

РАЦИОНАЛЬНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИЕМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПАЦИЕНТАМИ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-371-375

УДК: 615.035

Алимова Е.Р.¹, Ерусланова К.А.²

¹ФГБОУ ВО Военно-Медицинская Академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить наличие или отсутствие показаний для приема ацетилсалициловой кислоты (АСК), а также безопасность терапии среди сверхдолгожителей согласно клиническим рекомендациям.

Материалы и методы. В исследование был включен 81 пациент (71 женщина и 10 мужчин). Критерии включения: пациенты 95 лет и старше (средний возраст $98,3 \pm 1,89$), получающие комбинированную терапию, включая АСК. У пациентов в ходе исследования оценивались анамнестические данные по сопутствующим заболеваниям и фармакотерапии, проводилось комплексное обследование (общий анализ крови (ОАК), эхокардиография). В работе были проанализированы результаты данных исследований и выполнены статистические расчеты.

Результаты. Из общего количества пациентов, вошедших в исследование, регулярно принимают АСК 41,9% ($n=34$). Из них 41,7% ($n=14$) — в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий (наличие задокументированных сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и/или данных ЭхоКГ). А у 58,3% ($n=20$) пациентов, согласно современным рекомендациям, показания к назначению отсутствовали. Во время анализа среди пациентов, которым, согласно клиническим рекомендациям, терапия АСК не была рекомендована, были выявлены группы, у которых был повышен риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК): 30% ($n=6$) пациентов имели в анамнезе язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, 20% ($n=4$) принимали препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств, у 25% ($n=3$) пациентов была тромбоцитопения. У 4 (15,6%) пациентов из данных подгрупп присутствуют одновременно несколько факторов, увеличивающих риск ЖКК.

Выводы. Из общего количества пациентов, вошедших в исследование и принимающих АСК, у большей половины показаний к проведению терапии не было, у подавляющего большинства этой группы были выявлены дополнительные факторы риска развития ЖКК. В то же время у четверти всех участников были показания, но терапия не проводилась. Суммируя все вышесказанное, перед назначением и продолжением терапии АСК врач должен проанализировать целесообразность и безопасность проводимой терапии.

Ключевые слова: гериатрия; долгожители; ацетилсалициловая кислота; полипрагмазия.

Для цитирования: Алимова Е.Р., Ерусланова К.А. Рациональность и безопасность приема ацетилсалициловой кислоты пациентами старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021; 3(7): 371–375. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-371-375

RATIONALITY AND SAFETY OF ACETYLSALICYLIC ACID THERAPY IN CENTENARIANS

Alimova E.R.¹, Eruslanova K.A.²

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the presence or absence of indications for taking acetylsalicylic acid (ASA), as well as the safety of therapy among centenarians according to clinical guidelines.

Materials and methods. The study included 81 patients (71 women and 10 men). Inclusion criteria: patients 95 years and older (mean age 98.3 ± 1.89) receiving combination therapy, including ASA. In the study, the patients' history data on concomitant diseases and pharmacotherapy were assessed, a comprehensive examination (complete blood count (CBC), echocardiography) was performed. In our work, the results of these studies were analyzed, and statistical calculations were performed.

Results. From the total number of patients included in the study, 41.9% regularly take ASA ($n=34$). In 41.7% ($n=14$) were taken as secondary prevention of cardiovascular events (the presence of a documented history of cardiovascular disease). According to current recommendations, 58.3% ($n=20$) of patients had no indications for a prescription. During the analysis among patients for whom according to clinical guidelines ASA therapy was not recommended,

groups were identified in which the risk of gastrointestinal bleeding (GIB) was increased: 30% (n=6) patients had a history of gastric ulcer or duodenal ulcer, 20% (n=4) took drugs from the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs, 25% (n=3) of patients had thrombocytopenia. In 4 (15.6%) patients from these subgroups, several factors simultaneously increase gastrointestinal bleeding risk.

Conclusions. From the total number of patients included in the study and prescribed with ASA, more than half had no indications for therapy; the vast majority of this group had additional risk factors for GIB development. At the same time, a quarter of all participants had indications, but therapy was not prescribed. Summarizing all of the mentioned above, before prescribing and continuing treatment with ASA, clinicians should analyze the therapy's feasibility and safety.

Keywords: geriatrics; centenarians; aspirin; polypragmasia.

For citation: Alimova E.R., Eruslanova K.A. Rationality and safety of acetylsalicylic acid therapy in centenarians. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021; 3(7): 371–375. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-371-375

ВВЕДЕНИЕ

Ацетилсалициловая кислота (АСК) — антиагрегантный препарат, который и сегодня остается наиболее известным и широко применяемым в клинической практике медикаментозным препаратом. Необходимость приема аспирина для первичной и вторичной профилактики повторных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, ишемический инсульт и ассоциированной с ними смертности, была догмой на протяжении по меньшей мере последних 30 лет. Данные 9 крупных многоцентровых рандомизированных исследований, проведенных в разных странах Европы, Северной Америки и Азии [1–9] с конца 1980-х годов до 2010 года, показали, что препараты АСК в дозе 50–100 мг/сутки снижают риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфарктов миокарда (ИМ), инсультов и число смертей от всех причин. Суммарно эти исследования включали порядка 100 000 человек по всему миру.

Впервые в метаанализе 2009 года [10], основанном на результатах 16 клинических исследований с общим числом пациентов порядка 95 000, было отмечено, что вместе со снижением риска развития ИМ и инсульта значимо повышается риск кровотечения. Этот метаанализ можно считать началом пересмотра позиций АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у лиц без клинических проявлений атеросклероза. Исследования, завершившиеся в последние годы, дали дополнительное тому подтверждение, включая группы пациентов с сахарным диабетом, умеренным риском СС событий и старшего возраста.

В исследование ASPREE (Aspirin Reducing Events in the Elderly — Аспирин для снижения ССС в пожилом возрасте) были включены здоровые пожилые участники (n=19 114; средний возраст 74 года), наблюдение продолжалось в течение 4,7 лет. Аспирин по сравнению с плацебо не приводил к значительному снижению случаев сердечно-сосудистых заболеваний (10,7 на 1000 человеко-лет с аспирином против 11,3 на 1000 человеко-лет без аспирина), но повысил риск кровотечений (8,6 на 1000 человеко-лет с аспирином по сравнению

с 6,2 на 1000 человеко-лет без аспирина) и смертность от всех причин (5,9% с аспирином против 5,2% без аспирина), в основном от онкологических заболеваний [11].

В исследование ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes — Исследование сердечно-сосудистых событий при диабете) были включены участники с диабетом (n=15 480; средний возраст 63 года), за которыми наблюдали в течение 7,4 лет. Аспирин по сравнению с плацебо приводил к уменьшению серьезных сосудистых событий (8,5% с аспирином по сравнению с 9,6% без аспирина). Это преимущество, однако, было уравновешено увеличением случаев массивных кровотечений (4,1% с аспирином по сравнению с 3,2% без аспирина) [12].

В исследование ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events — Аспирин для снижения риска первичных сосудистых событий) были включены участники с умеренным риском сердечно-сосудистых заболеваний без диабета (n=12 546; средний возраст 64 года), и наблюдение продолжалось в течение 5 лет. Аспирин не отличался значительно от плацебо для предотвращения первичных сердечно-сосудистых событий (4,29% с аспирином против 4,48% без аспирина) [13].

Обобщенные данные этих крупномасштабных исследований указывают на то, что АСК снижала риск кардиоваскулярных изменений на 11%, но также ее применение повысило на 43% риск обильных желудочно-кишечных и внутричерепных кровотечений, требующих госпитализации или проведения гемотрансфузии [14].

Таким образом, первичная профилактика с использованием АСК не только не приводит к значимому снижению риска СС событий, но и повышает риск развития массивных кровотечений, таких как желудочно-кишечные или внутричерепные, приводящие в некоторых случаях к смерти пациента.

Распространенность назначения аспирина среди сверхдолгожителей (лиц 95 лет и старше) в Российской Федерации не изучена. Для оценки показаний к назначению препарата, его безопасности была проанализирована база данных исследования «столетний гражданин».

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить наличие или отсутствие показаний для приема АСК, а также безопасность терапии у пациентов старческого возраста согласно клиническим рекомендациям и STOPP/START критериям (2015 года).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр (протокол заседания № 02/15 от 12.02.2015 г.). Клиническое исследование зарегистрировано на Clinical Trials.gov № NCT02876809.

Информированное согласие на проведение осмотра могло быть подписано должжителем или его родственником/опекуном. Посещение должжителя на дому осуществлялось в сопровождении прикреплённого социального работника.

В исследование был включен 81 пациент (72 женщина), средний возраст $98,3 \pm 1,9$ года. Большая часть участников на момент исследования проживали одни ($n=46$, 56,7%). У пациентов в ходе исследования оценивались анамнестические данные по сопутствующим заболеваниям (таблица 1) и фармакотерапии (таблица 2), также проводилось обследование (общий анализ крови, биохимический анализ крови (таблица 3)). В работе были проанализированы результаты данных исследований и были выполнены статистические расчеты с помощью Microsoft Excel 2012 г.

Таблица 1.

Распространенность хронических неинфекционных заболеваний среди сверхдолгожителей

Заболевание	Количество пациентов с данным заболеванием (n(%))
Артериальная гипертензия	64(78)
Ишемическая болезнь сердца	42(51,2)
Инфаркт миокарда	16(19,8)
Инсульт	15(19,5)
Сахарный диабет	3(3,7)
Остеоартрит	42(51,2)
Хроническая обструктивная болезнь легких	11(13,4)
Онкология	7(8,5)

Таблица 2.

Фармакотерапия участников сверхдолгожителей

Группа препаратов	Количество пациентов, принимающих данный препарат (n(%))
Аспирин	34(41,5)
НПВС	13(15,9)
иАПФ	25(30,5)
АРА	13 (15,9)
Блокаторы кальциевых каналов	16 (19,5%)
ББ	22(26,8)
Диуретики	17(20,7)
Статины	4(4,9)
Нитраты	5 (6,1)

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II ББ — бета-блокаторы.

Таблица 3.

Результаты общего и биохимического анализа крови среди сверхдолгожителей Москвы

Показатель	Значение со средним отклонением (ед. измерения)	Референсные значения
Лейкоциты	$6,9 \pm 3,1$ ($\times 10^9/\text{л}$)	4,0 — 9,0 ($\times 10^9/\text{л}$)
Эритроциты	$3,9 \pm 5,4$ ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,0- 5,0($\times 10^{12}/\text{л}$)
Гемоглобин	$119,8 \pm 18,1$ (г/л)	130-160 (г/л)
Тромбоциты	$228,2 \pm 84,3$ ($\times 10^9/\text{л}$)	180±320 ($\times 10^9/\text{л}$)
ЛПНП	$3,2 \pm 0,9$ (ммоль/л)	Менее 3,5 (ммоль/л)

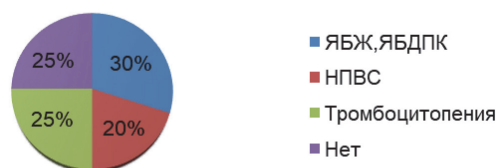
ЛПНП — липопротеины низкой плотности

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из общего количества пациентов, вошедших в исследование, регулярно принимают АСК в дозировке 75–150 мг/сутки 34 (41,9%) пациента. Из них 14 (41,7%) принимали по показаниям: в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий (наличие задокументированных сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе). А у 20 (58,3%) пациентов, согласно современным клиническим рекомендациям и STOPP/START критериям, показания к применению отсутствовали. Во время анализа среди пациентов, которым, согласно клиническим рекомендациям, терапия АСК не была показана, были выявлены группы, у которых был дополнительно повышен риск ЖКК: 1) 6 (30%) пациентов, имеющих в анамнезе язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ, ЯБДПК); 2) 4 (20%) пациента,

принимающих одновременно с АСК препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств; 3) 5 (25%) пациентов с тромбоцитопенией ($4=131$; $2=130$; $1=128$; $3=113$; $5=110 \times 10^9/\text{л}$) в ОАК. Кроме того, у 4 (26,6%) пациентов из данных подгрупп присутствовали одновременно несколько факторов, увеличивающих риск развития ЖКК. На момент проведения исследования случаи состоявшихся ЖКК отсутствовали.

Дополнительные факторы риска ЖКК



ЯБЖ — язвенная болезнь желудка,
ЯБДПК — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Рис. 1. Дополнительные факторы риска желудочно-кишечных кровотечений среди сверхдолгожителей

При анализе данных со стороны START критериев 20 пациентов, имеющих показания к проведению антиагрегантной терапии, не получали препарат: из трех пациентов у которых на момент включения был диагностирован атеросклероз периферических артерий (перемежающаяся хромота), никто не получал терапию антиагрегантами. Из 15 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе 7 человек не принимали антиагреганты, из 16 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе 6 получали терапию ацетилсалициловой кислотой.

ВЫВОДЫ

Из общего количества пациентов, вошедших в исследование и принимающих АСК, 14 (41,9%) принимают его по показаниям в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а 20 (58,3%) не имеют показаний к применению и тем самым увеличивают риск развития ЖКК. Кроме того, у подавляющего большинства пациентов из этой группы (15 пациентов (75,0%)) были выявлены дополнительные факторы риска развития ЖКК. Суммируя все вышесказанное, перед назначением и продолжением терапии АСК врач должен проанализировать целесообразность и безопасность проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования ASPREE, ASCEND, ARRIVE открыли новую страницу в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий и изменили современные рекомендации. В 2019 году американские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

постановили, что аспирин не рекомендован для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Эти изменения влекут за собой необходимость пересмотра получаемой пациентами терапии.

В связи с распространенностью полипрагматии у пожилых пациентов были созданы различные шкалы и критерии для оценки безопасности фармакологической терапии. Среди них наибольшее распространение получили критерии Бирса (используются в странах северной Америки) [16] и STOPP/START критерии (созданы в Ирландии и используются в большинстве стран Европы, в РФ приняты с 2019 года с небольшими изменениями) [17]. В частности, уже сейчас в STOPP/START критериях описаны ситуации, когда назначение АСК нецелесообразно и влечет за собой увеличение риска нежелательных реакций, в частности кровотечений, и ситуации, при которых прием АСК благоприятно скажется на развитии и исходе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [18, 19]. На сегодняшний день ацетилсалициловая кислота применяется для пожизненной профилактики при документированной истории сосудистых коронарных заболеваний (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, коронарное стентирование или тяжелый симптомный стеноз сонной артерии), церебральных заболеваний (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака), заболеваний периферических сосудов [17]. Если же аспирин принимается пациентами в качестве первичной профилактики, то во избежание серьезных последствий терапия у данных больных должна быть остановлена [17]. Однако те же американские рекомендации оставляют возможность для назначения аспирина людям с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, курящим мужчинам 55–65 лет, с гиподинамией, ожирением, дислипидемией) и низким риском кровотечения [20]. Более того, нет ответа на вопрос о том, насколько рационально отменять прием АСК у пациентов, принимающих ее в течение длительного времени и не имеющих тех или иных факторов риска развития ЖКК и самого ЖКК в анамнезе. Кроме того, активная реклама аспирина для первичной профилактики ССЗ может вызвать протест со стороны пациента по поводу отмены препарата.

Согласно последним рекомендациям клиницистам следует отказываться от аспирина для первичной профилактики, однако ежедневная практика не столь проста и остается большое число нерешенных вопросов.

На сегодняшний день правильное питание, дозированные анаэробные физические нагрузки и здоровый образ жизни — более эффективное и безопасное средство для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Peto R., Gray R., Collins R., Wheatley K., Hennekens C., Jamrozik K., Warlow C., Hafner B., Thompson E., Norton S., Gilliland J., Doll R. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988; 296: 313–316. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 2) Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989; 32: 129135. [PubMed] [Google Scholar]
- 3) 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. [PubMed] [Google Scholar]
- 4) Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlöf B., Elmfeldt D., Julius S., Ménard J., Rahn K.H., Wedel H., Westerling S. 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: 1755–1762. [PubMed] [Google Scholar]
- 5) de Gaetano G.; 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*. 2004; 357: 89–95. [PubMed] [Google Scholar]
- 6) Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M., Gordon D., Gaziano J.M., Manson J.E., Hennekens C.H., Buring J.E. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1293–1304. [PubMed] [Google Scholar]
- 7) Belch J., MacCuish A., Campbell I., Cobbe S., Taylor R., Prescott R., Lee R., Bancroft J., MacEwan S., Shepherd J., Macfarlane P., Morris A., Jung R., Kelly C., Connacher A., Peden N., Jamieson A., Matthews D., Leese G., McKnight J., O'Brien I., Semple C., Petrie J., Gordon D., Pringle S., MacWalter R.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. 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. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- 8) Ogawa H., Makayama M., Morimoto T., Uemura S., Kanauchi M., Doi N., Jinnouchi H., Sugiyama S., Saito Y.; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 300: 2134–2141. [PubMed] [Google Scholar]
- 9) Fowkes F.G., Price J.F., Stewart M.C., Butcher I., Leng G.C., Pell A.C., Sandercock P.A., Fox K.A., Lowe G.D., Murray G.D.; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. 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. [PubMed] [Google Scholar]
- 10) Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration., Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J., Hennekens C., Kearney P., Meade T., Patrono C., Roncaglioni M.C., Zanchetti A. *Lancet*. 2009 May 30; 373 (9678): 1849–60.
- 11) McNeil J.J., Nelson M.R., Woods R.L., et al; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018; 379(16): 1519–1528.
- 12) Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., et al; ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018; 379(16): 1529–1539.
- 13) Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events. A Systematic Review and Meta-analysis. January 22, 2019.
- 14) January 22, 2019 Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events A Systematic Review and Meta-analysis. Sean L. Zheng, BM, BCh, MA, MRCP; Alistair J. Roddick, BSc.
- 15) 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Donna K. Arnett, Roger S. Blumenthal, Michelle A. Albert, Andrew B. Buroker, Zachary D. Goldberger, Ellen J. Hahn, Cheryl Dennison Himmelfarb, Amit Khera, Donald Lloyd-Jones, J. William McEvoy, Erin D. Michos, Michael D. Miedema, Daniel Muñoz, Sidney C. Smith Jr., Salim S. Virani, Kim A. Williams Sr., Joseph Yeboah and Boback Ziaieian.
- 16) Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. Beer M.H., Ouslander J.G., Rollingher I., Reuben D.B., Brooks J., Beck J.C. (*Arch Intern Med*. 1991 Sep; 151(9): 1825–32).
- 17) O'Mahony D., O'Sullivan D., Byrne S., O'Connor M.N., Ryan C., Gallagher P., et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44(2): 213–8.
- 18) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А., Переверзев А.П., Дудинская Е.Н. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020; (1): 11–46. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>
- 19) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Тюхменев Е.А., Переверзев А.П., Дудинская Е.Н. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. Российский журнал гериатрической медицины. 2020; (2): 115–130. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2020-115-130>
- 20) Chiang K.F., Shah S.J., & Stafford R.S. (2019). A Practical Approach to Low-Dose Aspirin for Primary Prevention. *JAMA*. DOI: 10.1001/jama.2019.8388.