RY, et al. Polymorphism in the apolipoprotein(a) gene, plasma lipoprotein(a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):371-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.019.
45. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):231-41. doi:10.1016/S2468-1253(18)30037-2.
46. Parish S, Mafham M, Offer A, et al. Effects of aspirin on dementia and cognitive function in diabetic patients: the ASCEND trial. *Eur Heart J*. 2022;43(21):2010-9. doi:10.1093/eurheartj/ehac179.
47. Mo C, Sun G, Lu ML, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5382-92. doi:10.3748/wjg.v21.i17.5382.
48. García Rodríguez LA, Lanás A, Soriano-Gabarró M, et al. Effect of Proton Pump Inhibitors on Risks of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding among Users of Low-Dose Aspirin: A Population-Based Observational Study. *J Clin Med*. 2020;9(4):928. doi:10.3390/jcm9040928.
49. Cox D, Maree AO, Dooley M, et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke*. 2006;37(8):2153-8. doi:10.1161/01.STR.0000231683.43347.ec.
50. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):603-12. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.050.
51. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018;39(19):1672f-86. doi:10.1093/eurheartj/ehy066.
52. de Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol*. 2001;1:1. doi:10.1186/1472-6904-1-1.
53. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996;348(9039):1413-6. doi:10.1016/S0140-6736(96)01254-8.
54. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*. 2007;297(18):2018-24. doi:10.1001/jama.297.18.2018.
55. Serebruany VL, Steinhilb SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036

- patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol.* 2005;95(10):1218-22. doi:10.1016/j.amjcard.2005.01.049.
56. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, et al. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol.* 2004;75(1):40-7. doi:10.1002/ajh.10451.
57. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2019;13:374-92. doi:10.1016/j.jacl.2019.04.010.
58. Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur J Intern Med.* 2021;85:1-13. doi:10.1016/j.ejim.2020.11.014.
59. Lazebnik LB, Golovanova EV, Alekseenko SA, et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(3):4-18. (In Russ.) Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;151(3):4-18.