

# Ацетилсалициловая кислота в клинической практике: что нового в первичной профилактике?

В.Н. Ларина, А.А. Бондаренкова, В.Г. Ларин, Е.А. Вартамян

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия  
larinav@mail.ru

## Аннотация

**Обоснование.** На сегодняшний день ацетилсалициловую кислоту (АСК) рассматривают в качестве стандарта анти тромботической терапии, что подтверждено большим количеством контролируемых рандомизированных исследований, однако ее роль в первичной профилактике остается неоднозначной.

**Цель.** Представить современные данные относительно целесообразности, эффективности и безопасности назначения АСК с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

**Материалы и методы.** Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary, Medscape и проч.) за последние 0,5–11 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

**Результаты.** Рекомендовано назначать 75–100 мг АСК пациентам с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями и 10-летним риском развития инфаркта миокарда, превышающим 20%. Вопрос в целесообразности и безопасности назначения АСК у лиц с умеренным и низким риском остается открытым. Многие эксперты выступают против назначения АСК у таких пациентов, ссылаясь на высокий риск геморрагических осложнений и отсутствие положительного эффекта. Риск кровотечения не зависит от дозы напрямую, что требует дальнейшего изучения эффективности разных дозировок АСК в зависимости от массы тела. Тем не менее при назначении АСК важно учитывать пол, возраст, массу тела пациента и сопутствующую патологию. Имеются многочисленные мнения о пользе назначения АСК у лиц с низким риском, в том числе в отношении антинеопластического эффекта.

**Заключение.** Исходя из имеющихся результатов многочисленных исследований, вопрос о целесообразности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и колоректального рака неоднозначен и требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота, аспирин, первичная профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, риск.

**Для цитирования:** Ларина В.Н., Бондаренкова А.А., Ларин В.Г., Вартамян Е.А. Ацетилсалициловая кислота в клинической практике: что нового в первичной профилактике? Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 59–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190267

Lecture

## Acetylsalicylic acid in clinical practice: what is new in primary prevention?

Vera N. Larina, Alina A. Bondarenkova, Vladimir G. Larin, Elena A. Vartanian

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
larinav@mail.ru

## Abstract

**Background.** Today, acetylsalicylic acid (ASA) is considered as a standard for antithrombotic therapy, which is confirmed by a large number of controlled randomized studies, but its role in primary prevention remains ambiguous.

**Aim.** To provide up-to-date data on the feasibility, effectiveness and safety of prescribing ASA with the aim of primary prevention of cardiovascular and oncological diseases.

**Materials and methods.** To write this review, a search was conducted for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLibrary, Medscape, etc.) for the last 0.5–11 years. The review included articles from peer-reviewed literature.

**Results.** It is recommended that 75–100 mg of ASA be prescribed to patients with established cardiovascular diseases (CVD) and a 10-year risk of myocardial infarction in excess of 20%. The question of the appropriateness and safety of prescribing ASA in people with moderate and low risk remains open. Many experts oppose the prescription of ASA in these patients, citing the high risk of hemorrhagic complications and the lack of a positive effect. The risk of bleeding does not depend on the dose directly, which requires further study of the effectiveness of different dosages of ASA, depending on body weight. However, when prescribing an ASA, it is important to consider the gender, age, body weight of the patient, and the co-morbidity. There are numerous opinions about the benefits of prescribing ASA in people at low risk, including with regard to the antineoplastic effect.

**Conclusion.** Based on the results of numerous studies, the question of the feasibility of primary prevention of CVD and colorectal cancer is ambiguous and requires further study.

**Key words:** acetylsalicylic acid, aspirin, primary prevention, cardiovascular diseases, risk.

**For citation:** Larina V.N., Bondarenkova A.A., Larin V.G., Vartanian E.A. Acetylsalicylic acid in clinical practice: what is new in primary prevention? Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 59–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190267

## Актуальность

Основные хронические неинфекционные заболевания – ХНИЗ (сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ, заболевания бронхолегочной системы, онкологические заболевания, сахарный диабет – СД) являются ведущей причиной низкого качества жизни, временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности. Увеличивающееся бремя неинфекционных заболеваний в огромной степени обусловлено заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь, в том числе инфаркт миокарда – ИМ, цереброваскулярные болезни и артериальная гипертензия – АГ), вклад которых в общую структуру смертности составляет 31,5% и всех смертей от ХНИЗ – 45% [1]. В странах Европы более 4 млн человек умирают от заболеваний сердечно-сосудистой системы, что составляет около 45% от всех случа-

ев смертности [2]. В США вклад сердечно-сосудистой смертности от ИМ и инсульта составляет около 30% всех случаев смерти [3].

Своевременно не начатая первичная профилактика приводит к возрастанию инвалидизации, обуславливает необходимость проведения интенсивного и дорогостоящего медикаментозного лечения, вызывает экономические потери для всего населения страны. В настоящее время общепризнано, что развитие и распространенность ССЗ тесно связаны с особенностями образа жизни и факторами риска, а их изменение способствует снижению заболеваемости и смертности. Кроме того, анализ причин существенного снижения смертности от ССЗ за последние годы во многих странах мира показал достаточно высокий вклад лечения лиц с ССЗ, который составляет от 23 до 47% [4].

Высокая медико-социальная значимость ССЗ и других ХНИЗ стимулировала к принятию обязательств на уровне государств – членов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Организации Объединенных Наций (ООН). Декларация, принятая в 2015 г. Генеральной ассамблеей ООН, призвала страны объединить усилия и ускорить продвижение эффективных мер для профилактики и борьбы с ССЗ и ХНИЗ, что должно привести к снижению преждевременной смертности от ХНИЗ на 30% к 2030 г. [5].

### Основные принципы профилактики заболеваний

Сердечно-сосудистая профилактика преследует следующие основные принципы [6]:

1. Оценку факторов риска ССЗ, суммарного сердечно-сосудистого риска и его снижение за счет изменения всех факторов риска.
2. Раннюю диагностику ССЗ.
3. Использование доказанных и эффективных методов лечения, включая и высокотехнологичные, для снижения риска осложнений, улучшения качества и продолжительности жизни больных.
4. Пропаганду здорового образа жизни среди населения.
5. Создание условий для ведения здорового образа жизни населением за счет согласованных действий на национальном, региональном и местном уровнях, а также в системе здравоохранения, образования, сельском хозяйстве, спорте, градостроительстве и др.

Работа над основными сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как АГ, гиперлипидемия, курение, СД, ожирение, малоподвижный образ жизни, остается важной в направлении как первичной, так и вторичной профилактики. Огромное внимание, безусловно, в достижении эффекта уделяется и медикаментозным методам лечения.

### Роль АСК в профилактике сердечно-сосудистых событий

В 1897 г. были получены образцы ацетилсалициловой кислоты (АСК), которые начали использовать в медицинских целях для облегчения боли, уменьшения лихорадки и воспаления. И так продолжалось до середины XX в., пока не были обнаружены антитромботические свойства АСК, что способствовало началу ее приема для вторичной профилактики ИМ и цереброваскулярных событий.

АСК подавляет агрегацию тромбоцитов благодаря ацетилированию фермента циклооксигеназы (ЦОГ)-1, вызывая блокирование доступа арахидоновой кислоты к активному центру этого фермента. В результате необратимого ингибирования ЦОГ-1 под действием АСК уменьшается синтез из арахидоновой кислоты предшественников тромбосана, одного из основных индукторов агрегации тромбоцитов и сосудистого спазма. Блокада синтеза тромбосана под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов до 7–10 дней. Однако прием АСК обеспечивает лишь умеренное снижение сердечно-сосудистых событий, что стимулировало исследователей к созданию альтернативных антитромбоцитарных препаратов и изучению их эффектов в комбинации с АСК. Так, нельзя не озвучить недавно опубликованные результаты крупнейшего международного рандомизированного двойного слепого исследования Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study (THEMIS) с участием более 19 тыс. пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД 2-го типа, которые ранее не переносили ИМ или инсульт. Цель исследования – проверка гипотезы о том, что тикагрелор в сочетании с АСК снижает частоту больших сердечно-сосудистых событий, таких как сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт, у пациентов с ИБС и СД 2-го типа, которые ранее не переносили ИМ или инсульт, по сравнению с монотерапией АСК. Исследование THEMIS, которое проводилось в 42 странах

мира, длившееся с 2014 по 2018 г., показало статистически значимое снижение анализируемых событий (комбинация сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта) [7].

АСК, блокируя остатки лизина в молекуле фибриногена, изменяет процесс превращения последнего в фибрин и препятствует образованию тромба. Показано, что АСК подавляет экспрессию генов, вовлеченных в воспалительный процесс, в активность провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина- $1\beta$ ) и в другие механизмы, которые не зависят от ее антиагрегантного действия [8]. Это отличает АСК от других антиагрегантов и делает препарат перспективным в плане профилактики ССЗ.

Поскольку эффективность и безопасность АСК подтверждены в многочисленных контролируемых исследованиях и метаанализах, на сегодняшний день АСК рассматривают в качестве стандарта антитромботической терапии. Польза применения низких доз АСК у больных высокого риска для снижения частоты ИМ, инсульта, сосудистой смерти подтверждена в 200 клинических исследованиях с участием более 200 тыс. пациентов и не вызывает сомнений. Многочисленные профессиональные медицинские сообщества рекомендуют употреблять 75–100 мг АСК в подгруппах пациентов с установленными ССЗ и 10-летним риском развития ИМ, превышающим 20% [9–11].

Использование же АСК с целью первичной профилактики у пациентов с относительно низким риском сердечно-сосудистых событий вызывает определенные сомнения, и эти данные пока остаются противоречивыми, несмотря на историю рандомизированных исследований длительностью более 30 лет. Именно поэтому в настоящее время активно обсуждаются следующие вопросы:

1. Кому надо назначать АСК?
2. Есть ли дополнительная польза от приема АСК при коррекции основных сердечно-сосудистых факторов риска?
3. Если эта польза существует, то как она соотносится с риском возможных геморрагических осложнений?

На фоне этих дискуссий появились значимые различия в существующих рекомендациях по применению АСК, которые предлагают разные экспертные сообщества.

### Доводы в пользу назначения АСК для первичной профилактики ССЗ

В 2012 г. эксперты Европейского общества кардиологов и Американской коллегии торакальных врачей представили противоречивые рекомендации по применению АСК с целью первичной профилактики ССЗ. В отличие от американских специалистов, европейские эксперты не рекомендовали прием АСК лицам с отсутствием сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в связи с риском геморрагических осложнений [12].

Эксперты Американской ассоциации кардиологов/Американской диабетической ассоциации (American College of Cardiology/American Diabetes Association – ACC/ADA) также не рекомендуют назначение АСК при низком риске сердечно-сосудистых событий (мужчины в возрасте моложе 50 лет и женщины моложе 60 лет с отсутствием дополнительных факторов риска, а также при 10-летнем риске сердечно-сосудистых осложнений – ССО < 5%) [13].

Аналогично сказанному, специалисты Американской ассоциации сердца и ассоциации по изучению инсульта (American Heart Association/American Stroke Association – AHA/ASA) не рекомендуют назначение АСК с целью первичной профилактики пациентам с бессимптомным периферическим атеросклерозом (плечелодыжечный индекс – 0,99 и менее) [14], с хронической почечной недостаточностью (при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [15].

В 2015 г. были представлены результаты исследования J. Cuzick и соавт. [16], где было показано, что при приеме АСК в дозе более 75–325 мг/сут не наблюдалось положи-

тельного эффекта, однако увеличивалась вероятность побочных эффектов, в частности, больших кровотечений от 0,16 до 0,81% на протяжении 15 лет, особенно в группе лиц пожилого возраста, у мужчин, лиц с СД, АГ, ожирением, у курящих и принимающих нестероидные противовоспалительные препараты.

Рабочая группа по профилактическим мероприятиям США (United States Preventive Services Task Force – USPSTF), пересмотрев 5 дополнительных исследований, где изучался эффект АСК для первичной профилактики ССЗ, а также систематические обзоры по анализу общей смертности и возникновению онкологических заболеваний у лиц в возрасте 40 лет и старше без зафиксированных ССЗ и высокого риска кровотечений, пришла к следующему заключению: возможно рекомендовать прием АСК в низкой дозе для первичной профилактики ССЗ и онкологических заболеваний у лиц в возрасте 50–59 лет, у которых 10-летний риск развития ССЗ составляет 10% и более, без риска кровотечений и с ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет и более, которые готовы принимать АСК на протяжении 10 лет и более (уровень рекомендаций В).

Назначение АСК для первичной профилактики ССЗ и онкологических заболеваний у лиц в возрасте 60–69 лет с риском ССЗ 10% и более в течение 10 лет должно решаться в индивидуальном порядке.

Лица без риска кровотечений с ожидаемой продолжительностью жизни хотя бы 10 лет, которые готовы принимать АСК в низкой дозе на протяжении 10 лет, могут иметь некоторые преимущества в профилактике этих событий (уровень рекомендаций С).

Однако эксперты отметили, что существующих доказательств недостаточно для оценки пользы/риска начала лечения АСК для первичной профилактики ССЗ и онкологических заболеваний у лиц в возрасте моложе 50 лет (уровень доказанности I) и у лиц в возрасте 70 лет и старше (уровень доказанности I) [17].

Согласно российским рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике 2017 г. [6] и рекомендациям Европейского общества по кардиоваскулярной профилактике [4], антитромбоцитарная терапия не рекомендуется лицам без ССЗ с целью их первичной профилактики из-за высокого риска кровотечений, а также больным СД при отсутствии доказанных ССЗ. Основанием для этого положения послужил метаанализ 6 исследований, который не подтвердил снижения риска общей смертности и серьезных сердечно-сосудистых событий на фоне лечения АСК, к тому же было отмечено увеличение риска кровотечений [18].

Специалисты Европейского общества по артериальной гипертензии также не рекомендуют назначение АСК для первичной профилактики пациентам с АГ без ССЗ [19].

В июле 2018 г. в журнале «Lancet» был опубликован метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований, включивший 117 279 мужчин и женщин, принимавших АСК для первичной профилактики ССЗ, результаты которого вызвали дискуссию относительно эффективности АСК в разной дозе у пациентов с разными характеристиками тела (масса тела, рост, тощая масса) [20]. Так, в странах Европы профилактическая доза АСК обычно составляет 75 или 100 мг/сут, в США – 162,5 или 325 мг/сут.

Результаты исследования P. Rothwell и соавт. показали способность АСК в дозе 75–100 мг/сут снижать риск ССЗ, которая уменьшалась с нарастанием массы тела ( $p=0,0072$ ). Польза от приема АСК наблюдалась именно в группе пациентов с массой тела 50–69 кг (отношение шансов – ОШ 0,75, 95% доверительный интервал – ДИ 0,65–0,85), но не в группе пациентов с массой тела 70 кг и более (ОШ 0,95, 95% ДИ 0,96–1,04). К тому же было отмечено увеличение числа фатальных событий при впервые возникшем ССЗ на фоне приема низкой дозы АСК у лиц с массой тела 70 кг и более (ОШ 1,33, 95% ДИ 1,08–1,64,  $p=0,0082$ ). Более высо-

кие дозы АСК ( $\geq 325$  мг) способствовали снижению риска ССЗ только у лиц с массой тела 70 кг и более ( $p=0,017$ ). Эти результаты были сопоставимы у мужчин и женщин, лиц с СД. Снижение риска колоректального рака, обусловленное приемом АСК, также зависело от массы тела: наблюдалось повышение риска внезапной смерти у лиц с низкой массой тела, принимавших дозу АСК  $> 100$  мг/сут, и повышение общей смертности у лиц с массой тела менее 50 кг, принимавших АСК в дозе 75–100 мг/сут (ОШ 1,52, 95% ДИ 1,04–2,21,  $p=0,031$ ). У пациентов в возрасте 70 лет и старше 3-летний риск развития колоректального рака также увеличился при приеме АСК (ОШ 1,20, 95% ДИ 1,03–1,47,  $p=0,002$ ), особенно при массе тела менее 70 кг (ОШ 1,31, 95% ДИ 1,07–1,61,  $p=0,009$ ), а также у женщин (ОШ 1,44, 95% ДИ 1,11–1,87,  $p=0,0069$ ).

Таким образом, P. Rothwell и соавт. была показана тенденция к нарастанию риска кровотечений по мере уменьшения массы тела на фоне приема АСК. Было отмечено, что при массе тела 70–90 кг существенной пользы от приема АСК получено не было, но риск кровотечений увеличился. В данном метаанализе около половины женщин и 80% мужчин имели массу тела более 70 кг и нуждались в другой дозировке АСК. В США распространена практика назначения АСК в дозе 325 мг/сут, что вызывает сомнение, поскольку увеличивается риск кровотечений, а доказанная польза характерна именно для более низких доз. Это требует взвешенной оценки риск/польза для каждой группы пациентов.

Действительно, ожирение и повышение индекса массы тела ассоциируются с уменьшением подавления ЦОГ-1 с помощью низких доз АСК, возможно, за счет повышения тромбоцитарной активности или их метаболизма, но высокая мышечная масса тела также может уменьшить системную биодоступность АСК. АСК достаточно быстро деацетируется эстеразами в стенке тонкой кишки, плазме, эритроцитах и печени, в связи с чем пропорция его фиксированной дозы, которая достигает системного кровотока, будет зависеть от массы этих тканей, коррелирующих с количеством мышечной массы. Только 50% принятой дозы АСК достигает системного кровотока, что ограничивает полное подавление ЦОГ-1 в мегакариоцитах и в 10–15% вновь поступивших в кровоток тромбоцитов. Поэтому небольшая системная биодоступность низкой дозы АСК для однократного приема при высокой мышечной массе недостаточна эффективна, особенно если пациент пропускает прием препарата. Таким образом, более высокие дозы АСК необходимы для повышения его биодоступности при увеличенной массе тела, но могут оказаться чрезмерными у пациентов с низкой массой тела из-за снижения выработки эндотелиального простациклина на фоне высокой концентрации АСК, что следует учитывать в практике, поскольку масса тела может быть фактором, определяющим клиническую эффективность АСК. Авторы исследования полагают, что риск кровотечения не зависит от дозы линейно, поэтому эффективность и риск разных режимов дозирования для каждой массы тела следует изучить в будущих рандомизированных клинических исследованиях.

Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация по проблемам сердца [21] акцентируют внимание на том, что назначение АСК для первичной профилактики ССЗ атеросклеротического генеза не должно базироваться исключительно на пороге предполагаемого риска их развития. Решение о назначении АСК с этой целью должно основываться на общей оценке риска ССЗ с учетом возможного кровотечения. В случае умеренного риска кровотечений прием АСК для первичной профилактики ССЗ атеросклеротического генеза не рекомендован (III, С). Кроме того, не следует рекомендовать постоянный прием АСК с целью первичной профилактики ССЗ лицам в возрасте старше 70 лет из-за возможного риска кровотечений, который превышает протективное действие препарата в

этой возрастной группе (III, В). Состояния, ассоциируемые с высоким риском кровотечений, включают: эпизоды желудочно-кишечного кровотечения или кровотечения другой локализации в анамнезе; язвенную болезнь; возраст старше 70 лет, тромбоцитопению, коагулопатию, хроническую болезнь почек, сопутствующий прием лекарственных препаратов, увеличивающих риск кровотечений (нестероидные противовоспалительные препараты, стероиды, прямые оральные антикоагулянты, варфарин).

### Доводы в пользу назначения АСК для первичной профилактики ССЗ

Американская коллегия врачей-специалистов по заболеваниям органов грудной клетки (American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines), миссией которой является продвижение в население идеи профилактики и лечения ССЗ, основанная в 1935 г., признает целесообразным назначение АСК в дозе 75–100 мг/сут лицам в возрасте старше 50 лет без предшествующих ССЗ (уровень доказанности 2В) с целью первичной профилактики, отмечая, что прием АСК с целью предотвращения ИМ возможен у пациентов среднего и высокого риска при низкой вероятности возникновения желудочно-кишечных кровотечений [22]. Для пациентов с установленной ИБС, определяемой как состояние после перенесенного острого коронарного синдрома в течение года, после реваскуляризации в связи со стенозом коронарных артерий более 50%, рекомендован длительный прием в низких дозах АСК и клопидогрела 75 мг/сут (уровень доказанности 1А). Для пациентов с острым коронарным синдромом, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, рекомендован прием в течение года двойной антитромбоцитарной терапии, включающей АСК в низкой дозе в комбинации с тикагрелором (90 мг 2 раза в день), клопидогрелом (75 мг в день) или прасутрелом (10 мг в день), уровень доказанности 1В.

Эксперты АНА/АДА рекомендуют прием АСК в дозе 75–162 мг/сут с целью первичной профилактики больным СД 1 и 2-го типов, у которых 10-летний риск ССЗ более 10% (большинство мужчин в возрасте старше 50 лет и женщин старше 60 лет), при наличии по крайней мере 1 дополнительного фактора риска (курение, семейный анамнез ССЗ, АГ, гиперлипидемия, альбуминурия) и отсутствии риска кровотечений. Прием АСК возможен у пациентов среднего риска (мужчины в возрасте старше 50 лет и женщины моложе 60 лет при наличии 1 дополнительного фактора риска или лица более пожилого возраста с их отсутствием, а также при 10-летнем риске ССО 5–10%) [15].

Безусловно, необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие или опровергающие существующие предположения. Три крупных рандомизированных исследования, направленные на оценку роли АСК в первичной профилактике ССЗ, проводятся в настоящее время. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование ARRIVE (The Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), проводимое в 7 странах (Германия, Италия, Ирландия, Польша, Испания, Великобритания, США), в котором прием 100 мг АСК сравнивается с плацебо у 12 тыс. лиц с умеренным риском ССЗ (определяемый как 10-летняя 10–20% вероятность возникновения ИБС у лиц без СД) [23]. Дополнительной целью являлась оценка безопасности и переносимости АСК у этих пациентов с целью уменьшения популяционного сердечно-сосудистого риска. Критерии включения: мужчины в возрасте 55 лет и старше, имеющие 2–4 фактора риска, женщины в возрасте 60 лет и старше, имеющие 3 и более факторов риска. К факторам риска отнесены следующие: общий холестерин более 5,18 ммоль/л или липопротеины низкой плотности (ЛПНП) > 3,367 ммоль/л для мужчин; общий холестерин более 6,125 ммоль/л или ЛПНП > 4,144 ммоль/л для женщин, независимо от лечения; настоящее

курение (выкуривание любого количества сигарет на протяжении последних 12 мес); низкий уровень липопротеинов высокой плотности (< 40 мг/дл); систолическое артериальное давление более 140 мм рт. ст.; прием антигипертензивной терапии; анамнез ССЗ. Включение пациентов в исследование осуществлялось в период с июля 2007 г. по ноябрь 2016 г. За этот период были включены 12 546 пациентов: 6270 – в группу приема АСК, 6276 – в группу приема плацебо. Каждый пациент наблюдался около 6 лет (медиана наблюдения 1858 дней). Средний возраст участников исследования составил 63,9 (±7,1) года, 29,7% были женщины, 28,7% – курили, 58,2% имели высокий уровень общего холестерина, 45,0% – высокий уровень ЛПНП, более 60% – высокий уровень систолического артериального давления или прием антигипертензивной терапии; средний индекс массы тела составил 28,37 (±4,34) кг/м<sup>2</sup>. Исходно 10-летний риск развития ССЗ был сопоставим в двух группах пациентов, однако риск был немного ниже в группе пациентов, принимающих АСК (8,43%), чем плацебо (8,80%). Первичную конечную точку (развитие ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти, нестабильной стенокардии или транзиторной ишемической атаки) достигли 4,29% пациентов, принимавших АСК, и 4,48% – плацебо (ОШ 0,96, 95% ДИ 0,81–1,13,  $p=0,6038$ ). Нефатальный ИМ зарегистрирован у 1,40% пациентов в группе приема АСК и у 1,56% – плацебо (ОШ 0,90, 95% ДИ 0,67–1,20,  $p=0,4562$ ); летальный исход – у 2,55 и 2,57% пациентов соответственно (ОШ 0,99, 95% ДИ 0,80–1,24,  $p=0,9459$ ). Желудочно-кишечные кровотечения были зарегистрированы у 0,97% пациентов, принимавших АСК, и у 0,46%, принимавших плацебо (ОШ 2,11, 95% ДИ 1,36–3,28,  $p=0,0007$ ); табл. 1.

Таким образом, результаты исследования ARRIVE свидетельствуют о том, что лечение АСК не снижало риск серьезных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ, инсульт, летальный исход, несмотря на наличие нескольких факторов риска ССЗ. С точки зрения безопасности частота желудочно-кишечных кровотечений и некоторых незначимых кровотечений была выше в группе приема АСК, но не наблюдалось статистически значимой разницы в отношении фатальных событий.

В исследовании ASCEND с участием 15 480 пациентов с СД без ССЗ оценивалась эффективность АСК 100 мг/сут по сравнению с плацебо в течение 7,4 года. Первые результаты свидетельствуют о статистически значимом снижении серьезных сосудистых событий (ИМ, инсульт или транзиторная ишемическая атака или смерть по любой сосудистой причине) в группе приема АСК (ОШ 0,88, 95% ДИ 0,79–0,97,  $p=0,01$ ).

Помогло ли это исследование ответить на вопрос о месте АСК в первичной профилактике ССЗ при СД? Однозначно ответить невозможно, поскольку не выделена группа пациентов, у которых польза приема АСК существенно превышала риск побочных эффектов. Однако средний риск в этом исследовании был ниже, чем ожидалось (1,3% ССО в год), и относительно небольшое количество участников исследования имели высокий риск развития осложнений [24].

В исследовании Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) в период с 2010 по 2014 г. включали лиц в возрасте 70 лет и старше (или 65 лет и старше – лица негроидной расы) без ССЗ, деменции и инвалидности [25]. В виде конечной анализируемой точки рассматривали комплекс летального исхода, деменцию или инвалидность, вторичной – кровотечения и развитие ССЗ. Из 19 114 участников исследования 9525 назначали АСК в дозе 100 мг/сут, 9589 – плацебо, медиана наблюдения составила 4,7 года. Число ССЗ на 1 тыс. человеко-лет составило 10,7 в группе приема АСК и 11,3 – в группе приема плацебо (ОШ 0,95, 95% ДИ 0,83–1,08); крупных кровотечений – 8,6 и 6,2 (ОШ 1,38, 95% ДИ 1,18–1,62,  $p<0,001$ ) соответственно. Полученные ре-

<b>Таблица 1. Серьезные неблагоприятные осложнения среди лиц с назначенным лечением</b> Table 1. Serious adverse events in treated patients		
<b>Нежелательные явления</b>	<b>АСК (n=6270)</b>	<b>Плацебо (n=6276)</b>
Общее число неблагоприятных явлений/осложнений	1266 (20–29%)	1311 (20–89%)
<i>Серьезные неблагоприятные осложнения по степени тяжести с кровотечением</i>		
Любое желудочно-кишечное кровотечение	61 (0–97%)	29 (0–46%)
Массивное желудочно-кишечное кровотечение	4 (0–6%)	2 (0–3%)
Умеренное желудочно-кишечное кровотечение	15 (0–24%)	5 (0–08%)
Легкое желудочно-кишечное кровотечение	42 (0–67%)	22 (0–35%)
Геморрагический инсульт	8 (0–13%)	11 (0–18%)
<i>Наиболее распространенные неблагоприятные осложнения без кровотечения*</i>		
Остеоартрит	104 (1–66%)	103 (1–64%)
Ишемическая болезнь сердца	46 (0–73%)	61 (0–97%)
Рак предстательной железы**	59 (0–94%)	44 (0–70%)
Острый ИМ	43 (0–69%)	58 (0–92%)
Фибрилляция предсердий	37 (0–59%)	40 (0–64%)
ИМ	29 (0–46%)	38 (0–61%)
Паховая грыжа	35 (0–56%)	31 (0–49%)
Транзиторная ишемическая атака	26 (0–41%)	30 (0–48%)
Пневмония	26 (0–41%)	19 (0–30%)
Желчнокаменная болезнь	24 (0–38%)	17 (0–27%)
Боль в груди	23 (0–37%)	19 (0–30%)
Стенокардия	20 (0–32%)	14 (0–22%)
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы**	10 (0–16%)	20 (0–32%)
Нестабильная стенокардия	15 (0–24%)	19 (0–30%)
Тромбоз легочной артерии	12 (0–19%)	16 (0–25%)
Колоректальный рак	14 (0–22%)	6 (0–10%)
Перелом голеностопного сустава	13 (0–21%)	9 (0–14%)
Холецистит	13 (0–21%)	8 (0–13%)
<i>Количество серьезных неблагоприятных явлений на участника</i>		
1	837 (13–92%)	879 (14–1%)
2	256 (4–8%)	281 (4–48%)
3 и более	137 (2–18%)	151 (2–41%)
Примечание. Данные приведены на число участников с серьезными неблагоприятными осложнениями. *Не менее 0–2% в любой группе лечения. **Применительно только к пациентам мужского пола. Note. The data are presented for number of study participants with serious adverse events. *No less than 0–2% in any treatment group. **Is applicable only to male patients.		

зультаты позволили авторам исследования сделать заключение, что применение низких доз АСК у лиц старшего возраста с целью первичной профилактики сопряжено с высоким риском значимых кровотечений без снижения риска развития ССЗ в сравнении с плацебо.

Согласно рекомендациям по первичной профилактике ССЗ Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации по проблемам сердца 2019 г. [21], решение о назначении АСК с этой целью должно основываться на общей оценке риска ССЗ с учетом возможного кровотечения. Согласно их мнению, ежедневный прием АСК в низкой дозе (75–100 мг) целесообразно рекомендовать лишь лицам в возрасте от 40 до 70 лет с общим высоким риском

развития ССЗ и низким риском кровотечения (Ib, A). Данное решение обусловлено опасностью назначения АСК лицам в возрасте старше 70 лет из-за высокого риска кровотечения и недостатком доказательств в отношении соотношения риск/польза рутинного применения АСК для первичной профилактики ССЗ в возрасте моложе 40 лет. Тем не менее, хотя рутинное использование АСК не рекомендуется в этих возрастных группах, в некоторых ситуациях возможно ее назначение с профилактической целью в случае отягощенного семейного анамнеза (например, ИМ в молодом возрасте) и невозможности достижения целевых уровней липидов, артериального давления или глюкозы.

### Антинеопластический эффект АСК

Что касается антинеопластического эффекта АСК, то он достаточно сложный и комплексный. Ингибирование ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 под действием АСК приводит к снижению продукции простагландинов (особенно простагландина-2) и других провоспалительных медиаторов, вовлеченных в онкогенез. Подавляется функция тромбоцитов, которые могут как стимулировать первичный опухолевый рост, так и принимать участие в распространении и развитии метастазов за счет секреции из них под действием тромбоксана А<sub>2</sub> разных активных веществ, действующих как паракринные медиаторы и митогены других клеток. За счет влияния АСК на транскрипцию в опухолевых клетках возможно блокирование окислительного фосфорилирования, однако последнее достигается при высокой степени ацетилирования и, вероятно, не играет существенной роли при применении низких доз препарата (75–100 мг), что требует дальнейшего изучения [26].

В табл. 2 представлены несколько наиболее значимых исследований, в которых оценивался эффект приема АСК для лечения предраковых состояний или предупреждения развития рака.

Анализируя результаты упомянутого исследования P. Rothwell и соавт. [20], следует отметить, что дозы АСК 75–100 мг/сут снижали риск колоректального рака у лиц с массой тела менее 70 кг (ОШ 0,64, 95% ДИ 0,5–0,82,  $p=0,0004$ ), но не у лиц с массой тела 70 кг и более (ОШ 0,87, 95% ДИ 0,71–1,07,  $p=0,32$ ). В противоположность этому положительный эффект в плане первичной профилактики рака наблюдался у лиц с массой тела менее 80 кг при приеме дозы АСК  $\geq 325$  мг/сут (ОШ 0,69, 95% ДИ 0,55–0,87,  $p=0,0014$ ), а не у лиц с массой тела 80 кг и более (ОШ 1,08, 95% ДИ 0,83–1,39). Особенно высокая вероятность развития рака была отмечена у женщин с СД и в возрасте моложе 50 лет (ОШ 4,35, 95% ДИ 1,80–10,5).

### Заключение

Высокая эффективность и безопасность АСК, подтвержденные в многочисленных контролируемых исследованиях, позволили рассматривать данный препарат в дозе 75–100 мг/сут как стандарт антитромботической терапии, особенно у пациентов с установленными ССЗ и 10-летним риском развития ИМ, превышающим 20%. Что же касается использования АСК с целью первичной профилактики у пациентов с относительно низким риском сердечно-сосудистых событий, то на сегодняшний день существующие данные достаточно противоречивы.

Многие научные медицинские сообщества в мире не рекомендуют назначение АСК с целью первичной профилактики лицам с отсутствием ССЗ и цереброваскулярных заболеваний в связи с риском геморрагических осложнений, а также при низком риске сосудистых событий (мужчины в возрасте моложе 50 лет и женщины моложе 60 лет с отсутствием дополнительных факторов риска) и при 10-летнем риске ССО менее 5%. Обоснованием данной позиции являются данные, свидетельствующие об отсутствии ожидаемого эффекта на фоне увеличе-

<b>Таблица 2. АСК для лечения предракковых состояний или предупреждения развития</b> Table 2. ASA for treatment and prevention of precancerous condition				
<b>Исследование</b>	<b>Лечение/локализация рака</b>	<b>Основная группа/контроль</b>	<b>Дизайн</b>	<b>Основные результаты</b>
E. Flossmann и соавт. [27]	АСК 300–1200 мг/колоректальный рак	5061/2527	Метаанализ BDAT; UK-TIA	Применение АСК в течение 5 лет эффективно в первичной профилактике
P. Rothwell и соавт. [28]	АСК 75–1200 мг/колоректальный рак	8282/5751	Метаанализ BDAT; UK-TIA; SALT; TPT	АСК в долгосрочном периоде сокращает заболеваемость и смертность
P. Rothwell и соавт. [29]	АСК/все типы рака	14035/11 535	Метаанализ BDAT; TPT; UK-TIA; ETDRS; SAPAT; JPAD; POPADAD; AAA	АСК уменьшает смертность от аденокарциномы пищевода, рака поджелудочной железы, колоректального рака, рака головного мозга, аденокарциномы легкого, рака желудка и предстательной железы. При продолжительном лечении наблюдается положительная динамика
Y. Cao и соавт. [30]	АСК/все типы рака	135 965/–	2 проспективных когортных исследования	АСК незначительно снижает частоту возникновения онкологических заболеваний, особенно рака ЖКТ
X. Ye и соавт. [31]	АСК/рак желудка	6868/–	Метаанализ; 15 исследований	Длительное применение АСК (4 года) связано со снижением риска рака желудка
A. Spence и соавт. [32]	АСК/рак пищевода и желудка	4654/3240	2 популяционных исследования	Прием АСК не был связан с увеличением выживаемости

Примечание. BDAT – British Doctors Aspirin Trial, UK-TIA – UK transient ischemic attack trial, TPT – thrombosis prevention trial, SAPAT – Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial, ETDRS – early treatment diabetic retinopathy study, JPAD – Japanese primary prevention of atherosclerosis with aspirin for diabetes, POPADAD – prevention of progression of arterial disease and diabetes, AAA – Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis.

ния вероятности побочных эффектов, в частности больших кровотечений. Особенно это касается лиц пожилого возраста, мужчин, лиц с СД, АГ, ожирением, курильщиками и принимающих нестероидные противовоспалительные препараты.

Однако возможно рекомендовать прием АСК в низкой дозе для первичной профилактики ССЗ и онкологических заболеваний у лиц в возрасте 50–59 лет, у которых 10-летний риск развития ССЗ составляет 10% и более, без риска кровотечений и с ожидаемой продолжительностью жизни 10 лет и более, которые готовы принимать АСК на протяжении 10 лет и более. Назначение АСК для первичной профилактики ССЗ и онкологических заболеваний у лиц в возрасте 60–69 лет с риском ССЗ 10% и более в течение 10 лет должно решаться в индивидуальном порядке.

Большинство экспертов придерживаются мнения, что существующих доказательств недостаточно для оценки соотношения польза/риск начала лечения АСК для первичной профилактики ССЗ и онкологических заболеваний у лиц в возрасте моложе 50 лет (уровень доказанности I) и у лиц в возрасте 70 лет и старше (уровень доказанности I).

Последние данные показали пользу от приема АСК в дозе 75–100 мг/сут именно в группе пациентов с массой тела 50–69 кг, но не в группе пациентов с массой тела 70 кг и более. К тому же было отмечено увеличение числа фатальных событий при впервые возникшем ССЗ на фоне приема низкой дозы АСК у лиц с массой тела 70 кг и более. Прием дозы АСК $\geq$ 325 мг способствовал снижению риска ССЗ только у лиц с массой тела 70 кг и более, независимо от пола и СД. Снижение риска колоректального рака, обусловленного приемом АСК, также зависело от массы тела: наблюдалось повышение риска внезапной смерти у лиц с низкой массой тела, принимавших дозу АСК $>$ 100 мг/сут, и повышение общей смертности у лиц с массой тела менее 50 кг, принимавших АСК в дозе 75–100 мг/сут. У пациентов в возрасте 70 лет и старше 3-летний риск развития колоректального рака увеличивался при приеме АСК, особенно при массе тела менее 70 кг, а также у женщин. Полученные результаты подтверждают тот факт, что риск кровотечения не зависит напрямую от дозы АСК, и стимулируют к дальнейшему изучению разных режимов дозирования АСК в зависимости от массы тела.

Американские коллеги признают целесообразным назначение АСК в дозе 75–100 мг/сут лицам в возрасте старше 50 лет без предшествующих ССЗ (уровень доказанности 2B), а также в дозе 75–162 мг/сут с целью первичной профилактики больным СД 1 и 2-го типов, у которых 10-летний риск ССЗ более 10%, при наличии по крайней мере 1 дополнительного фактора риска и отсутствии риска кровотечений. Прием АСК возможен и у пациентов, имеющих средний риск (мужчины моложе 50 лет и женщины моложе 60 лет при наличии 1 дополнительного фактора риска или лица более пожилого возраста с их отсутствием, а также при 10-летнем риске ССО 5–10%).

Что касается антинеопластического эффекта АСК, то он достаточно сложный и комплексный. Существующие данные подтверждают факт снижения риска колоректального рака у лиц с массой тела менее 70 кг при приеме дозы АСК 75–100 мг/сут и у лиц с массой тела более 80 кг при приеме дозы АСК $\geq$ 325 мг/сут, но не у женщин с СД в возрасте моложе 50 лет.

Таким образом, применение АСК с целью первичной профилактики ССЗ, включая и колоректальный рак, остается неоднозначным и требует дальнейшего изучения с вовлечением клиницистов, пациентов и оценки риска/пользы профилактики и развития жизнеугрожающих кровотечений, предпочтений пациента, сопутствующей патологии, стоимости лечения и других факторов в индивидуальном порядке.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Naghavi M, Wang H, Lozano R et al. Global, regional, and national agesex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–71.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37: 3232–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw334
3. Heron M. Deaths: leading causes for 2011. *Nat Vital Stat Rep* 2015; 64 (7): 1–96.
4. Piepoli M, Hoes A, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Ot-

- her 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). *Eur Heart J* 2016; 37: 235–2381.
5. Hughes B, Kuhn R, Peterson C et al. Projections of global health outcomes from 2005 to 2060 using the International Futures integrated forecasting model. *Bull WHO* 2011; 89: 478–86. DOI: 10.2471/BLT.10.083766
  6. Бойцов С.А., Погосова Н.В. и др. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. М., 2017. [Boitsov S.A., Pogosova N.V. et al. Kardiovaskuliarnaia profilaktika. Natsionalnye rekomendatsii. Moscow, 2017 (in Russian).]
  7. Bhatt D, Fox K, Harrington R et al. Rationale, Design, and Baseline Characteristics of THEMIS: Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study. *Clin Cardiol* 2019. Accepted Author Manuscript. DOI:10.1002/clc.23164
  8. Patrono C. The multifaceted clinical redouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 74–85.
  9. Richman I, Owens D. Aspirin for Primary Prevention. *Med Clin N Am* 2017; 101: 713–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2017.03.004>
  10. Guirguis-Blake J, Evans C, Senger C et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164: 804–13.
  11. Smith S, Benjamin E, Bonow R et al. World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124: 2458–73.
  12. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33 (13): 1635–701.
  13. American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45 (12): 3754–832.
  14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34 (28): 2159–219.
  15. Meschia J, Bushnell C, Boden-Albala B. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): 56–7.
  16. Cuzick J, Thorat M, Bosetti C et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol* 2015; 26 (1): 47–57.
  17. Bibbins-Domingo K; 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. *Ann Int Med* 2016; 164 (12): 836–45.
  18. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531.
  19. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the ESC/ESH. *J Hypertens* 2018; 36 (10): 1953–2041.
  20. Rothwell P, Cook N, Gaziano M 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. *Lancet* 2018; 392: 387–99.
  21. Arnett D, Blumenthal R, Albert M, Michos E et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Col Cardiol* 2019, 26029. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.010
  22. Vandvik O, Lincoff A, Gore J et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl. 2): e637S–e668S.
  23. Gaziano M, Brotons C, Coppolecchia R et al.; the ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 387–99. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X)
  24. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. The ASCEND Study Collaborative Group. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1804988
  25. McNeal J, Wolf R, Woods R et al; For the ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1509–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1805819
  26. Krstic M, Mijac D, Popovic D et al. General Aspects of Primary Cancer Prevention. *Dig Dis* 2019. DOI: 10.1159/000497191
  27. Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomized and observational studies. *Lancet* 2007; 369 (9573): 1603–13.
  28. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. *Lancet* 2010; 376 (9754): 1741–50.
  29. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomized trials. *Lancet* 2011; 377 (9759): 31–41.
  30. Cao Y, Nishihara R, Wu K et al. Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk for cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2 (6): 762–9.
  31. Ye X, Fu J, Yang Y et al. Frequency-risk and duration-risk relationships between aspirin use and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8 (7): e71522.
  32. Spence AD, Busby J, Johnston BT et al. Low-dose aspirin use does not increase survival in 2 independent population-based cohorts of patients with esophageal or gastric cancer. *Gastroenterology* 2018; 154 (4): 849–860.e1.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Ларина Вера Николаевна** – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

**Бондаренкова Алина Александровна** – ординатор каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0673-5775>

**Ларин Владимир Геннадьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7152-0896>

**Вартанян Елена Алексеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7714-0832>

**Vera N. Larina** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

**Alina A. Bondarenkova** – Medical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0673-5775>

**Vladimir G. Larin** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7152-0896>

**Elena A. Vartanian** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7714-0832>

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019