

Ларина В. Н.<sup>1</sup>, Гайдина Т. А.<sup>1</sup>, Мкртычев Д. С.<sup>1</sup>, Кузнецова В. А.<sup>1</sup>, Снежко З. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА: НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ МНЕНИЙ

Хронические неинфекционные заболевания (заболевания сердечно-сосудистой системы, бронхолегочной системы, онкологические заболевания, сахарный диабет) – в настоящее время самая распространенная причина смерти в мире, среди которых ведущими являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Именно поэтому одна из ключевых задач врача состоит не только в лечении, но и в профилактике заболеваний. Ацетилсалициловая кислота (АСК) рассматривается как один из эффективных лекарственных препаратов для вторичной профилактики ССЗ, при этом ее применение в первичной профилактике до настоящего времени является предметом обсуждения. Результаты многих исследований по изучению АСК неоднозначны. Имеются данные, свидетельствующие, что применение АСК у пациентов с высоким 10-летним риском развития ССЗ в возрасте от 40 до 70 лет и низким риском возникновения кровотечений способно уменьшить частоту возникновения ССЗ. Кроме того, рассматривается назначение АСК пациентам с высоким и средним риском развития ССЗ.

*Ключевые слова* Хронические неинфекционные заболевания; профилактика; ацетилсалициловая кислота; риски

*Для цитирования* Larina V.N., Gaydina T.A., Mkrtychev D.S., Kuznetsova V.A., Snezhko Z.V. Primary Prevention of Chronic non-Communicable Diseases and Acetylsalicylic Acid: Ambiguity of Opinions. *Kardiologiya*. 2020;60(3):96–101. [Russian: Ларина В.Н., Гайдина Т.А., Мкртычев Д.С., Кузнецова В.А., Снежко З.В. Первичная профилактика хронических неинфекционных заболеваний и ацетилсалициловая кислота: неоднозначность мнений. *Кардиология*. 2020;60(3):96–101.]

*Автор для переписки* Ларина Вера Николаевна. E-mail: larinav@mail.ru

Демографическая ситуация в стране изменяется в сторону увеличения доли людей пожилого и старческого возраста, что приводит к закономерному росту распространенности хронических неинфекционных заболеваний, в число которых входят заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, сахарный диабет (СД) и онкологические заболевания [1].

Анализ данных по смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний выявил тенденцию к снижению абсолютного числа умерших от болезней системы кровообращения, в то время как смертность от злокачественных новообразований существенно не изменилась. Это обозначило сближение показателей смертности в этих группах, но лидирующую позицию продолжают сохранять сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и по абсолютному числу умерших, и по стандартизированному коэффициенту смертности. Предполагается, что схожая тенденция в скором времени затронет не только страны с высоким (Австрия, Финляндия, Нидерланды, Швейцария, Швеция и Великобритания), но и средним (Португалия, Румыния, Россия) доходом [2]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что число смертей от онкологических заболеваний больше, чем от ССЗ, особенно в группе женщин моложе 55 лет и группе мужчин моложе 35 лет, в то время как в возрастной группе старше 75 лет чаще причиной смерти служили ССЗ [3].

В настоящее время ССЗ являются одной из главных причин потери работоспособности, снижения качества жизни пациентов и смертности в Российской Федерации. По данным Росстата, ССЗ являются ведущей причиной смерти в Российской Федерации, хотя в период с 2005 по 2016 г. число умерших от болезней системы кровообращения сократилось с 56,4 до 47,8% от числа умерших от всех причин [4].

В исследовании EUROASPIRE III (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) было показано, что большинство пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) не корректируют факторы, связанные с образом жизни: 17% пациентов не отказались от курения, у 35% пациентов было отмечено ожирение, у 53% – центральное ожирение, у 56% пациентов – артериальная гипертензия (АГ) [5].

В исследовании, в котором была собрана информация о 27425 амбулаторных пациентах без ИБС, отмечается следующее распределение факторов риска (ФР): АГ у 66,2% пациентов, высокий индекс массы тела – у 23%, уровень холестерина (ХС) выше референсных значений – у 68%, повышение уровня глюкозы – у 13% [6]. Согласно данным исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» (ЭССЕ-РФ 2), охватившего Краснодарский край, Омскую и Рязанскую области и Республику Карелию, распространенность АГ составила 44,2% (49,1% у мужчин,

39,9% у женщин), при этом эффективность терапии отметили всего 49,7% (процент достижения целевых значений артериального давления – АД среди женщин был выше, чем среди мужчин – 53,7 и 42,9% соответственно) [7].

Существует множество ФР, используя которые, возможно прогнозировать у разных пациентов вероятность возникновения ССЗ. Эти ФР делят на немодифицируемые и модифицируемые, или поддающиеся коррекции. К немодифицируемым ФР относят такие, как пол, возраст и отягощенный наследственный анамнез. Среди модифицируемых ФР особое значение имеют АГ, высокий уровень общего ХС, ХС липопротеинов низкой плотности, низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности, нарушение толерантности к глюкозе или СД, ожирение, гиподинамия, а также курение и злоупотребление алкоголем.

Для оценки риска возникновения ССЗ существует множество шкал, наиболее распространенная среди которых – шкала SCORE, позволяющая прогнозировать суммарный риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет у лиц старше 40 лет с учетом наиболее значимых ФР.

Как правило, пациентам с повышенным риском развития ССЗ рекомендованы ряд препаратов, направленных на коррекцию модифицируемых ФР: снижение АД и уровня общего ХС; коррекция образа жизни: отказ от курения и здоровое питание. В связи с этим большое значение приобретает профилактическая направленность, цель которой – предотвращение развития и прогрессирования заболевания и его осложнений [8]. Первичная профилактика представляет собой комплекс мероприятий, направленных на предупреждение развития заболевания, и проводится у здоровых людей, в то время как вторичная профилактика – у людей с низким и средним риском развития ССЗ, и направлена на раннее выявление заболевания и предупреждение его прогрессирования. Третичная профилактика преследует цель улучшения качества жизни у пациентов с имеющимся заболеванием и множественными ФР.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – один из наиболее часто назначаемых препаратов при ССЗ и цереброваскулярных заболеваниях как для вторичной, так и для первичной профилактики (последние исследования показали, что АСК эффективна и для профилактики венозной тромбоемболии – ВТЭ) [8].

В основе действия АСК лежит инактивация циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2, которые влияют на активацию тромбоцитов и действие простаноидов. ЦОГ-1 постоянно экспрессируется нормальными тканями в эндотелии и нерегулярно – гладкомышечными клетками сосудов, ЦОГ-2 – провоспалительными медиаторами. ЦОГ-1 участвует в превращении арахидоновой кислоты в простагландины, а затем – в тромбоксан А<sub>2</sub> (который в основном локализуется на тромбоцитах) [9].

Тромбоксан А<sub>2</sub> является вазоконстриктором, пролиферативным фактором для гладкомышечных клеток в сосудистой стенке и выполняет функцию агрегации тромбоцитов. Ингибирование ЦОГ-1 представляет собой необратимый процесс и сохраняется в течение всей жизни тромбоцита (низкие дозы АСК могут ингибировать ЦОГ-1 на протяжении длительного времени, даже при быстрой инактивации в организме). Кроме того, АСК действует через механизм ацетилирования, приводя к инактивации тромбоцитов путем ингибирования гликопротеина Р-селектина, предотвращению образования тромбина и увеличению скорости фибринолиза. Ингибируя активность фермента ЦОГ-1, АСК приводит к истончению защитной слизеподобной оболочки желудочно-кишечного тракта, что ведет к возникновению эрозий, язв и кровотечений. Способность АСК препятствовать агрегации тромбоцитов также приводит к возникновению как малых, так и больших кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния и геморрагические инсульты [9, 10].

В настоящее время особый интерес научного медицинского сообщества вызывает возможность участия микроРНК в качестве медиатора эффектов АСК. МикроРНК представляют собой маленькие (около 22 нуклеотидов) некодируемые молекулы РНК, которые служат посттранскрипционными регуляторами экспрессии генов. Так, микроРНК регулируют экспрессию многих генов, поэтому нарушения в слаженной биологической системе могут приводить к нарушению функционирования многих органов и систем (возможно, именно поэтому АСК эффективна для профилактики некоторых онкологических заболеваний, например, колоректального рака), включая сердечно-сосудистую (гипертрофия миокарда левого желудочка, ИБС и др.) [9, 11].

Именно поэтому микроРНК предлагали использовать в качестве биомаркеров острого инфаркта миокарда (ИМ), однако наличие их в тканях сердца на всех стадиях развития ИМ могло затруднять диагностику. Следует отметить, что одни и те же микроРНК содержатся как в нормально функционирующем сердце, так и при гипертрофии миокарда (в данном случае это адаптационно-приспособительная реакция организма, которая помогает сердечной мышце в дальнейшем продолжать нормально функционировать) [11]. Кроме того, микроРНК рассматривают как возможный маркер резистентности к АСК, и в некоторых исследованиях прием низких доз АСК ассоциировался с наличием резистентности в зависимости от пола (у мужчин был более высокий риск возникновения ВТЭ, чем у женщин), возраста (риск увеличивался с возрастом). Резистентность к АСК в целом рассматривается как неспособность АСК снижать продукцию тромбоксана А<sub>2</sub> тромбоцитами, а также может

быть связана с несоблюдением пациентом режима или дозировки принимаемого препарата, избыточным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), генетическими особенностями, быстрым обновлением тромбоцитарной массы и другими причинами, влияющими на активацию тромбоксана А<sub>2</sub> [8].

Использование АСК у пациентов с повышенным риском развития ССЗ в качестве первичной профилактики представляет предмет дискуссий, поскольку данный препарат увеличивает риск кровотечения, особенно если у пациента имеются иные ФР, способные привести к кровотечению [12, 13]. К таким ФР относят наличие в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) или язвенной болезни, кровотечения из других источников, возраст старше 70 лет, тромбоцитопению, коагулопатию, хроническую болезнь почек, использование иных препаратов, способных привести к кровотечению, таких как антикоагулянты, НПВП.

Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation – EACPR) не рекомендует использование АСК у пациентов без ССЗ или цереброваскулярных заболеваний из-за высокого риска развития геморрагических осложнений [14].

Кроме геморрагических осложнений, при применении АСК возможно развитие лекарственной гиперчувствительности, кожным проявлением которой служит псевдоаллергическая крапивница – неспецифическая реакция, клинически идентичная истинной аллергической крапивнице. В отличие от истинной аллергической реакции, при псевдоаллергической крапивнице отсутствуют антитела и иммунные Т-лимфоциты. Такая реакция может возникнуть даже при первом введении АСК в организм в результате ингибирования ЦОГ-1, что приводит к накоплению продуктов синтеза липооксигеназы, в основном лейкотриена D<sub>4</sub>, который повышает проницаемость сосудистой стенки [15]. Распространенность псевдоаллергической крапивницы, вызванной приемом АСК, колеблется от 0,07 до 0,2% [16].

У пациентов, страдающих истинной хронической идиопатической крапивницей, после применения АСК риск обострения крапивницы, по данным разных исследований, составляет от 2–4,1% [15] до 20–30% [16]. Такой широкий диапазон статистических данных свидетельствует о недостаточном изучении проблемы. Доказано, что пациенты с хронической идиопатической крапивницей более подвержены риску развития язвенной болезни, который дополнительно увеличивается при назначении АСК [17]. В связи с изложенным назначение АСК для профилактики ССЗ пациентам, страдающим истинной хронической идиопатической крапивницей, возможно только при тщательном сопоставлении рисков и поль-

зы. Ассоциации между длительным применением АСК и развитием злокачественных образований кожи противоречивы [18, 19]. Данная тема нуждается в системном анализе, обширных исследованиях, включая слепые рандомизированные.

Результаты последнего пересмотра рекомендаций по первичной профилактике ССЗ с применением АСК были основаны на трех крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly), ASCEND (ASian Collaboration for Excellence in Non-Communicable Disease), которые выявили отсутствие пользы от применения АСК, поскольку риск кровотечений был выше, чем профилактическая эффективность препарата.

В исследовании ASCEND плацебо или АСК в дозе 100 мг назначались пациентам с диагнозом СД без сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что привело не только к снижению риска серьезных ССО у пациентов, но и к увеличению частоты развития клинически значимых кровотечений [12].

СД 2-го типа значительно повышает риск развития ССЗ, что может быть связано с повышенной активностью тромбоцитов. И если применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии (ДАТ) при остром коронарном синдроме и СД было оправдано как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе, то первичная профилактика ССЗ у пациентов с СД остается спорной темой [20]. Например, неоднозначные результаты были получены в исследовании THEMIS (The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in diabEtes Mellitus patients Intervention Study), целью которого была оценка преимущества и риска сочетанного применения тикагрелора (лучший прогноз был при использовании дозы 60 мг) и низких доз АСК у пациентов в возрасте старше 50 лет с установленной стабильной стенокардией без предшествующих ССО. Для сравнения пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от принимаемых препаратов: тикагрелор/АСК и АСК/плацебо (АСК в дозе 75–150 мг). В результате такие ССО, как ИМ и инсульт в группе пациентов, принимающих тикагрелор и АСК, отмечались значительно реже (2,8 и 1,6% соответственно), чем в группе АСК и плацебо (3,4 и 2% соответственно). Несмотря на статистически значимые результаты по снижению риска развития ССО, в группе пациентов, принимающих тикагрелор и АСК, значительно увеличивалась частота кровотечений, вследствие которых пациенты прекращали принимать препарат, по сравнению с контрольной группой (6,9 и 0,8% соответственно) [21]. Именно поэтому в новых рекомендациях от 2019 г. по СД, предиабету и ССЗ Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению СД предусмотрено назначение АСК в качестве



первичной профилактики пациентам с СД только в случае высокого и очень высокого риска и в отсутствие противопоказаний (класс рекомендаций Ib, уровень доказательности A). При этом пациентам с высоким риском ЖКК рекомендовано одновременно принимать ингибиторы протонного насоса (класс рекомендаций Ia, уровень доказательности A). У пациентов со средним риском и СД прием АСК не рекомендован (класс рекомендаций III, уровень доказательности B) [22].

Открытое рандомизированное исследование JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes) с участием 2539 пациентов с СД 2-го типа и без ССЗ показало, что низкие дозы АСК не влияют на риск возникновения ССЗ, но увеличивают вероятность ЖКК, что ограничивает его применение для первичной профилактики [23].

Польза применения АСК у пациентов с низким риском развития ССЗ (10-летний риск развития ИБС менее 10%) оценивалась в исследовании ARRIVE. В результате было выявлено, что разница между группой пациентов, принимавших АСК, и группой пациентов, принимавших плацебо, оказалась незначительной. ЖКК встречались в группе пациентов, принимавших АСК, значительно чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо ( $p=0,0007$ ), но по развитию ССО в виде ИМ и инсульта различия между группами не наблюдались ( $p=0,84$  и  $p=0,51$  соответственно) [24].

В исследовании ASPREE, в котором приняли участие лица в возрасте 70 лет и старше, было показано, что количество возникших за период наблюдения ССО в группе плацебо и АСК было сопоставимо, однако частота кровотечений была больше в группе АСК ( $p<0,001$ ) [25].

Следует отметить, что абсолютный риск возникновения ССЗ превосходит риск возникновения кровотечений, и хотя разница между дозой, дающей профилактический эффект, и дозой, способной вызвать у пациента кровотечения, небольшая, количество препарата, необходимое для профилактики ССЗ, остается ниже количества, способного нанести пациенту вред. Многие специалисты придерживаются мнения, что риск негативных явлений у пациентов слишком велик по сравнению с пользой, которую способна принести АСК, в связи с чем следует сосредоточить внимание на других модифицируемых ФР, влияние на которые способно значительно снизить риск развития ССЗ.

Некоторые исследователи, изучая баланс между пользой и вредом от применения АСК, отмечали, что польза от применения АСК в дозе более 100 мг сомнительна, поскольку профилактический эффект низких доз АСК эквивалентен таковому от высоких доз, но при этом риск возникновения кровотечений при применении высоких доз значительно выше [26].

Различные наблюдения, посвященные применению АСК, акцентируют внимание на персонализации профилактики ССЗ у пациента посредством подбора доз с учетом различных специфичных факторов, присущих пациенту (в частности, масса тела), но при этом стоит учитывать, что нет данных, доказывающих большую эффективность низких доз АСК у пациентов с низкой массой тела по сравнению с применением АСК у пациентов с более высокой массой тела в той же дозе (согласно результатам исследования ASCEND) [12, 27].

Изучая взаимосвязь различных факторов, влияющих на способность АСК снижать риск развития ССЗ, P. Rothwell и соавт. [28] продемонстрировали прямое влияние на эффективность АСК таких факторов, как масса тела пациента и доза препарата. При использовании АСК в дозе 75–100 мг у пациентов с массой тела 50–69 кг наблюдалась способность данного препарата уменьшать риск развития ССЗ. При массе тела пациента 70 кг и более не только снижалась эффективность АСК, но и увеличивалось количество фатальных осложнений при впервые возникшем ССЗ. Более высокие дозы АСК (325 мг) у пациентов данной группы, напротив, способствовали снижению риска развития ССЗ, при этом значительной пользы от приема препарата не отмечалось. У лиц с массой тела менее 50 кг при применении АСК в дозе 75–100 мг авторы отмечают повышение общей смертности. Исследование P. Rothwell и соавт. продемонстрировало прямую связь между риском возникновения кровотечения, применяемой дозой АСК и массой тела пациента.

Таким образом, использование АСК в первичной профилактике ССЗ у пациентов старше 70 лет сопряжено с высоким риском возникновения кровотечений (класс рекомендаций III, уровень доказательности B) [13]. При этом польза применения АСК у пациентов моложе 40 лет не доказана, что не позволяет сделать выводы относительно соотношения риска и пользы от приема АСК у пациентов данного возраста (класс рекомендаций III, уровень доказательности C) [29]. Исследование ARRIVE, посвященное применению АСК у пациентов с низким риском развития ССЗ, не выявило явных преимуществ в использовании АСК у пациентов с низким риском, из чего следует, что назначение АСК пациентам данной группы не оправдано.

Первичная профилактика ССЗ за счет назначения АСК может быть рациональной только у лиц с малым риском развития кровотечений и большей пользой в предотвращении ССО.

Известно, что пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) имеют высокий риск развития ССЗ и внезапной смерти, в связи с чем вызывает интерес первичная профилактика и у таких пациентов. АСК снижает воспаление в легочной ткани по-

средством уменьшения уровня фибриногена,  $\alpha$ -фактора некроза опухоли, интерлейкина-6, высокочувствительного С-реактивного белка и миелопероксидазы.

В исследовании APPLE COPD-ICON2 (Anti-platelet Therapy in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease) в течение 6 мес одной группе пациентов ( $n=25$ ) назначается АСК (75 мг в день), 2-й группе ( $n=25$ ) – плацебо, 3-й группе ( $n=25$ ) – тикагрелор (90 мг 2 раза в день), 4-й группе ( $n=25$ ) – ДАТ (АСК и тикагрелор). Основная цель исследования – оценка реакции тромбоцитов на антиагрегантную терапию у пациентов с ХОБЛ. Исследуется динамика спирометрии, форсированной жизненной емкости легких, жесткости сосудистой стенки и толщины интимы–медии сонных артерий. Критерии включения: спирометрия с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ )  $<80\%$  и отношение  $ОФВ_1$  к жизненной емкости легких  $<70\%$  от прогнозируемого; курение в анамнезе более 10 лет (включались и недавно бросившие курильщики с длительностью курения более 10 лет); возраст старше 18 лет. Главным критерием исключения служит прием антиагрегантной и антикоагулянтной терапии вне зависимости от заболевания. Конечные точки: повторная госпитализация, стенокардия, кровотечения, ИМ или смерть в течение 6 мес проведения исследования. Результаты данного исследования помогут детальнее по-

нять изменение риска развития ССЗ у пациентов с ХОБЛ в зависимости от проводимой первичной профилактики и оценить скорость ответа на антитромбоцитарную терапию [30, 31].

Таким образом, применение АСК у пациентов имеет как преимущества, так и недостатки. Назначение данного препарата у пациентов с низким риском возникновения ССЗ не рекомендовано из-за превалирования риска над пользой. В то же время АСК у пациентов с высоким риском развития ССЗ снижает этот риск. Следует также учитывать риск возникновения кровотечений у пациента на фоне приема АСК, поскольку данный препарат способен многократно увеличить риск его возникновения на фоне состояний, ассоциированных с большим риском кровотечений. В качестве первичной профилактики АСК следует использовать только у пациентов в возрасте от 40 до 70 лет с низким риском возникновения кровотечений и повышенным риском возникновения ССЗ, поскольку наибольшая польза от применения препарата и наименьшее количество осложнений наблюдаются именно у пациентов данной возрастной группы.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует у всех авторов.

Статья поступила 28.10.19

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shalnova S.A., Drapkina O.M. The Trends of Cardiovascular and Cancer Mortality in Russian Men and Women from 2000 to 2016 years. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):77–83. [Russian: Шальнова С.А., Драпкина О.М. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин 2000–2016 гг. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):77–83]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2016;25(1):16–27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578
3. Wilson L, Bhatnagar P, Townsend N. Comparing trends in mortality from cardiovascular disease and cancer in the United Kingdom, 1983–2013: joinpoint regression analysis. *Population Health Metrics*. 2017;15(1):23. DOI: 10.1186/s12963-017-0141-5
4. Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2017. Statistical book. -M.: Rosstat;2017. - 170 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. – М.: Росстат, 2017. –170с. Доступно на: [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2017/zdrav17.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf)]. ISBN 978-5-89476-448-1
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2009;16(2):121–37. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3283294b1d
6. Galyavich A.S., Khairullin R.N., Baleeva L.V., Sleiter M., Akimova S.V., Galimzyanov A.F. et al. Risk factors of coronary artery disease in 27425 outpatients. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(6):23–6. [Russian: Галаявич А.С., Хайруллин Р.Н., Балеева Л.В., Слейтер М., Акимова С.В., Гаимзянов А.Ф. и др. Факторы риска ишемической болезни сердца у 27425 амбулаторных пациентов. Российский Кардиологический Журнал. 2019;24(6):23–6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-23-26
7. Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E. et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–66. [Russian: Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450–66]. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
8. Starodubov V.I., Dvornikov A.S., Shevchenko A.G., Lopakov K.V. Prospects for earlier detection of diseases based on the results of the survey of Internet users about their attitude to prevention. *Social aspects of public health*. 2011; 3 (19):1–13. [Russian: Стародубов В.И., Дворников А.С., Шевченко А.Г., Лопак К.В. Перспективы более раннего выявления заболеваний по результатам опроса пользователей интернет об их отношении к профилактике. Социальные аспекты здоровья населения. 2011; 3 (19):1–13].
9. Mekaj A, Mekaj Y, Daci F. New insights into the mechanisms of action of aspirin and its use in the prevention and treatment of arterial and venous thromboembolism. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:1449–56. DOI: 10.2147/TCRM.S92222
10. Paseban M, Marjaneh RM, Banach M, Riahi MM, Bo S, Sahebkar A. Modulation of microRNAs by aspirin in cardiovascular disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2019;S1050173819301148. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.08.005
11. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R et al. Aspirin Therapy in Primary Cardiovascular Dis-

- ease Prevention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(3):319–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.049
12. Romaine SPR, Tomaszewski M, Condorelli G, Samani NJ. MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians. *Heart*. 2015;101(12):921–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305402
  13. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1529–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1804988
  14. García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanan A. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLOS ONE*. 2016;11(8):e0160046. DOI: 10.1371/journal.pone.0160046
  15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
  16. Poriadin G.V. Allergy and immunopathology (immune mechanisms of formation, principles of therapy). -М.: VUNMTS MZ RF; 1999. - 282 p. [Russian: Аллергия и иммунопатология (иммунные механизмы формирования, принципы терапии). Под ред. Г. В. Порядина. -М.: ВУНМЦ, 1999. -282с]. ISBN 978-5-89004-087-9
  17. Rossini R, Iorio A, Pozzi R, Bianco M, Musumeci G, Leonardi S et al. Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease: Results of the Multicenter ADAPTED Registry (Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease). *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(2):e004368. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004368
  18. Hermans MAW, van der Vet SQA, van Hagen PM, van Wijk RG, van Daele PLA. Low frequency of acetyl salicylic acid hypersensitivity in mastocytosis: The results of a double-blind, placebo-controlled challenge study. *Allergy*. 2018;73(10):2055–62. DOI: 10.1111/all.13445
  19. Lichtenberger LM, Burge S. Aspirin use and the risk of malignant melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(1):e13. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.07.065
  20. Qiao Y, Yang T, Gan Y, Li W, Wang C, Gong Y et al. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer*. 2018;18(1):288. DOI: 10.1186/s12885-018-4156-5
  21. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754–832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046
  22. Bhatt DL, Fox K, Harrington RA, Leiter LA, Mehta SR, Simon T et al. Rationale, design and baseline characteristics of the effect of ticagrelor on health outcomes in diabetes mellitus patients Intervention study. *Clinical Cardiology*. 2019;42(5):498–505. DOI: 10.1002/clc.23164
  23. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41(2):255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
  24. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomised Controlled Trial. *Circulation*. 2017;135(7):659–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025760
  25. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB 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
  26. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1519–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1803955
  27. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164(12):804–13. DOI: 10.7326/M15-2113
  28. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1509–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1805819
  29. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2018;392(10145):387–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4
  30. Bibbins-Domingo K, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164(12):836–45. DOI: 10.7326/M16-0577
  31. Kunadian V, Chan D, Ali H, Wilkinson N, Howe N, McColl E et al. Antiplatelet therapy in the primary prevention of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of a randomised controlled proof-of-concept trial (APPLE COPD-ICON 2). *BMJ open*. 2018;8(5):e020713. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020713
  32. Kunadian V, Wilson N, Stocken DD, Ali H, McColl E, Burns G et al. Antiplatelet therapy in the primary prevention of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled proof-of-concept trial. *ERJ Open Research*. 2019;5(3):00110–2019. DOI: 10.1183/23120541.00110-2019