

Использование аспирина с целью снижения риска развития первого осложнения сосудистого заболевания у больных со средним уровнем риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events)

Источник: Gaziano J.M., 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. *Lancet* 2018; published online Aug 26. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X).

ЖКК	— желудочно-кишечное кровотечение
ИМ	— инфаркт миокарда
НЯ	— нежелательное явление
ПНМК	— преходящее нарушение мозгового кровообращения
СД	— сахарный диабет
ССЗ	— сердечно-сосудистое заболевание
ФР	— фактор риска
ХС	— холестерин

Предпосылки к проведению исследования

Имеются убедительные данные о роли аспирина (ацетилсалициловой кислоты) в подавлении агрегации тромбоцитов с целью вторичной профилактики осложнений коронарной болезни сердца и сосудисто-мозговых заболеваний [1]. Преимущества применения аспирина при остром коронарном синдроме или ранее перенесенном инфаркте миокарда (ИМ), инсульте или преходящем нарушении мозгового кровообращения подтверждены в ходе выполнения более 200 исследований, включавших более 200 000 больных [2]. В соответствии с рекомендациями нескольких профессиональных обществ и правительственных учреждений считается обоснованным прием аспирина больными, имеющими клинические проявления сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), у которых 10-летний риск развития ИМ или инсульта превышает 20% [3–5].

Мнение о роли применения аспирина с целью первичной профилактики ИМ и инсульта в подгруппах больных со средним риском развития первого осложнения ССЗ остается противоречивым, несмотря на проведение РКИ в течение 30 лет. Основная проблема интерпретации полученных данных связана с низким, но отчетливо выявляемым риском развития кровотечений, тяжесть которых варьируют от развития синяков и носовых кровотечений до менее частых, но опасных для жизни желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и геморрагического инсульта. Такие отрицательные эффекты аспирина, а также его непереносимость ограничивают его использование у лиц с низким 10-летним риском развития ИМ или инсульта. В РКИ, результаты которых были опубликованы в период с 1988 по 2005 г., были включены 100 000 участников, а общий объем наблюдения за ними достигал 700 000 человеко-лет [6–11]. У большинства участников таких исследований 10-летний риск развития ИМ или инсульта был менее 10%.

Результаты указанных РКИ обычно подтверждали обоснованность приема 75–150 мг аспирина в сутки для профилактики ИМ или инсульта. С 2005 г. было выполнено 6 дополнительных исследований по оценке эффектов применения аспирина (по 81–100 мг/сут) с целью первичной профилактики: причем результаты 4 из них были опубликованы [12–15]. В ходе выполнения таких исследований были получены менее убедительные данные. В связи с этим рекомендации становились менее однозначными и указывали как на обоснованность применения аспирина с целью первичной профилактики, так и на ее отсутствие [4, 5, 16]. В последующем в США отмечалась тенденция к снижению частоты применения аспирина с целью первичной профилактики, в том числе как в группе лиц с 10-летним риском развития осложнений ССЗ от 10 до 20%, так и в группе пациентов, у которых этот риск превышает 20%; вероятно, это связано с неопределенностью соотношения риска и преимущества приема низкой дозы аспирина [17]. Полученные недавно данные о возможных преимуществах приема аспирина с целью профилактики рака кишечника также следует учитывать при оценке в целом соотношения риска и преимущества применения аспирина с целью первичной профилактики.

Цели исследования

Оценить эффективность применения аспирина в виде таблеток с кишечнорастворимой оболочкой по 100 мг/сут по сравнению с плацебо для снижения частоты развития ИМ, инсульта и связанных с ними осложнений ССЗ у лиц, имеющих средний риск развития этих осложнений (соответствующий 10–20% риску развития коронарной болезни сердца в течение 10 лет) за исключением больных с сахарным диабетом (СД).

Кроме того, в ходе выполнения исследования оценивали безопасность и переносимость приема аспирина у таких лиц в условиях снижения риска развития осложнений ССЗ в популяции.

Схема исследования

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, выполненное в основном в учреждениях первичного звена здравоохранения, расположенных в 7 странах (Германия, Италия, Ирландия, Польша, Испания, Соединенное Королевство и

США); средняя продолжительность наблюдения 60 мес (медиана продолжительности наблюдения 1858 дней; межквартильный диапазон от 1475 до 2209 дней).

Участники

В исследование включали мужчин в возрасте 55 лет и старше при наличии 2–4 факторов риска (ФР) развития осложнений ССЗ и женщин в возрасте 60 лет и старше при наличии 3 ФР или более. При включении в исследование учитывали следующие ФР:

- концентрация в крови общего холестерина (ХС) или ХС липопротеинов низкой плотности более 5,18 и 3,367 ммоль/л соответственно у мужчин и более 6,126 и 4,144 ммоль/л соответственно у женщин (независимо от применяемой в настоящее время терапии);
- курение в настоящее время (курение любого количества сигарет в течение предшествующих 12 мес);
- низкая концентрация ХС липопротеинов высокой плотности (менее 1,036 ммоль/л);
- повышенный уровень артериального давления (систолическое артериальное давление более 140 мм рт.ст.);
- применение антигипертензивных препаратов;
- семейный анамнез преждевременного развития осложнений ССЗ.

В целом риск развития осложнений ССЗ у участников исследования в среднем считался средним (соответствовал 10-летнему риску развития коронарной болезни сердца от 10 до 20%). Такой риск соответствовал 20–30% риску развития ССЗ в течение 10 лет в популяции.

Подробно исходные характеристики участников исследования представлены в **таблице**. При определении критериев включения в исследование учитывали различные калькуляторы расчета риска, которые используют в странах Европы и США.

Критерии исключения:

- наличие в анамнезе осложнения такого сосудистого заболевания, инсульт, ИМ, выполнение ангиопластики или стентирования коронарных артерий; коронарного шунтирования; клинически значимые аритмии, застойная сердечная недостаточность или вмешательство на сосудах.
- высокий риск ЖКК и других кровотечений, в том числе наличие в анамнезе язвы желудка или двенадцатиперстной кишки или ЖКК;
- необходимость в сопутствующем применении антикоагулянтов;
- частое применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Учитывая сложность учета многих факторов, влияющих на эффективность применения аспирина у больных с СД, таких больных было решено не включать в данное исследование. Причем следует отметить, что обычно риск развития осложнений ССЗ у больных с СД считается более высоким.

Вмешательство

Участников в соотношении 1:1 распределяли в группе приема аспирина в виде таблеток с кишечнорастворимой оболочкой по 100 мг/сут (группа аспирина) или группы приема плацебо 1 раз в сутки (группа плацебо). В ходе выполнения исследования информацию об участниках получали во время посещения ими врача первичного звена здравоохранения, а также с помощью контактов по телефону и анализа информации, содержащихся в медицин-

ской документации, которые направлялись для подтверждения. Каждые 6 мес собирали информацию, полученную при ежегодном посещении участником исследовательского центра и ежегодном контакте по телефону. Участников наблюдали до последнего контакта с ними; данные об изучаемых клинических исходах старались получить в течение 30 дней после прекращения приема исследуемого препарата.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель эффективности: частота (продолжительность периода до развития) первого из таких подтвержденных неблагоприятных исходов, как ИМ, инсульт, смерть от осложнений ССЗ, нестабильная стенокардия или преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК).

Дополнительные комбинированные показатели: частота (продолжительность периода до развития) таких первых неблагоприятных исходов, как ИМ или инсульт, а также отдельных компонентов такого дополнительного комбинированного показателя; нестабильная стенокардия; ПНМК и смерть от любой причины.

Кроме того, в ходе выполнения исследования была возможность оценить влияние приема аспирина на частоту развития любого рака в исследуемой популяции, за исключением рака кожи, не связанного с развитием меланомы (о подробных результатах такой оценки будет сообщено позднее).

В ходе наблюдения за безопасностью оценивали частоту развития геморрагических осложнений, которые в соответствии с критериями GUSTO классифицировали как тяжелые, умеренные и слабовыраженные.

Все случаи развития ИМ, инсульта, смерти от осложнений ССЗ, нестабильной стенокардии, ПНМК и кровотечений подтверждались членами независимого комитета по подтверждению клинических исходов в отсутствие информации о распределении участников в группу определенной тактики лечения.

Результаты

В период между 5 июля 2007 г. и 15 ноября 2016 г. в 501 исследовательском центре в исследование были включены 12 546 участников, которых распределяли в группу аспирина (n=6270) или группу плацебо (n=6276). В течение примерно 6 лет наблюдения в целом каждый участник 9 раз посетил исследовательский центр. В ходе выполнения исследования 29,6% участников стойко прекратили прием исследуемого препарата (в группе аспирина и группе плацебо 29,4 и 29,9% участников соответственно). Наиболее частые 5 причин досрочного прекращения приема исследуемого препарата были отказ от продолжения участия в исследовании, другие причины, потеря контакта с участником и смерть, которые отмечались в 13,5, 10,7, 3,3 и 2,2% случаев соответственно, но в отсутствие статистически значимых различий между группами.

Исходные характеристики участников исследования представлены в **таблице**. В целом средний возраст участников в популяции, данные о которой анализировали исходя из допущения, что все участники принимали назначенное лечение, достигал $63,9 \pm 7,1$ года, доля женщин составляла 29,7%, курили в настоящее время 28,7% участников, частота повышенного уровня общего ХС достигала у 58,2% участников, а повышенного уровня ХС липопротеинов низ-

кой плотности 45%; повышенный уровень систолического артериального давления или леченая артериальная гипертония отмечались более чем у 60% участников. Средний индекс массы тела достигал $28,37 \pm 4,34$ кг/м². Примерно 90% участников были включены в исследование в Германии, Польше и Соединенном Королевстве; в таких странах были включены 24,3, 24,7 и 40,1% участников соответственно. Не было отмечено статистически значимых различий между группами по расчетному риску развития осложнений ССЗ в течение 10 лет, который оценивали по шкале, предложенной экспертами Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов (см. таблицу). Несмотря на то что расчетный риск был несколько меньше целевого, реальная частота развития неблагоприятных исходов в каждой группе, которая была преобразована в частоту развития таких исходов в течение 10 лет, была существенно меньше: в группе аспирина и группе плацебо она составила 8,43 и 8,8% соответственно.

По данным анализа, выполненного исходя из допущения, что все участники применяли назначенное лечение, частота развития таких неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель эффективности, как ИМ, инсульт, смерть от осложнений ССЗ, нестабильная стенокардия или ПНМК, в группе аспирина и группе плацебо составляла 4,29 и 4,48% соответственно (отношение риска 0,96 при 95% ДИ от 0,81 до 1,13; $p=0,6038$). Результаты анализа в подгруппах участников с определенными характеристиками свидетельствовали о сходных результатах, оцениваемых по основному показателю, за исключением подгруппы с риском развития осложнений ССЗ, который соответствовал наименьшему квартилю (отношение риска 0,58 при 95% ДИ от 0,35 до 0,97; $p=0,015$). По данным анализа, выполненного в зависимости от реально применявшегося лечения, неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель, в группе аспирина и группе плацебо развились у 3,4 и 4,19% больных соответственно (отношение риска 0,81 при 95% ДИ от 0,64 до 1,02; $p=0,0756$).

Не было отмечено статистически значимых различий между группами и по дополнительным показателям эффективности. По данным анализа, выполненного исходя из допущения, что у всех участников выполнялось назначенное лечение, частота развития смертельного и несмертельного ИМ в группе аспирина и группе плацебо составляла 1,52 и 1,78% (отношение риска 0,85 при 95% ДИ от 0,64 до 1,11; $p=0,2325$). Несмертельный ИМ, по результатам такого же анализа, в группе аспирина и группе плацебо развился у 1,4 и 1,56% участников (отношение риска 0,90 при 95% ДИ от 0,67 до 1,20; $p=0,4562$). Однако по данным анализа, выполненного в зависимости от реально применявшегося лечения, в группе аспирина по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимое снижение риска развития любого ИМ (отношение риска 0,53 при 95% ДИ от 0,36 до 0,79; $p=0,0014$) и смертельного ИМ (отношение риска 0,55 при 95% ДИ от 0,36 до 0,84; $p=0,0056$).

В ходе выполнения исследования в группе аспирина и группе плацебо умерли 2,55 и 2,57% участников соответственно (отношение риска 0,99 при 95% ДИ от 0,80 до 1,24; $p=0,9459$). При этом причиной смерти были смертельный ИМ, смертельный инсульт или другие осложнения ССЗ: в группе аспирина и группе плацебо от таких причин умерли 0,78 и 0,94% участников соответственно.

По данным анализа безопасности, ЖКК в группе аспирина и группе плацебо развились у 0,97 и 0,46% участников соответственно (отношение риска 2,11 при 95% ДИ от 1,36 до 3,28; $p=0,0007$). Результаты анализа по оценке влияния типа терапии, пола, страны проживания и наличия артериальной гипертонии на частоту подтвержденных ЖКК свидетельствовали о статистически значимом влиянии лишь типа терапии на такой показатель. При этом ЖКК были слабовыраженными.

В целом частота развития тяжелых осложнений была сходной в обеих группах: в группе аспирина и группе плацебо она составляла 20,19 и 20,89% соответственно. Наиболее частые (0,5% и более в любой из групп) тяжелые нежелательные явления (НЯ), которые не были обусловлены кровотечениями, включали остеоартрит (в группе аспирина и группе плацебо у 1,66 и 1,64% участников соответственно), рак предстательной железы (у 0,94 и 0,7% соответственно), острый ИМ (у 0,69 и 0,92% соответственно), фибрилляция предсердий (у 0,59 и 0,64% соответственно), ИМ (у 0,46 и 0,61% соответственно) и паховая грыжа (у 0,56 и 0,49% соответственно).

Несмотря на то что частота развития тяжелых НЯ в группе аспирина по сравнению с группой плацебо была выше в 2 раза или более, в целом число их было очень небольшим. В группе аспирина по сравнению с группой плацебо у меньшего числа больных развилось хотя бы одно заболевание сердца (у 3,44 и 4,24% участников соответственно) или сосудистое заболевание (у 0,94 и 1,39% соответственно). В целом частота развития НЯ у участников, данные о которых были включены в анализ, выполненный исходя из допущения, что все участники применяли назначенное лечение, была сходной в группе аспирина и группе плацебо (у 82,01 и 81,72% участников соответственно); причем не отмечалось различий, достигающих 1% или более между группами лечения ни по одному из НЯ. В целом в группе аспирина и группе плацебо хотя бы одно слабовыраженное НЯ отмечалось у 71,99 и 71,92% участников, хотя бы одно умеренно выраженное НЯ — у 49,41 и 50,11% соответственно и хотя бы одно тяжелое НЯ — у 11,55 и 12,09% соответственно. Частота развития определенных тяжелых НЯ в группе аспирина и группе плацебо обычно составляла не более 0,1%, за исключением остеоартрита (частота развития такого НЯ в группе аспирина и группе плацебо достигала 0,75 и 0,65% соответственно), коронарной болезни сердца (у 0,53 и 0,62% участников соответственно), фибрилляции предсердий (у 0,26 и 0,22% соответственно), болей в спине (у 0,24 и 0,14% соответственно), падений (у 0,14 и 0,22% соответственно), болей в грудной клетке (у 0,16 и 0,1% соответственно), ишиалгии (у 0,14 и 0,1% соответственно) и гиперхолестеринемии (у 0,11 и 0,08% соответственно). Кроме того, в группе аспирина отмечалось увеличение частоты развития таких клинически значимых НЯ, как ЖКК (преимущественно слабовыраженные) и некоторых других слабовыраженных кровотечений, например носовых.

В целом частота развития НЯ, обусловленных применением исследуемых препаратов, с учетом длительности исследования была низкой, но статистически значимо различалась между группами: в группе аспирина и группе плацебо составляла 16,75 и 13,54% ($p<0,0001$). Наибольшая частота сообщений о развитии НЯ, обусловленных применением исследуемых препаратов (1% или более в любой группе), отмечалась для диспепсии (3,6 и 3,14% соответственно), носовых кровотечений (1,85 и 0,89% соответствен-

но), гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (1,12 и 0,96% соответственно), боль в верхней части живота (1,08 и 0,92% соответственно). О развитии ЖКК сообщалось нечасто и, как и предполагалось, чаще такие кровотечения отмечались в группе аспирина (0,24 и 0,03% соответственно).

Выводы

Частота развития неблагоприятных исходов была намного меньше предполагаемой, что, возможно, отражает современную тактику снижения риска, что обуславливает

отражение в исследовании популяции с низким риском развития осложнений ССЗ.

Роль приема аспирина с целью первичной профилактики у лиц со средним риском, следовательно, не может быть определена на основании результатов данного исследования.

Как бы там ни было, полученные данные об эффективности приема аспирина совпадают с опубликованными ранее результатами исследований, включавших больных с низким риском развития осложнений ССЗ.

Вопросы и комментарии

1. Почему было решено выполнить исследования ARRIVE?

Данные об эффективности применения аспирина с целью первичной профилактики осложнений ССЗ оставались противоречивыми. Так, результаты мета-анализа 11 клинических исследований по оценке эффектов приема аспирина с целью первичной профилактики, в которые в целом были включены 118 445 участников, свидетельствовали о том, что применение аспирина приводит к снижению ОР развития ИМ и смерти на 22 и 6% соответственно, но обуславливает повышение ОР развития ЖКК и геморрагического инсульта на 59 и 33% соответственно [1, 18]. Такое увеличение риска кровотечений стало основанием для вопроса о том, каким должен быть риск развития осложнения ССЗ, чтобы применение аспирина с целью первичной профилактики становилось приемлемым с клинической точки зрения. Действительно, у лиц с низким риском развития осложнений ССЗ относительное преимущество приема аспирина сопровождается лишь пограничным влиянием на абсолютный риск развития таких осложнений, так что использование аспирина становится в основном необоснованным. Для уточнения суммарных преимуществ приема аспирина с целью первичной профилактики было запланировано 4 дополнительных исследования, в которых предполагалось включить лиц с более высоким риском развития осложнений ССЗ: в 2 РКИ планировали включить больных с СД (ASCEND и ACCEPT-D), в 1 РКИ лиц более пожилого возраста (ASPREE) и в 1 РКИ — лиц, имеющих средний риск развития осложнений ССЗ (ARRIVE).

2. Каковы основные результаты исследования ARRIVE?

По данным анализа, выполненного исходя из допущения, что все участники применяли назначенное лечение, не отмечалось статистически значимых различий между группами по основному комбинированному показателю частоты развития первого из таких подтвержденных неблагоприятных исходов, как ИМ, инсульт, смерть от осложнений ССЗ, нестабильная стенокардия или ПНМК: в группе аспирина и группе плацебо такие исходы развились у 4,29 и 4,48% участников соответственно (отношение риска 0,96 при 95% ДИ от 0,81 до 1,13; $p=0,6038$). Однако, по данным анализа в зависимости от реально применявшегося лечения, отношение риска для такого показателя было меньше и составляло 0,81 (при 95% ДИ от 0,64 до 1,02; $p=0,0756$); причем выраженность снижения частоты развития смертельного или несмертельного ИМ, по данным такого анализа, достигало уровня статистической значимости, но в отсутствие влияния приема аспирина по сравнению с плацебо на смертность. ЖКК в большинстве случаев были слабовыраженными, но частота их была почти в 2 раза выше в группе аспирина, по данным анализа, выпол-

ненного исходя из допущения, что все участники применяли назначенное лечение (отношение риска 2,11 при 95% ДИ от 1,36 до 3,28; $p=0,0007$).

3. Какие особенности исследования ARRIVE следует учитывать при интерпретации его результатов?

При интерпретации результатов исследования ARRIVE следует обратить внимание на некоторые его особенности. Первоначально исследование планировалось исходя из допущения, что частота развития неблагоприятных исходов в группе плацебо будет достигать 13,4%. Поскольку действительная частота развития таких исходов оказалась меньше, авторы исследования расширили основной показатель, добавив в него частоту развития нестабильной стенокардии и ПНМК. При этом протокол исследования был изменен таким образом, что оно должно было выполняться до достижения определенного не числа неблагоприятных исходов, а определенного периода наблюдения. В результате число развившихся неблагоприятных исходов оказалось существенно меньше предполагаемого на основании расчетного риска развития осложнений ССЗ в исследуемой популяции (предполагаемое и действительное число таких исходов составляло 550 и 1488 соответственно). Исследователи признавали, что часть неблагоприятных исходов могла быть не установлена в связи с трудностями их выявления. А раз так, то несмотря на относительно большую выборку участников, включенных в двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ, и попытки увеличить число неблагоприятных исходов за счет расширения основного показателя, в конечном итоге исследование не было посвящено получению ответа на вопрос о роли применения аспирина у лиц, имеющих средний риск развития осложнений ССЗ, так как в исследовании в основном были включены участники с низким риском таких осложнений. Комментируя в редакционной статье результаты исследования ARRIVE, D. Capodanno и D.J. Angiolillo [19] отмечают большое число участников, которые досрочно прекратили прием исследуемого препарата (примерно 30% в каждой группе). Поскольку случаи использования участниками исследования тактики лечения в одной группе, соответствующей тактике лечения в другой группе, не регистрировали, а случаи несоблюдения предписанного режима терапии оценивали только на основании сообщений самих участников, результаты анализа как выполненного исходя из допущения, что все участники применяли назначенное лечение, так и в зависимости от реально применявшегося лечения следует интерпретировать с осторожностью, особенно с учетом расхождения результатов таких анализов и меньшей статистической мощностью исследования по сравнению с предполагаемой.

4. Могла ли повлиять на результаты исследования ARRIVE неоптимальная доза аспирина?

Вопрос об оптимальной дозе аспирина продолжает обсуждаться [20]. Следует отметить, что в другом исследовании, результаты которого также были опубликованы в журнале *Lancet* в 2018 г., была предпринята попытка ответить на вопрос об эффективности применения постоянных доз аспирина у лиц, имеющих разную массу тела [21]. В ходе выполнения исследования ARRIVE в группе плацебо минимальная и максимальная масса тела составляла 43 и 177 кг и, очевидно, представляет интерес ответ на вопрос о том, сохранялись бы результаты исследования нейтральными, если бы доза аспирина подбиралась в зависимости от массы тела. Анализ частоты развития осложнений ССЗ в зависимости от определенного индекса массы тела в исследовании ARRIVE был запланированным. Несмотря на то что в продолжающихся в настоящее время 2 РКИ по оценке эффектов аспирина применяется его определенная постоянная доза, применяемая с целью первичной профилактики, результаты таких исследований могут оказаться полезными. В исследовании ANDAMAN сравнивается эффективность приема аспирина 1 или 2 раза в сутки, а в исследовании ADAPTABLE — эффективность применения высокой и низкой доз аспирина. Наконец, одним из важных вопросов, ответ на который пока не получен, остается вопрос об эффективности аспирина для профилактики рака (результаты анализа, посвященного оценке влияния приема аспирина на частоту развития рака пока не были представлены в отчете об исследовании ARRIVE), так как для получения определенных данных о частоте развития рака необходимо более длительное наблюдение (например, в течение более 10 лет) [22].

5. Какие можно выделить наиболее важные для практикующего врача результаты исследования ARRIVE?

Можно выделить по крайней мере 3 ключевых положения, которые следуют из результатов исследования

ARRIVE. Во-первых, в целом полученные результаты повторяют данные, полученные ранее в ходе выполнения клинических исследований по оценке эффективности применения аспирина с целью первичной профилактики у лиц с низким риском развития осложнений ССЗ. С одной стороны, результаты таких исследований подтверждают клинические рекомендации, в соответствии с которыми прием аспирина считается необоснованным в таких ситуациях, но, с другой стороны, остается неустановленной роль приема аспирина с целью первичной профилактики у лиц без СД, но имеющих, по крайней мере, средний риск развития осложнений ССЗ. В таких случаях в соответствии с европейскими рекомендациями применение антиагрегантов считается необоснованным у лиц без ССЗ в связи с увеличением риска тяжелых кровотечений [5]. В то же время в США эксперты рабочей группы по профилактике (US Preventive Services Task Force) поддерживают тактику применения аспирина в зависимости от возраста и риска развития осложнений ССЗ в течение 10 лет, который рассчитывают с помощью специальных формул [4]. Во-вторых, результаты исследования ARRIVE подчеркивают несовершенство современных методов оценки риска, которые переоценивают риск развития осложнений ССЗ в течение 10 лет и в основном основаны на исторических данных. Так что очевидна необходимость более надежных современных методов расчета риска развития осложнений ССЗ. Наконец, результаты исследования ARRIVE могут стать основанием для выполнения прагматических клинических исследований в современных условиях более частого применения профилактических или терапевтических вмешательств. Наконец, в целом отрицательные тенденции получения отрицательных результатов исследования по оценке эффективности применения аспирина с целью первичной профилактики, особенно у лиц без СД, позволяют предположить необходимость новых подходов к исследованиям вмешательств, направленных на первичную профилактику осложнений ССЗ.

Таблица. Исходные характеристики участников исследования

Характеристика	Группа аспирина (n=6270)	Группа плацебо (n=6276)
Мужской пол, число больных (в %)	70,5	70,4
Европеоидная раса, число больных (в %)	97,8	97,9
Курение сигарет в настоящее время, число больных (в %)	28,8	28,5
Масса тела, кг	82 (35—163)	82 (43—177)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,3±4,3	28,5±4,3
Повышенный уровень общего ХС в крови, число больных (в %)	58,2	58,3
Повышенный уровень ХС ЛПНП в крови, число больных (в %)	44,3	45,7
Низкий уровень ХС ЛПВП в крови, число больных (в %)	13,7	13,9
Уровень САД, мм рт.ст.	145 (80—199)	145 (95—215)
Прием антигипертензивных препаратов, число больных (в %)	64,4	65,3
Средняя оценка по Фрамингемской шкале (10-летний риск развития КБС), баллы	13,9±6,4	14,1±6,4
Средняя оценка по шкале риска развития ССЗОА, баллы**	17,3±9,8	17,4±9,7

Примечание. * — данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или как медиана (диапазон), если не указано другое; ** — оценка по шкале риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, Американского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов. ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; САД — систолическое артериальное давление; КБС — коронарная болезнь сердца; ССЗОА — сердечно-сосудистое заболевание, обусловленное атеросклерозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Guirguis-Blake J.M., Evans C.V., Senger C.A., 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;164:804–813.
2. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
3. *Smith S.C. Jr, Benjamin E.J., Bonow R.O., 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;124:2458–2473.
4. *Bibbins-Domingo K.* Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836–845.
5. *Piepoli M.F., Hoes A.W., 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 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). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
6. *Peto R., Gray R., Collins R., et al.* Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 313–316.
7. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321:129–135.
8. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233–241.
9. *Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., 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. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
10. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89–95.
11. *Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M., et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–1304.
12. *Ogawa H., Nakayama M., Morimoto T., et al.* Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134–2141.
13. *Belch J., MacCuish A., Campbell I., et al.* The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
14. *Fowkes F.G., Price J.F., Stewart M.C., et al.* Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841–848.
15. *Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T., et al.* Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2510–2520.
16. US Food and Drug Administration. Citizen Petition Denial Response From FDA to Bayer Healthcare LLC. Docket ID: FDA- 1977-N0018. 2014. [www.regulations.gov/#!documentDetail;D=FDA- 1977-N-0018-0101](http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=FDA-1977-N-0018-0101) (accessed March 3, 2016).
17. *Van't Hof J.R., Duval S., Walts A., et al.* Contemporary primary prevention aspirin use by cardiovascular disease risk: impact of US Preventive Services Task Force recommendations, 2007–2015: a serial, cross-sectional study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006328.
18. *Whitlock E.P., Burda B.U., Williams S.B., et al.* Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:826.
19. *Capodanno D., Angiolillo D.J.* Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2018;392:988–990. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31990-1.
20. *Capodanno D., Patel A., Dharmashankar K., et al.* Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:180–187.
21. *Rothwell P.M., Cook N.R., Gaziano J.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;392:387–399.
22. *Patrignani P., Patrono C.* Aspirin and cancer. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:967–976.