

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-7

# Эффективная антитромботическая терапия при мультифокальном атеросклерозе

В.В. Кашталап, Д.Ю. Седых

НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия

## РЕЗЮМЕ

Известно, что для пациентов с мультифокальным атеросклерозом важна оптимизация управления сопутствующими ишемическими сердечно-сосудистыми рисками с помощью своевременной и полноценной хирургической коррекции, а также эффективного медикаментозного лечения.

В настоящей работе представлен опыт применения низкой дозы желудочнорастворимой (буферной) формы оригинального препарата ацетилсалициловой кислоты на примере лечения мужчины 62 лет с отягощенным наследственным кардиоваскулярным анамнезом, дислипидемией и гипертонической болезнью. Препарат применяли в составе антитромботической терапии мультифокального атеросклероза (коронарный бассейн и бассейн артерий нижних конечностей), ишемической болезни сердца в форме стенокардии, на фоне перенесенного инфаркта миокарда и эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий при сопутствующем анамнезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Несмотря на сохраняющийся высокий ишемический риск, у пациента в течение 10 мес. применения лекарственного препарата не выявлены признаки прогрессирования периферического атеросклероза, не зарегистрировано развитие новых атеротромботических сердечно-сосудистых событий и геморрагических осложнений, что свидетельствует об эффективности и безопасности лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мультифокальный атеросклероз, антитромботическая терапия, ацетилсалициловая кислота, желудочнорастворимая форма, приверженность лечению.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кашталап В.В., Седых Д.Ю. Эффективная антитромботическая терапия при мультифокальном атеросклерозе. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(1):42–47. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-7.

## Effective antithrombotic therapy in multifocal atherosclerosis

V.V. Kashtalap, D.Yu. Sedykh

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

## ABSTRACT

Optimizing the management of ischemic cardiovascular risks through timely and comprehensive surgical interventions, as well as effective drug therapy, is crucial for patients with multifocal atherosclerosis.

This article summarizes the experience of using low-dose buffered acetylsalicylic acid (ASA) in a 62-year-old man with a family history of cardiovascular disease, dyslipidemia, and hypertension. The drug was added to the antithrombotic therapy for multifocal atherosclerosis (coronary and lower limb arteries), ischemic heart disease (stable angina pectoris), myocardial infarction, and coronary artery endovascular revascularization, along with a concomitant duodenal ulcer. Despite the high risk of ischemia, there were no reported signs of peripheral atherosclerosis progression or new thrombotic cardiovascular or hemorrhagic events during a 10-month course of low-dose buffered ASA. This illustrates the efficacy and safety of the treatment.

**KEYWORDS:** multifocal atherosclerosis, antithrombotic therapy, acetylsalicylic acid, buffered, adherence to treatment.

**FOR CITATION:** Kashtalap V.V., Sedykh D.Yu. Effective antithrombotic therapy in multifocal atherosclerosis. Russian Medical Inquiry. 2024;8(1):42–47 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-7.

## ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз представляет собой системное заболевание, поражающее несколько бассейнов магистральных артерий. Согласно актуальным представлениям атеросклероз принято считать мультифокальным при верификации стенозов в двух или более артериальных бассейнах [1]. Распространенность мультифокального атеросклероза (МФА) высока. Так, атеросклероз коронарных артерий (КА) сочетается с атеросклерозом брахицефальных артерий (БЦА) (критерий — стеноз >70%) в 5–9% случаев, а с атеросклерозом артерий нижних конечностей (АНК) (критерий — лодыжечно-плечевой индекс <0,90) — в 7–16%. Атеросклероз БЦА сопровождается атеросклерозом КА у 39–61% пациентов, атеросклерозом АНК — у 18–22%. Атеросклерозу АНК сопутствует атеросклероз КА в 25–70% наблюдений, а атеросклероз БЦА — в 14–19% [2]. Согласно данным международного многоцентрового регистра хронических форм атеросклероза REACH мультифокальное поражение регистрировалось у 22,8% из 19 117 пациентов, включенных в регистр, при этом именно при МФА риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) оказался наиболее высоким [3].

Данные российской части регистра также указывают на наличие сопутствующего поражения другого сосудистого бассейна у трети пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), частота которого закономерно повышается с увеличением возраста пациентов [4].

В Кузбассе среди пациентов, поступающих в стационар с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, доля МФА с тремя вовлеченными бассейнами составляет 14,1%, двумя — 85,9%, кроме того, у 76,2% наблюдается прогрессирование стенозов в динамике [5]. Частота верификации МФА при остром коронарном синдроме (ОКС) без подъема ST в трех бассейнах составляет 31%, в двух — 13% и в дальнейшем прогрессирует в одном бассейне в 19,4% случаев, в двух — в 33%, в трех — в 41,8% [6]. Среди пациентов с ИМ МФА выступает независимым предиктором повторного ИМ в течение 5 лет у 26,5% пациентов [7]. Согласно полученным данным на фоне развития некроза миокарда прогрессирование атеросклероза происходит за счет индукции манифестирующей нестабильной бляшкой воспалительных факторов [8], при этом вероятность неблагоприятного исхода ОКС возрастает с увеличением степени стенозирования пораженной атеросклерозом некоронарной артерии [9].

В настоящее время, несмотря на большое медико-социальное значение, существуют объективные и субъективные сложности активной скрининговой диагностики МФА, особенно в случаях клинических проявлений заболевания лишь в одном манифестирующем сосудистом бассейне. Недостаточная диагностика МФА затрудняет эффективное управление рисками ССО с помощью агрессивных подходов к медикаментозной профилактике, а также своевременного хирургического лечения, направленного на реваскуляризацию ишемизированного артериального бассейна. В амбулаторной сети пациенты с МФА, как правило, наблюдаются у разных специалистов в зависимости от бассейна с более тяжелым поражением артерий или преобладающей клиникой. Так, 45–75% пациентов с преобладанием клинической картины коронарного атеросклероза ведут кардиологи и кардиохирурги, 15–20% пациентов с атеросклерозом БЦА — неврологи или ангионеврологи, сосудистые хирурги; 15% пациентов с симптомами атеросклероза АНК наблюдаются у сосудистого или общего хирурга. Учитывая, что даже в случае хирургической реваскуляризации бассейнов, пораженных атеросклерозом, в отдаленном периоде сохраняются риски ишемических ССО [7, 10], необходимо оптимизировать стратегию ведения пациентов с МФА, в частности за счет эффективного лечения (агрессивной антитромботической и липидснижающей терапии), модифицирующего прогноз. Данное направление крайне актуально, учитывая недостаточную приверженность лечению пациентов с атеросклерозом некоронарных артерий по сравнению с больными ИБС в реальной клинической практике. Так, ацетилсалициловую кислоту (АСК) принимают лишь 40% пациентов с некоронарным поражением против 88% при ИБС,  $\beta$ -адреноблокаторы — 34% против 74%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 31% против 57%, статины — 27% против 67% [11].

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ИБС, острым ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ), ОКС без подъема сегмента ST ЭКГ для пациентов с высоким ишемическим риском ССО при отсутствии высокого риска кровотечений АСК остается базисным компонентом в составе усиленной антитром-

ботической терапии (АТТ) в сочетании с другим ингибитором агрегации тромбоцитов.

Под высоким ишемическим риском понимают наличие у пациента многососудистого поражения КА, в сочетании как минимум с одним из признаков [12]:

- ♦ сахарный диабет, требующий приема медикаментов;
- ♦ перенесенный ИМ;
- ♦ атеросклеротическое поражение периферических артерий;
- ♦ хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 15–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Высокий риск кровотечений определяют следующие критерии [12]:

- ♦ перенесенное в анамнезе внутримозговое кровоизлияние, ишемический инсульт или другая внутримозговая патология;
- ♦ недавнее кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или анемия вследствие потери крови из ЖКТ, другая патология ЖКТ, ассоциирующаяся с повышенным риском кровотечения;
- ♦ печеночная недостаточность;
- ♦ геморрагический диатез;
- ♦ старческий возраст и синдром «хрупкости»;
- ♦ хроническая болезнь почек, требующая диализа, или СКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [12].

Стандартом лечения пациентов с МФА в настоящее время признана терапия низкими дозами АСК в сочетании с ривароксабаном в дозе 2,5 мг [12, 13].

Между тем в разных странах и при различных показаниях к приему АСК врачи назначают препарат недостаточно часто [14]. В России при верификации ИБС АСК чаще назначают кардиологи по сравнению с терапевтами (46% против 39%). Кроме того, от 10 до 50% пациентов, которым была назначена АСК, прекращали терапию или прерывали ее ввиду развития побочных явлений, при этом 30% из этих пациентов отменяли прием АСК по собственной инициативе [15]. Отказ пациентов от приема АСК наиболее часто оказался ассоциирован с такими факторами, как женский пол, курение, одиночество, низкий уровень образования, нетяжелые неврологические нарушения, прием пероральных антикоагулянтов после церебральных ишемических событий, отдаленный период после стентирования КА [14]. Согласно постмаркетинговому опросу компании Ipsos, проведенному в феврале 2023 г. в России (n=4573, трудоспособный возраст), препараты АСК в 57% случаев пациенты принимают не ежедневно постоянно, а курсами или по требованию — при ухудшении самочувствия. В 30% случаев такой режим приема препарата порекомендовал медицинский работник, 29% пациентов убеждены, что лекарственные средства нельзя принимать постоянно, 26% респондентов считают, что необходимо предоставить организму периодический отдых от АСК, 25% указали на то, что их возраст не требует постоянного приема любых лекарств [15].

Следует отметить, что плохая приверженность лечению АСК (несоблюдение режима приема или отмена препарата) сопряжена с угрожающими прогностическими последствиями. Шведский регистр SWEDHEART показал, что в случае отмены АСК риск сердечно-сосудистых событий в течение последующих 3 лет повышается на 46% при исходном назначении АСК для вторичной профилактики и на 28% при назначении препарата для первичной профилактики, не снижаясь со временем [16]. По данным метаана-

лиза исследований, включающих 50 279 пациентов с ИБС, отказ от приема АСК повышает риск кардиоваскулярных осложнений в 3 раза, а при наличии стенозов в КА — в десятки раз [17]. Согласно многоцентровому проспективному исследованию SAPAT у пациентов с ИБС регулярный прием 75 мг АСК в сутки в течение 50 мес. позволил уменьшить риск нефатального ИМ на 39% и крупных сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, смерть) на 32% [18, 19]. Также эффективность приема низких доз АСК подтверждена в рандомизированных исследованиях у разных категорий пациентов: после церебральных событий (снижение риска инсульта и смерти на 18%) [20], при острой и хронической ИБС (снижение риска ИМ и внезапной смерти на 34%) [21], для профилактики тромботических осложнений после хирургических вмешательств на сосудах (аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, артериовенозное шунтирование, ангиопластика и стентирование коронарных и сонных артерий).

Наиболее частые побочные эффекты АСК, которые приводят к прекращению ее приема, связаны с ее воздействием на слизистую оболочку ЖКТ и зависят от исходной дозы. В расчете на 100 случаев АСК-ассоциированных побочных эффектов в год регистрируется 10–40 случаев диспепсии, по 0,5–1 — гастропатии и энтеропатии [22, 23]. Для снижения частоты побочных явлений рекомендуется:

- ♦ уменьшить дозу АСК до 75 мг/сут;
- ♦ перевести пациента на буферную форму АСК;
- ♦ минимизировать лекарственные взаимодействия (антикоагулянты, стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты);
- ♦ назначить ингибиторы протонной помпы пациентам категории риска (пожилой возраст, комбинированная АТТ, анамнез кровотечения из ЖКТ и/или хеликобактерная инфекция) [24–26].

При комбинированной АТТ следует отдавать предпочтение препаратам, показавшим меньшую частоту геморрагических осложнений с сопоставимой антитромботической эффективностью, использовать минимально возможную дозу АСК [24].

Эксперты рекомендуют выбирать преимущественно желудочнорастворимую (буферную) форму АСК с минимально возможной дозой 75 мг, например оригинальный препарат Кардиомагнил® [25]. Метаанализ 50 исследований показал, что АСК в низких дозах безопаснее препаратов ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов в отношении реализованного риска кровотечений из ЖКТ [27]. Буферную форму АСК отличает ряд значительных преимуществ:

- ♦ благодаря содержанию в составе гидроксида магния происходит нейтрализация «добавленной» кислотности от АСК в желудке;
- ♦ гидроксид магния создает микроокружение для частиц АСК, ускоряя их растворение, за счет чего уменьшается время контакта АСК со слизистой оболочкой желудка при выраженном антиагрегантном эффекте [28];
- ♦ применение буферных форм АСК связано с меньшим риском развития язв ЖКТ и диспепсии по сравнению с кишечнорастворимыми формами АСК [29, 30].

Переход с кишечнорастворимой формы АСК в дозе 100 мг на желудочнорастворимую форму препарата в дозе 75 мг не приводит к потере эффективности лечения. Так, при приеме желудочнорастворимой формы АСК всасывание препарата начинается в желудке, где в кислой среде

АСК остается в нейтральном (липофильном) состоянии, поэтому быстро и практически полностью попадает в кровоток через билипидный слой мембран клеточек. Кишечно-растворимые таблетки АСК покрыты оболочкой, за счет которой действующее вещество начинает растворяться и всасываться в кишечнике, где в щелочной среде АСК диссоциирует на ионы, что увеличивает ее гидрофильность и препятствует всасыванию [31]. Кроме того, в кишечнике часть АСК гидролизует до салициловой кислоты, которая в отличие от АСК не оказывает такого выраженного антиагрегантного эффекта [32]. Таким образом, биодоступность желудочнорастворимой формы АСК выше, чем кишечнорастворимой формы, а по некоторым данным различия биодоступности достигают 44% и более [33]. В зарубежных обзорах клинических исследований отмечается большая эффективность желудочнорастворимой формы АСК [34]. Российские исследования также подтвердили преимущество желудочнорастворимой формы АСК (Кардиомагнил® 75 мг) по сравнению с ее кишечнорастворимой формой в дозе 100 мг [35, 36]. Недавно завершившееся наблюдательное неинтервенционное ретроспективное исследование пациентов с атеросклеротическими заболеваниями КАРДИНАЛ показало, что назначение желудочнорастворимой формы АСК (Кардиомагнил® 75 мг) было связано со снижением вероятности развития ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 32% по сравнению с применением 100 мг АСК в кишечнорастворимой оболочке [37].

Желудочнорастворимая форма АСК обеспечивает более предсказуемую эффективность в отличие от кишечнорастворимой формы, что имеет значение не только при острых состояниях, но и при лечении хронических атеросклеротических заболеваний, в том числе в группах пациентов с сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, ожирением. Эксперты по тромбозам Европейского общества кардиологов ввиду низкой биодоступности кишечнорастворимой формы АСК и плохой абсорбции ее из тонкого кишечника признают факт возможного неполноценного ингибирования тромбоцитов у пациентов с избыточной массой тела, в связи с чем при индексе массы тела >35 кг/м<sup>2</sup> или массе тела >120 кг предпочтение следует отдавать желудочнорастворимой АСК [38]. Российские эксперты в актуальных клинических рекомендациях по лечению транзиторной ишемической атаки и ишемического инсульта, утвержденных Минздравом России в 2021 г., также отметили преимущество желудочнорастворимой формы АСК у пациентов с ожирением.

Таким образом, несомненно, что применение буферной формы АСК (Кардиомагнил®) эффективно, безопасно и предпочтительно в качестве компонента АТТ при МФА в рамках вторичной профилактики.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мужчина К., 62 года, амбулаторный пациент кардиологической поликлиники ГБУЗ «КККД».

### Клинический диагноз

Основное заболевание: мультифокальный атеросклероз. ИБС. Стенокардия напряжения, функциональный класс (ФК) I (по Канадской классификации). Постинфарктный кардиосклероз (14.07.2020). Состояние после чрескожного коронарного вмешательства со стентировани-



ем правой коронарной артерии (14.07.2020 2DES (стент с лекарственным покрытием 2-го поколения). Остаточный стеноз интермедианной артерии 60% (артерия малого диаметра). Хроническая сердечная недостаточность I, ФК I (по Нью-Йоркской классификации).

Фоновое заболевание: атеросклероз артерий нижних конечностей. Стеноз большеберцовой артерии слева 20%, справа 15%. Хроническая ишемия нижних конечностей I стадии (по Покровскому). Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, медикаментозно контролируемая артериальная гипертензия. Дислипидемия по Фредриксону II А типа (очень высокий риск, целевой уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) <1,4 ммоль/л).

Сопутствующие заболевания: язва двенадцатиперстной кишки (03.2023), ремиссия. Хронический некалькулезный холецистит, ремиссия.

#### АНАМНЕЗ ЖИЗНИ

Туберкулез, вирусные гепатиты, инфекции, передающиеся половым путем, отрицает. Хронические заболевания: хронический некалькулезный холецистит, ремиссия. Аллергологический анамнез не отягощен. Гемотрансфузии не проводили. Травм и операций не было. Бывший курильщик. Наследственный анамнез отягощен: у матери — гипертоническая болезнь, у отца — ИБС и атеросклероз АНК.

#### АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клинические признаки артериальной гипертензии с 2015 г., максимальное повышение артериального давления до 200/100 мм рт. ст., адаптирован к 130/80 мм рт. ст. Обследован, установлен диагноз гипертонической болезни. В тот же период времени верифицирована дислипидемия. Гипотензивная и липидснижающая терапия регулярная. Инсульты отрицает. Нарушений ритма и проводимости не отмечено. 14.07.2020 без предшествующей стенокардии перенес неосложненный Q-образующий задний ИМ. По данным коронарографии выявлено двухсосудистое поражение (острая окклюзия правой коронарной артерии 100%, стеноз интермедианной артерии 60% (артерия малого диаметра). Инфарктзависимая артерия стентирована. После перенесенного ИМ и вмешательства пациенту рекомендованы: АСК в кишечнорастворимой оболочке 100 мг в обед после еды, тикагрелор 90 мг 2 р/сут (утром и вечером) в течение 12 мес., бисопролол 2,5 мг утром, периндоприл 5 мг утром, амлодипин 2,5 мг вечером, аторвастатин 80 мг на ночь. Кроме того, пациенту разъяснены принципы модификации образа жизни, особенности последующего диспансерного наблюдения, необходимость получения льготного лекарственного обеспечения. В последующем у пациента сохранялась клиническая картина стенокардии напряжения ФК I (по Канадской классификации), обусловленная остаточным поражением интермедианной артерии, технически недоступной для реваскуляризации, поэтому антиангинальная терапия была усилена (бисопролол 5 мг). С 2021 по 2022 г. дополнительно к АСК принимал тикагрелор 60 мг 2 р/сут, также была снижена доза аторвастатина до 40 мг/сут с достижением значений содержания ЛПНП 1,2 ммоль/л.

В начале марта 2023 г. на фоне грубых нарушений диеты, стресса и приема двойной АТТ у пациента развилась клиническая картина обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки без кровотечения, в связи с чем кардиолог отменил все препараты АТТ на период лечения

до рубцевания язвы, что и было подтверждено данными эзофагогастродуоденоскопии. В дальнейшем возобновлен прием АСК в желудочнорастворимой (буферной) форме (Кардиомагнил®) 75 мг/сут под прикрытием ингибитора протонной помпы эзомепразола 20 мг утром. В конце того же месяца при плановом ультразвуковом исследовании (УЗИ) периферических бассейнов признаков атеросклероза в БЦА не выявлено, но обнаружены «немые» стенозы большеберцовой артерии (слева 20%, справа 15%).

Консультация сосудистого хирурга: хирургическое лечение не показано. Дополнительно к назначенному лечению пациенту рекомендован прием ривароксабана 2,5 мг утром и УЗИ АНК 1 раз в год.

Во время визита в поликлинику 18.01.2024 нарастания клиники коронарной недостаточности не отмечено. Пациент отрицает любые жалобы со стороны ЖКТ. Регулярно принимает АСК в желудочнорастворимой (буферной) форме (Кардиомагнил®) 75 мг/сут, ривароксабан 2,5 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, периндоприл 5 мг/сут, амлодипин 2,5 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут и эзомепразол 20 мг/сут. Физикальное обследование без значимых отклонений. Артериальная гипертензия скомпенсирована, достигнуты целевые значения содержания ЛПНП и частоты сердечных сокращений в покое. По данным ЭКГ ишемических изменений в миокарде не определяется, признаки рубцов задней стенки левого желудочка, ритм синусовый, частота сердечных сокращений 62 в 1 мин. По данным ЭхоКГ глобальная сократительная функция левого желудочка в норме, по клапанам и полостям без особенностей. По данным ультразвукового дуплексного исследования АНК отмечаются стенозы большеберцовой артерии слева и справа прежней степени, без признаков прогрессирования атеросклероза в других АНК.

За период приема АСК (Кардиомагнил®) в низкой дозе у пациента не зарегистрировано крупных геморрагических осложнений, несмотря на имевшийся язвенный анамнез, а также крупных ССО ишемического генеза при исходно высоком их риске (перенесенный ИМ, периферический атеросклероз), что подтверждает целесообразность назначения АСК в этой лекарственной форме для вторичной профилактики новых атеротромботических событий как эффективного и безопасного препарата в составе АТТ при МФА. Показанный практический опыт согласуется с действующими клиническими рекомендациями и мнением экспертов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую распространенность МФА по результатам различных исследований и регистров, существующие в реальной клинической практике сложности диагностики и ведения пациентов с данной патологией, среди пациентов часто наблюдается недостаточная приверженность лечению, в том числе и АТТ, на фоне сохраняющихся высоких рисков ишемических ССО. В настоящей работе представлены критерии, относящие пациента в группу высокого ишемического риска. Показано, что применение пациентами с МФА в качестве одного из компонентов АТТ желудочнорастворимой (буферной) формы оригинального препарата АСК (Кардиомагнил®) в дозе 75 мг/сут безопасно в отношении геморрагических исходов и эффективно с позиции вторичной профилактики новых атеротромботических событий. ▲

## Литература / References

1. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В., Барбараш Л.С. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2011;8(51):66–71. PMID 21942962. [Barbarash O.L., Zykov M.V., Kashtalap V.V., Barbarash L.S. Prevalence and clinical significance of multifocal atherosclerosis in patients with ischemic heart disease. Kardiologiya. 2011;51(8):66–71 (in Russ.)). PMID: 21942962.
2. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):164–221. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-164-221. [2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS). Russian journal of cardiology. 2018;(8):164–221 (in Russ.)). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
3. Suárez C., Zeymer U., Limbourg T. et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. Vasc Med. 2010;15(4):259–265. DOI: 10.1177/1358863X10373299.
4. Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). Кардиология. 2009;10:9–15. [Panchenko E.P. Results of three year observation of outpatients with clinical manifestations of atherothrombosis (analysis of Russian population of REACH registry). Kardiologiya. 2009;49(10):9–15 (in Russ.)). PMID: 19845512.
5. Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Коломыцева И.С. и др. Прогрессирование мультифокального атеросклероза после инфаркта миокарда. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013;6(3):23–28. [Kashtalap V.V., Barbarash O.L., Kolomytseva I.S. et al. Progression of multifocal atherosclerosis after myocardial infarction. Kardiologiya i Serdечно-Sosudistaya Khirurgiya. 2013;6(3):23–28 (in Russ.)).
6. Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нагирняк О.А. и др. Оценка исходов и тактики лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по данным 5-летнего наблюдения. Кардиология. 2018;58(7):32–40. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10141. [Berns S.A., Shmidt E.A., Nagirnyak O.A. et al. Assessment of Outcomes and Treatment Tactics in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Data of Five-Year Follow-up. Kardiologiya. 2018;58(7):32–40 (in Russ.)). DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10141.
7. Барбараш О.Л., Седых Д.Ю., Горбунова Е.В. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017;16(1):10–50. DOI: 10.18087/rhj.2017.1.2280. [Barbarash O.L., Sedykh D.Yu., Gorbunova E.V. Key factors determining the risk of recurrent myocardial infarction. Russian Heart Journal. 2017;16(1):10–50 (in Russ.)). DOI: 10.18087/rhj.2017.1.2280.
8. Зыков М.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В. и др. Клиническая и прогностическая значимость интерлейкина-12 у пациентов с инфарктом миокарда. Медицинская иммунология. 2011;13(2–3):219–226. DOI: 10.15789/1563-0625-2011-2-3-219-226. [Zykov M.V., Barbarash O.L., Kashtalap V.V. et al. Clinical and prognostic value of interleukin-12 in patients with acute myocardial infarction. Medical Immunology (Russia). 2011;13(2–3):219–226 (in Russ.)).
9. Барбараш Л.С., Кашталап В.В., Зыков М.В. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010;3(5):31–36. [Barbarash L.S., Kashtalap V.V., Zykov M.V. et al. Prevalence and clinical value of multifocal atherosclerosis in patients with myocardial infarction and st segment elevation. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2010;3(5):31–36 (in Russ.)).
10. Baumgartner I., Norgren L., Fowkes F.G.R. et al. Cardiovascular Outcomes After Lower Extremity Endovascular or Surgical Revascularization: The EUCLID Trial. J Am Coll Cardiol. 2018;72(14):1563–1572. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.046.
11. Welten G.M., Schouten O., Hoeks S.E. et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2008;51(16):1588–1596. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.077.
12. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076. [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076 (in Russ.)). DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
13. Aboyans V., Bauersachs R., Mazzolai L. et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. Eur Heart J. 2021;42(39):4013–4024. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab390.
14. Biondi-Zoccai G.G., Lotrionte M., Agostoni P. et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J. 2006;27(22):2667–2674. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl334.
15. Juul-Möller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet. 1992;340(8833):1421–1425. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92619-q.
16. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71–86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71.
17. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. Lancet. 1991;338(8779):1345–1349. PMID: 1682734.
18. Biondi-Zoccai G., Wu Y., Serrano C.V. Jr et al. Aspirin underuse, non-compliance or cessation: definition, extent, impact and potential solutions in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2015;182:148–54. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.091.
19. 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. HOT Study Group. Lancet. 1998;351(9118):1755–1762. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)04311-6.
20. Bhatia H.S., Trainor P., Carlisle S. et al. Aspirin and Cardiovascular Risk in Individuals With Elevated Lipoprotein(a): The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Am Heart Assoc. 2024;13(3):e033562. DOI: 10.1161/JAHA.123.033562.
21. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Rheumatology Science and Practice. 2018;56:1–29 (in Russ.)). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
22. Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. BMJ. 1995;310(6983):827–830. DOI: 10.1136/bmj.310.6983.827.
23. Serebruany V.L., Malinin A.I., Eisert R.M. et al. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. Am J Hematol. 2004;75(1):40–47. DOI: 10.1002/ajh.10451.
24. Steg P.G., Huber K., Andreotti F. et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2011;32(15):1854–1864. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr204.
25. Herlitz J., Tóth P.P., Naesdal J. Low-dose aspirin therapy for cardiovascular prevention: quantification and consequences of poor compliance or discontinuation. Am J Cardiovasc Drugs. 2010;10(2):125–141. DOI: 10.2165/11318440-000000000-00000.
26. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастро-энтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(3):4–18. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A. et al. Recommendations for the prevention and treatment of esophago-gastro-entero-colopathy

induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs "NSAID". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(3):4–18 (in Russ.).

27. Sundström J., Hedberg J., Thuresson M. et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events: A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2017;136(13):1183–1192. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028321.

28. Резолюция Совета экспертов по обмену научным опытом применения антиагрегантов, включая ацетилсалициловую кислоту, в качестве профилактики артериальных сосудистых осложнений COVID-19 в разные периоды заболевания. *Терапия*. 2021;9:113–124. DOI: 10.18565/therapy.2021.9.113-124.

[Resolution of the Council of experts on scientific experience exchange of antiplatelet drugs use, including acetylsalicylic acid for prevention of COVID-19 arterial vascular complications in different time periods of the disease. *Therapy*. 2021;9:113–124 (in Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2021.9.113-124.

29. Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *РМЖ*. 2009;8:570. [Vertkin A.L., Aristarkhova O.Yu., Avdonina E.V. et al. Safety and pharmacoeconomical effectiveness of the use of various acetylsalicylic acid drugs in patients with coronary heart disease. *RMJ*. 2009;8:570 (in Russ.).

30. Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце*. 2013;12(3):145–150.

[Yakovenko E.P., Krasnolobova L.P., Yakovenko A.V. et al. The effect of acetylsalicylic acid preparations on the morphofunctional state of the gastric mucosa in elderly cardiac patients. *Heart*. 2013;12(3):145–150 (in Russ.).

31. Clerici B., Cattaneo M. Pharmacological Efficacy and Gastrointestinal Safety of Different Aspirin Formulations for Cardiovascular Prevention: A Narrative Review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(4):137. DOI: 10.3390/jcdd10040137.

32. Jirmář R., Widimský P. Enteric-coated aspirin in cardiac patients: Is it less effective than plain aspirin? *Cor et Vasa*. 2018;60(2):165–168. DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.05.011.

33. Bhatt D.L., Grosser T., Dong J.F. et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):603–612. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.050.

34. Haastrup P.F., Grønlykke T., Jarbøl D.E. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(3):212–215. DOI: 10.1111/bcpt.12362.

35. Баркаган З.С., Котовщицова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;13(3):1–4.

[Barkagan Z.S., Kotovshchikova E.F. Comparative analysis of the main and side effects of various forms of acetylsalicylic acid. *Clinical pharmacology and therapy*. 2004;13(3):1–4 (in Russ.).

36. Ломакин Н.В., Русанова А.В., Бурячковская Л.И. и др. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014;78(4):206–214.

[Lomakin N.V., Rusanova A.V., Buryachkovskaya L.I. et al. Comparison of antiplatelet efficacy of different forms of acetylsalicylic acid. *Russian Heart Journal*. 2014;78(4):206–214 (in Russ.).

37. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Кафтанов А.Н., Гаврилов Д.В. Эффективность препарата буферной формы ацетилсалициловой кислоты по сравнению с другими препаратами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике: результаты наблюдательного ретроспективного исследования КАРДИНАЛ. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5709. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5709.

[Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V., Kaftanov A.N., Gavrilov D.V. Effectiveness of buffered acetylsalicylic acid compared to other drugs in diseases patients in clinical practice: results of the CARDINAL observational retrospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5709 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5709.

38. Rocca B., Fox K.A.A., Ajjan R.A. et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018;39(19):1672–1686. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy066.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Кашталап Василий Васильевич** — д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической кардиологии НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, б-р имени академика Л.С. Барбараша, д. 6; ORCID iD 0000-0003-3729-616X.

**Седых Дарья Юрьевна** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, б-р имени академика Л.С. Барбараша, д. 6; ORCID iD 0000-0001-7058-2008.

**Контактная информация:** Седых Дарья Юрьевна, e-mail: md-sedih@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири (0419-2022-0002)».

**Конфликт интересов:** отсутствует.

Статья поступила 31.01.2024.

Поступила после рецензирования 16.02.2024.

Принята в печать 29.02.2024.

## ABOUT THE AUTHORS:

**Vasily V. Kashtalap** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Acad. L.S. Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3729-616X.

**Darya Yu. Sedykh** — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Laboratory of Circular Pathology of the Division of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Acad. L.S. Barbarash blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7058-2008.

**Contact information:** Darya Yu. Sedykh, e-mail: md-sedih@mail.ru.

**Financial disclosure:** This work was conducted within the framework of the fundamental theme of the Acad. L.S. Barbarash Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases “Development of innovative models for managing the risk of circulatory system diseases, taking into account comorbidity based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms, and organizational technologies of medical care in the industrial region of Siberia (0419-2022-0002)”.

There is no conflict of interest.

Received 31.01.2024.

Revised 16.02.2024.

Accepted 29.02.2024.