

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

Кобалава Ж.Д.¹, Толкачева В.В.¹, Кафтанов А.Н.², Гаврилов Д.В.²

Цель. Оценка эффективности препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) с целью вторичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) в реальной клинической практике, а также сравнительной эффективности препарата Кардиомагнил с другими препаратами АСК.

Материал и методы. В наблюдательное неинтервенционное ретроспективное исследование с использованием данных электронных медицинских карт пациентов (>18 млн) было включено 18199 пациентов с АССЗ, которые были разделены на 2 группы — пациенты, которые получали АСК 75-100 мг (n=9784), и пациенты, которые не получали АСК (n=8325). Оценивались частота назначения АСК, выбор первого препарата, продолжительность приема АСК, частота замены препарата АСК в процессе лечения, выбор второго препарата АСК при смене терапии. В связи с тем, что пациенты в вышеуказанных группах были достаточно разнородны по изучаемым параметрам, для оценки эффективности препаратов АСК по частоте клинических исходов была выполнена псевдорандомизация и были подобраны сопоставимые группы для оценки эффективности препаратов АСК 75-100 мг у пациентов с АССЗ (n=427) в сравнении с пациентами, не получающими АСК (n=427), и для оценки эффективности Кардиомагнила (буферной формы АСК) 75 мг (n=1308) в сравнении с кишечнорастворимыми препаратами АСК 100 мг (КРА) (n=1308) с учетом 24 параметров.

Результаты. Средняя доля пациентов с АССЗ, принимающих препараты АСК, составила 58%. 54% пациентов в ходе лечения производилась смена лекарственной терапии с одного препарата АСК на другой. Частота назначения Кардиомагнила в качестве препарата первого выбора составила 33%, в качестве второго препарата при смене терапии — 21%. Продолжительность приема Кардиомагнила была наибольшей по сравнению с другими препаратами АСК и составила 16,3 мес. Частота ишемического инсульта, инфаркта миокарда и серьезных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, которые получали АСК 75-100 мг, была достоверно ниже, чем у пациентов, которые не принимали препаратов АСК, и составила 4,7% vs 8,7%, 0,9% vs 3,3%, 5,6% vs 11,9%, соответственно. Пр продемонстрированы достоверно более низкая частота нестабильной стенокардии (0,8% vs 2,0%), инфаркта миокарда (1,5% vs 3,9%) и серьезных сердечно-сосудистых событий (5,4% vs 7,8%) в группе пациентов, которые получали Кардиомагнил 75 мг, в отличие от КРА.

Заключение. Выявлены достоверные преимущества буферной формы АСК (препарат Кардиомагнил) в сравнении с КРА в реальной клинической практике.

Ключевые слова: Кардиомагнил, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, реальная клиническая практика.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Нижфарм". Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

¹ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Медицинский институт, Москва; ²ООО "К-Скай", Петрозаводск, Россия.

Кобалава Ж.Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Толкачева В.В.* — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0000-0001-6847-8797, Кафтанов А.Н. — к.м.н., аналитик данных, ORCID: 0000-0001-6898-8009, Гаврилов Д.В. — руководитель медицинского направления, ORCID: 0000-0002-8745-857X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tolkachevav@mail.ru

АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КРА — кишечнорастворимая форма АСК 100 мг, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЭМК — электронная медицинская карта, MACE — крупные (серьезные) сердечно-сосудистые события.

Рукопись получена 15.11.2023

Рецензия получена 30.11.2023

Принята к публикации 11.12.2023



Для цитирования: 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. EDN GYMZDF

Effectiveness of buffered acetylsalicylic acid compared to other drugs in diseases patients in clinical practice: results of the CARDINAL observational retrospective study

Kobalava Zh. D.¹, Tolkacheva V. V.¹, Kaftanov A. N.², Gavrillov D. V.²

Aim. To evaluate the effectiveness of acetylsalicylic acid (ASA) drugs for secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in clinical practice and compare the effectiveness of the Cardiomagnyl with other ASA drugs.

Material and methods. This observational, non-interventional, retrospective study included data from electronic medical records (>18 million) of 18199 patients with ASCVD who were divided into 2 following groups: patients who received ASA 75-100 mg (n=9784) and patients who did not receive ASA (n=8325). The prescription rate of ASA, the choice of the first drug, the duration of ASA therapy, the frequency of switching ASA during treatment, and the choice of the second ASA drug when changing therapy were assessed. Due to the heterogeneity of patients in the

above groups, to assess the clinical outcomes, propensity score matching was performed and comparable groups were selected to evaluate the effectiveness of ASA drugs 75-100 mg in patients with ASCVD (n= 427) in comparison with patients not receiving ASA (n=427) and to assess the effectiveness of Cardiomagnyl 75 mg (n=1308) in comparison with enterosoluble ASA 100 mg (CRA) (n=1308) taking into account 24 parameters.

Results. The average proportion of patients with ASCVD taking ASA drugs was 58%. During treatment, 54% of patients underwent a change in drug therapy from one ASA drug to another. The prescription rate of Cardiomagnyl as a first-choice drug was 33%, and as a second drug when changing therapy — 21%. The duration

of Cardiomagnyl therapy was the longest compared to other ASA drugs and amounted to 16,3 months. The incidence of ischemic stroke, myocardial infarction and major adverse cardiovascular events in the group of patients who received ACS 75-100 mg was significantly lower than in patients who did not take ASA drugs and amounted to 4,7% vs 8,7%, 0,9% vs 3,3%, 5,6% vs 11,9%, respectively. Significantly lower incidence of unstable angina (0,8% vs 2,0%), myocardial infarction (1,5% vs 3,9%) and major adverse cardiovascular events (5,4% vs 7,8%) in group of patients who received Cardiomagnyl 75 mg as opposed to enterosoluble ASA.

Conclusion. Significant advantages of buffered ASA (Cardiomagnyl) were revealed in comparison with enterosoluble ASA in clinical practice.

Keywords: Cardiomagnyl, atherosclerotic cardiovascular diseases, clinical practice.

Relationships and Activities. The article was supported by AO Nizhpharm. The author's views may not reflect those of the company.

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Moscow; ²ООО K-Sky, Petrozavodsk, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Tolkacheva V.V.* ORCID: 0000-0001-6847-8797, Kaftanov A. N. ORCID: 0000-0001-6898-8009, Gavrilov D. V. ORCID: 0000-0002-8745-857X.

*Corresponding author: tolkachevav@mail.ru

Received: 15.11.2023 **Revision Received:** 30.11.2023 **Accepted:** 11.12.2023

For citation: 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. doi:10.15829/1560-4071-2023-5709. EDN GYMZDF

Исследования, проводимые в реальной клинической практике ("real-world studies"), приобретают все большее значение для получения дополнительных доказательств эффективности терапии по сравнению с данными, полученными в ходе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые являются "золотым стандартом" для оценки безопасности и эффективности новых лекарственных препаратов [1].

РКИ используют рандомизацию, при которой участвующие субъекты случайным образом распределяются либо в группу, получающую исследуемое вмешательство, либо в группу, получающую стандартное лечение (или лечение плацебо) в качестве контроля, и строгие критерии включения и исключения пациентов. Рандомизация позволяет исследователям определить эффекты вмешательства по сравнению с отсутствием вмешательства, в то время как другие переменные между группами остаются постоянными [2]. Однако это приводит к тому, что исследуемые популяции часто не являются репрезентативными и могут существенно отличаться от групп пациентов, наблюдаемых в повседневной клинической практике. Помимо этого, к основным недостаткам РКИ относят высокую стоимость, длительное время до завершения исследования и получения результатов [3].

Данные "реальных" исследований могут дать важное представление об эффектах лечения в более разнообразных клинических условиях, где многие пациенты имеют множественные сопутствующие заболевания [4, 5], оценивают долгосрочную безопасность и эффективность лекарственного средства у больших групп населения, его экономических показателей в естественных условиях, а также сравнивают эффективность препаратов с другими методами лечения.

В "реальных" исследованиях может использоваться информация из электронных баз данных о состоянии здоровья из различных источников или реестров, с участием разных групп пациентов за длительный период времени. Исследования могут быть наблюдательными или иметь "прагматический" дизайн. В на-

блюдательных исследованиях исследователь не контролирует изучаемое вмешательство. Для того, чтобы избежать влияния других вмешивающихся факторов, которые могут повлиять на результат, в наблюдательных исследованиях могут использовать эффективный статистический метод — псевдорандомизацию (propensity matching score — PMS).

В том случае, если исследования включают в себя проспективный рандомизированный дизайн, их называют исследованиями "прагматического" дизайна [1, 6]. Они предназначены для того, чтобы показать реальную эффективность вмешательства у большой группы пациентов [7], т.к. собирают данные о широком спектре исходов для здоровья в разнообразной и гетерогенной популяции (т.е. они согласуются с клинической практикой) [8, 9].

При низкой частоте конечных точек проведение исследований в реальной клинической практике может лучше чем РКИ выявлять редкие непредвиденные осложнения. Данные исследования также могут предоставить информацию о реальной приверженности пациента к лечению. Стоимость их намного меньше, чем стоимость РКИ (особенно если они проводятся длительный период времени), а ретроспективные исследования не представляют трудностей с набором участников: соответствующие субъекты уже есть в базе данных [10].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) необратимо подавляет активность циклооксигеназы-1 тромбоцитов, в результате чего блокируется синтез тромбоксана A₂ и подавляется агрегация тромбоцитов [11]. Благодаря своему ингибирующему действию на функцию тромбоцитов АСК широко используется в качестве антитромботического препарата для лечения острых коронарных синдромов, нарушений мозгового кровообращения, их вторичной профилактики, и остается в большинстве случаев основой моно- и комбинированной терапии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Желудочно-кишечный дискомфорт, эрозии/изъязвления слизистой оболочки и кровотечения являются

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=18199)

Параметр	Пациенты, получали АСК 75-100 мг (n=9874)		Пациенты, не получали АСК (n=8325)	
	Исходно	Окончание наблюдения	Исходно	Окончание наблюдения
Клинико-демографические характеристики				
Пол (муж./жен.), n (%)	2912 (29,5%)/6962 (70,5%)		2652 (31,9%)/5673 (68,1%)	
Возраст, лет (M±SD)	48,0±6,9	48,9±6,7	45,0±9,2	48,3±8,4
Вес, кг (M±SD)	84,2±19,3	85,1±19,8	77,4±21,4	77,6±21,4
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	30,3±6,5	30,4±6,4	26,7±5,8	26,8±5,8
Ожирение, n (%)	6279 (63,6%)	6704 (67,9%)	6344 (76,2%)	6424 (77,2%)
Курение, n (%)	2814 (28,5%)	2775 (28,1%)	890 (10,7%)	876 (10,5%)
САД, мм рт.ст. (M±SD)	138,3±25,0	134,7±24,6	124,8±16,5	123,3±15,3
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	85,7±13,0	82,9±12,9	78,8±11,7	77,9±11,4
Анамнез				
Дислипидемия, n (%)	63 (0,64%)	1629 (16,5%)	52 (0,62%)	393 (4,7%)
Артериальная гипертензия, n (%)	1451 (14,7%)	8531 (86,4%)	1303 (15,7%)	2777 (33,4%)
Сахарный диабет, n (%)	33 (0,33%)	681 (6,9%)	51 (0,61%)	314 (3,8%)
Хроническая болезнь почек, n (%)	1 (0,01%)	198 (2,0%)	4 (0,05%)	51 (0,6%)
Лабораторные показатели				
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	5,3±1,8	5,4±2,4	5,2±1,5	5,2±1,4
ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,2±1,3	3,1±1,2	3,3±1,3	3,3±1,4
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	6,5±3,2	7,1±3,9	5,6±2,2	5,6±2,1
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	84,2±52,9	89,6±76,7	83,8±50,3	84,7±55,9
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	117,5±76,3	118,7±78,0	116,7±84,8	112,8±89,6
Медикаментозная терапия				
Бета-блокаторы, n (%)	408 (4,1%)	5026 (50,9%)	79 (0,95%)	539 (6,5%)
иАПФ, n (%)	442 (4,4%)	4888 (49,5%)	94 (1,13%)	572 (6,9%)
БРА, n (%)	188 (1,9%)	2854 (28,9%)	32 (0,38%)	347 (4,2%)
Диуретики, n (%)	298 (3,0%)	3930 (39,8%)	61 (0,73%)	447 (5,4%)
Гиполипидемические препараты, n (%)	218 (2,21%)	4601 (46,6%)	33 (0,4%)	412 (4,9%)
Сахароснижающие препараты, n (%)	2 (0,02%)	168 (1,7%)	2 (0,02%)	31 (0,4%)
Антиагреганты, n (%)	112 (1,13%)	1728 (17,5%)	4 (0,05%)	47 (0,6%)
Антикоагулянты, n (%)	12 (0,12%)	445 (4,5%)	28 (0,34%)	271 (3,3%)
Средняя продолжительность наблюдения, мес. (M±SD)	10,4 (10,2-10,6)		37,9 (37,4-38,3)	

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

частыми осложнениями хронического лечения. С целью снижения токсичности для желудочно-кишечного тракта были разработаны различные формы АСК, включая АСК с кишечнорастворимой оболочкой, которая устойчива к кислому содержимому желудка, но растворяется с высвобождением АСК в более щелочной среде двенадцатиперстной кишки [12], таблетки АСК с добавлением небольшой дозы антацида, например, гидроксида магния, карбоната кальция и других [13].

Исследование КАРДИНАЛ (КАРДИомагнил по сравнению с другими препаратами Ацетилсалициловой кислоты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России) — первое в Российской Федерации исследование эффективности препаратов АСК с целью вторичной профилактики АССЗ, а также сравнения клинических исходов разных

форм АСК — АСК с добавлением буферных агентов в составе таблетки Кардиомагнила и АСК с кишечнорастворимой оболочкой, выполненное в реальной клинической практике ("real-world study"). Данное исследование является наблюдательным неинтервенционным ретроспективным исследованием с использованием данных электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов.

Материал и методы

Основной целью исследования КАРДИНАЛ была оценка эффективности АСК с целью вторичной профилактики АССЗ по частоте сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Вторичными целями исследования была оценка эффективности Кардиомагнила 75 мг в сравнении с кишечнорастворимыми препаратами АСК 100 мг (КРА)

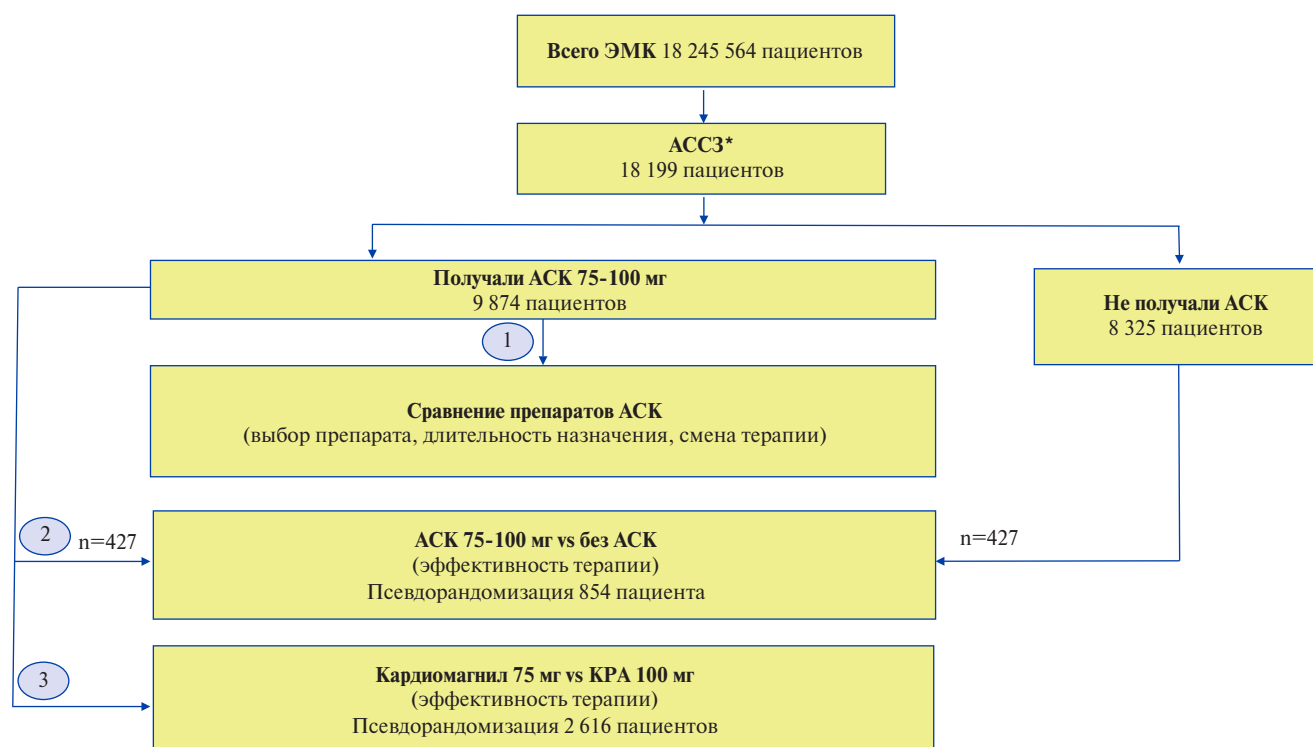


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание: * — соответствуют критериям включения/исключения; ** — число записей больше количества пациентов, т.к. пациенты в течение периода наблюдения могли получать разные препараты АСК.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, КРА — кишечнорастворимая форма АСК 100 мг, ЭМК — электронная медицинская карта.

по частоте ССО. К ССО или конечным точкам исследования относили острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, острый инфаркт миокарда (ИМ), нестабильную стенокардию, сердечно-сосудистую смерть, крупные (серьезные) сердечно-сосудистые события (МАСЕ) (острое нарушение мозгового кровообращения, острый ИМ, сердечно-сосудистая смерть), смерть.

Основными критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, наличие любого АССЗ — ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, заболевание периферических артерий. Критерии исключения включали возраст до 18 лет и наличие фибрилляции предсердий. В исследование включали пациентов, у которых первая дата назначения АСК (у тех, кто получал данный препарат) была в интервале 01.01.2012 — 01.01.2022. Общая длительность исследования составила с 01.01.2012 по 23.03.2023.

Первоначально в исследование были включены деперсонифицированные данные ЭМК 18245564 пациентов, проходивших обследование и лечение более чем в 300 медицинских организациях 14 субъектов РФ (Карелия, Ямало-Ненецкий автономный округ, Кировская область, Бурятия, Якутия, Башкирия, Омская область и др.). Из них были отобраны

18199 пациентов, удовлетворяющих критериям включения, которые были разделены на 2 группы — пациенты, которые получали АСК 75-100 мг (n=9784), и пациентов, которые не получали АСК (n=8325). Датой начала наблюдения пациентов в группе, получающих АСК, считали дату назначения препарата АСК у пациента с уже имеющимся диагнозом АССЗ или дату впервые установленного диагноза АССЗ у пациента, уже принимающего АСК. Датой окончания наблюдения считали дату перехода на другой препарат АСК или другую дозу АСК, или дату смерти, в зависимости от того, что произошло раньше. Датой начала наблюдения пациентов, не получающих АСК, считали дату впервые установленного диагноза АССЗ у пациента, ранее не принимавшего АСК. Датой окончания наблюдения считали дату назначения препарата АСК или дату смерти, в зависимости от того, что произошло раньше. Для устранения систематических различий при анализе количественных исходов в сравниваемых группах применялась псевдорандомизация (propensity score matching) по 24 параметрам (длительность наблюдения, возраст, пол, статус курения, индекс массы тела (ИМТ), ожирение, систолическое артериальное давление (АД), диастолическое АД, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек,

глюкоза крови, сахарный диабет, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, дислипидемия, гиполипидемические, сахароснижающие препараты, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, антиагреганты, антикоагулянты).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Исследование можно разделить на 3 основных этапа. Первый — изучение практики назначения препаратов АСК у 9784 пациентов с АССЗ на основании 32290 записей. Число записей больше количества пациентов, т.к. пациенты в течение периода наблюдения могли получать разные препараты АСК. Оценивались частота назначения АСК, выбор первого препарата, продолжительность приема АСК, частота замены препарата АСК в процессе лечения, выбор второго препарата АСК при смене терапии у пациентов с АССЗ. По данным ЭМК буферная форма АСК была представлена препаратом Кардиомагнил и его дженериками. В связи с тем, что частота приема дженериков составляла <1% от всех записей в ЭМК, для дальнейшей оценки был взят Кардиомагнил (буферная форма АСК 75 мг + магния гидроксид). Из КРА наиболее часто назначались Аспирин Кардио, Тромбо АСС и Ацекардол, которые и были взяты для дальнейшей оценки. Частота приема таких препаратов, как Кардиаск, Аспикор, Аспинат, АСК-кардио, Сановаск, составляла <3% от всех записей в ЭМК, поэтому для дальнейшего изучения на первом этапе не использовались.

Второй этап заключался в оценке эффективности препаратов АСК 75-100 мг у пациентов с АССЗ (n=427) в сравнении с пациентами, не получающими АСК (n=427). В связи с тем, что пациенты исходно в группах получающих АСК (n=9874) и не получающих АСК (n=8325) были достаточно разнородны по изучаемым параметрам (табл. 1), для оценки эффективности препаратов АСК по частоте клинических исходов была выполнена псевдорандомизация и были подобраны сопоставимые группы с учетом 24 параметров. Средний период наблюдения составил 38 мес.

В третьем этапе исследования производилась оценка эффективности Кардиомагнила (n=1308) в сравнении с КРА (n=1308). Группы были подобраны с учетом 24 параметров (псевдорандомизация). Средний период наблюдения составил 12 мес.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Python 3.9.0, Jupyter Notebook 6.5.4. Количественные переменные представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего (рассчитанного на основе нормального распределения), стандартного отклонения,

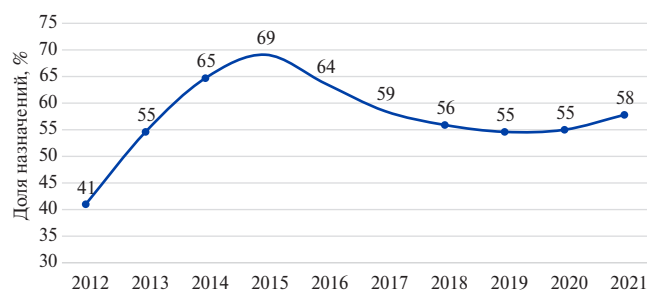


Рис. 2. Динамика назначений препаратов АСК с 2012 по 2021гг.

медианы, межквартильного диапазона, минимума и максимума. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню количественных ненормально распределенных признаков в зависимости от категории в независимых выборках использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни, в зависимых выборках — Критерий Уилкоксона (Вилкоксона).

Для оценки значимости различий между количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы (оценка связи между категориальными признаками) использовался непараметрический тест хи-квадрат Пирсона. В случае значений ожидаемого явления <10 применялся точный критерий Фишера. Для определения наличия или отсутствия связи между двумя количественными показателями при нормальном их распределении использовался критерий корреляции Пирсона, при ненормальном — коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Оценка практики назначения препаратов АСК

Динамика назначений препаратов АСК с 2012г по 2021г представлена на рисунке 2. Средняя доля пациентов, принимающих АСК, составила 58%. Обращало на себя внимание то, что частота назначения АСК пациентам с АССЗ меньше, чем должна была быть согласно клиническим рекомендациям, в которых отмечено, что АСК является базовым антиагрегантом для профилактики ССО.

На первое место по выбору первого препарата АСК у пациентов с АССЗ вышел Кардиомагнил (33,2%) (рис. 3), продолжительность приема которого была наибольшей по сравнению с другими препаратами АСК и составила 16,3 мес. (табл. 2), что может косвенно свидетельствовать в пользу его лучшей переносимости. Было показано, что 54% пациентов в ходе лечения производилась смена лекарственной терапии с одного препарата АСК на другой. Кардиомагнил разделил первое место с Ацекардолом при выборе второго препарата при замене в процессе

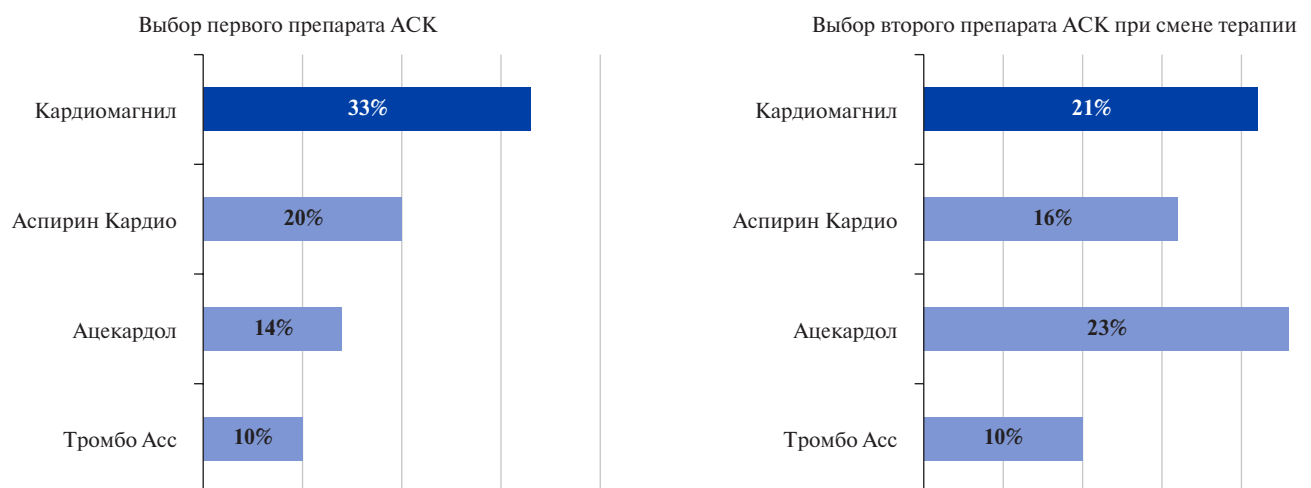


Рис. 3. Выбор первого препарата АСК и второго препарата АСК при смене терапии.

Сокращение: АСК — ацетилсалициловая кислота.

Выбор второго препарата АСК у пациентов, исходно получающих:

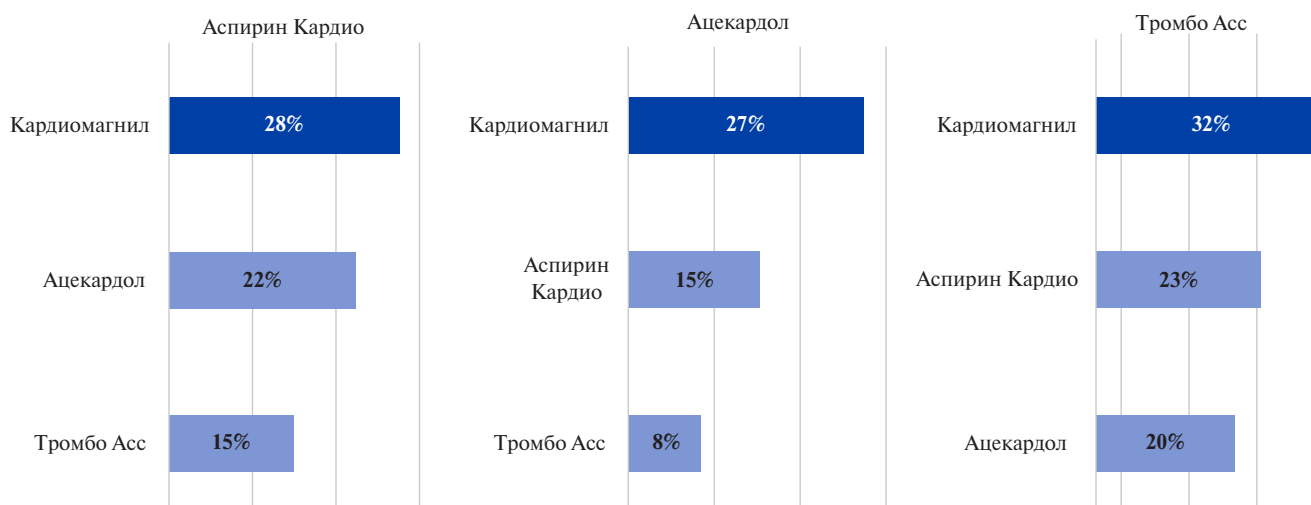


Рис. 4. Выбор второго препарата АСК у пациентов, исходно получающих АСК в кишечнорастворимой оболочке (Аспирин Кардио, Ацекардол, Тромбо АСС).

лечения (21% и 23%, соответственно). Перевод значительной части пациентов на Ацекардол может быть связан с тем, что препарат находится в списке льготного отпуска.

Таблица 2
Продолжительность приема препаратов АСК
у пациентов с АССЗ

Препарат	Количество назначений	Средняя длительность приема, мес.	95% ДИ, мес.
Кардиомагнил	6570	16,3	15,8-16,8
Тромбо АСС	2356	14,6	13,9-15,3
Аспирин Кардио	4108	13,7	13,1-14,3
Ацекардол	8179	7,6	7,3-7,9

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Кардиомагнил являлся препаратом выбора при необходимости смены лекарственной терапии с АСК в кишечнорастворимой оболочке (рис. 4). Препаратом, на который меняли Кардиомагнил, чаще всего являлся Ацекардол (28%), который находится в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, чем, по всей видимости, можно объяснить сопоставимые лидирующие позиции обоих препаратов, представленные на рисунке 3.

Таким образом, Кардиомагнил является не только препаратом выбора при первоначальном назначении медикаментозной терапии пациентам с АССЗ, но и препаратом выбора при необходимости смены терапии у пациентов, исходно получающих КРА (Аспирин Кардио, Ацекардол, Тромбо АСС), что свидетельствует в пользу его большей безопасности.

Таблица 3

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование по оценке эффективности препаратов АСК 75-100 мг у пациентов с АССЗ (n=854)

Параметр	Пациенты, получали АСК 75-100 мг (n=427)	Пациенты, не получали АСК (n=427)	p
Клинико-демографические характеристики			
Пол (муж./жен.), n (%)	110 (25,8%)/317 (74,2%)	111 (26,0%)/316 (74,0%)	1,000
Возраст, лет (M±SD)	44,3±6,9	42,7±8,1	0,005
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	27,6±5,8	26,8±5,5	0,037
Ожирение, n (%)	141 (16,5%)	117 (13,7%)	0,087
Курение, n (%)	135 (15,8%)	126 (14,8%)	0,552
САД, мм рт.ст. (M±SD)	129,0±20,8	125,3±16,6	0,020
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	81,9±11,0	80,0±9,3	0,071
Анамнез			
Дислипидемия, n (%)	6 (0,7%)	10 (1,2%)	0,449
Сахарный диабет, n (%)	1 (0,1%)	2 (0,2%)	1,000
Хроническая болезнь почек, n (%)	1 (0,1%)	0	1,000
Лабораторные показатели			
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	5,6±1,6	5,4±1,4	0,052
ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,4±1,2	3,2±1,0	0,116
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	5,8±2,2	5,7±2,5	0,686
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	81,9±30,1	80,5±47,5	0,885
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	110,2±64,4	118,0±102,2	0,829
Медикаментозная терапия			
Бета-блокаторы, n (%)	20 (2,3%)	15 (1,8%)	0,490
иАПФ, n (%)	23 (2,7%)	18 (2,1%)	0,522
БРА, n (%)	5 (0,6%)	7 (0,8%)	0,771
Диуретики, n (%)	16 (1,9%)	14 (1,6%)	0,853
Гиполипидемические препараты, n (%)	7 (0,8%)	6 (0,7%)	1,000
Сахароснижающие препараты, n (%)	0	0	1,000
Антиагреганты, n (%)	4 (0,5%)	1 (0,1%)	0,370
Антикоагулянты, n (%)	0	5 (0,6%)	0,073
Средняя продолжительность наблюдения, мес. (M±SD)	38,4 (36,5-40,2)	37,5 (35,7-39,3)	0,900

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 4

Частота ССО на фоне терапии АСК 75-100 мг в сравнении с пациентами без АСК

Событие	Пациенты, получали АСК 75-100 мг (n=427)	Пациенты, не получали АСК (n=427)	95% ДИ	p
ОНМК по ишемическому типу, % (n)	4,7% (20)	8,7% (37)	0,54 (0,32-0,92)	0,028
Острый инфаркт миокарда, % (n)	0,9% (4)	3,3% (14)	0,27 (0,1-0,86)	0,029
Нестабильная стенокардия, % (n)	2,1% (9)	4,5% (19)	0,47 (0,22-1,0)	0,082
Сердечно-сосудистая смерть, % (n)	0	0	—	—
МАСЕ (ОНМК, острый инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть), % (n)	5,6% (24)	11,9% (51)	0,47 (0,3-0,75)	0,002
Смерть, % (n)	1,4% (6)	1,4% (6)	1,0 (0,32-3,1)	1,000

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, МАСЕ — крупные (серьезные) сердечно-сосудистые события.

Таблица 5

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование по оценке эффективности Кардиомагнила в сравнении с КРА (n=2616)

Параметр	Кардиомагнил 75 мг (n=1308)	КРА (n=1308)	p
Клинико-демографические характеристики			
Пол (муж./жен.), n (%)	325 (24,8%)/983 (75,2%)	349 (26,7%)/959 (73,3%)	1,000
Возраст, лет (M±SD)	47,2±6,5	46,9±6,3	0,263
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	29,9±6,5	29,9±6,4	0,878
Ожирение, n (%)	617 (23,6%)	633 (24,2%)	0,557
Курение, n (%)	437 (16,7%)	474 (18,1%)	0,140
САД, мм рт.ст. (M±SD)	137,6±26,9	137,6±26,1	0,797
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	85,4±13,7	85,3±12,6	0,739
Анамнез			
Дислипидемия, n (%)	9 (0,3%)	11 (0,4%)	0,822
Сахарный диабет, n (%)	2 (0,1%)	2 (0,1%)	1,000
Хроническая болезнь почек, n (%)	0	0	1,000
Лабораторные показатели			
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	5,3±1,6	5,3±1,5	0,187
ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,3±1,3	3,3±1,4	0,910
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	6,6±3,7	6,4±3,2	0,841
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	80,3±40,3	79,2±23,0	0,582
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	117,7±62,2	119,4±87,8	0,114
Медикаментозная терапия			
Бета-блокаторы, n (%)	53 (2,0%)	50 (1,9%)	0,841
иАПФ, n (%)	65 (2,5%)	53 (2,0%)	0,300
БРА, n (%)	41 (1,6%)	33 (1,3%)	0,409
Диуретики, n (%)	35 (1,3%)	37 (1,4%)	0,905
Гиполипидемические препараты, n (%)	32 (1,2%)	28 (1,1%)	0,695
Сахароснижающие препараты, n (%)	0	0	1,000
Антиагреганты, n (%)	12 (0,5%)	14 (0,5%)	0,844
Антикоагулянты, n (%)	1 (0%)	2 (0,1%)	1,000
Средняя продолжительность наблюдения, мес. (M±SD)	12,6 (11,7-13,4)	12,3 (11,4-13,3)	0,041

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, КРА — кишечнорастворимая форма АСК 100 мг, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Оценка эффективности препаратов АСК 75-100 мг у пациентов с АССЗ

Далее была проведена сравнительная оценка эффективности препаратов АСК 75-100 мг у пациентов с АССЗ (n=427) в сравнении с пациентами, не получающими АСК (n=427). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 3. Группы достоверно не отличались по основным клинико-демографическим, лабораторным показателям, данным анамнеза и медикаментозной

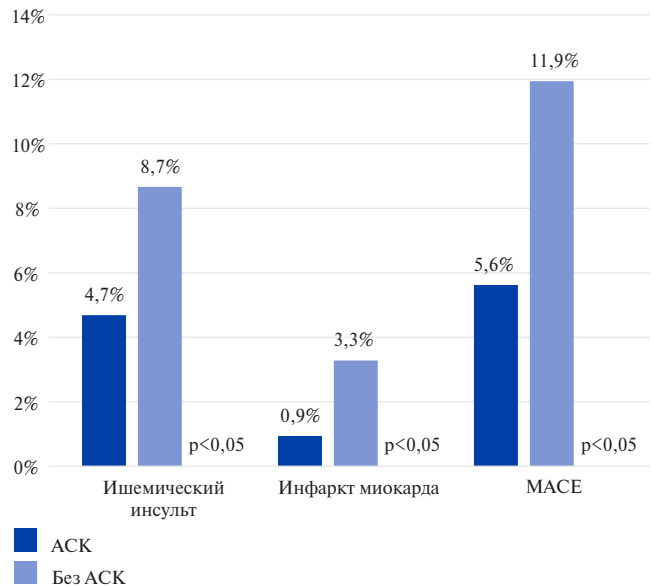


Рис. 5. Частота ССО на фоне терапии АСК 75-100 мг в сравнении с пациентами без АСК.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, MACE — крупные (серьезные) сердечно-сосудистые события.

терапии. Выявленные различия по возрасту, ИМТ и уровню систолического АД не относятся к клинически значимым, т.к. пациенты обеих групп попадают под категорию молодого возраста, имеют избыточную массу тела, по уровню систолического АД относятся к категории нормального АД.

Частота ССО на фоне терапии АСК 75-100 мг в сравнении с пациентами без АСК представлена в таблице 4. Выявлены достоверно более низкие показатели ишемического инсульта, ИМ и серьезных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, которые получали АСК 75-100 мг (рис. 5).

Оценка эффективности Кардиомагнила в сравнении с КРА

Далее производилась оценка эффективности Кардиомагнила 75 мг (n=1308) в сравнении с КРА 100 мг (n=1308). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 5. Группы достоверно не отличались по основным клинико-демографическим, лабораторным показателям, данным анамнеза и медикаментозной терапии.

Частота ССО у пациентов, получающих Кардиомагнил 75 мг, в сравнении с пациентами, получающими КРА 100 мг, представлена в таблице 6. Выявлены достоверно более низкие показатели нестабильной стенокардии, ИМ и серьезных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, которые получали Кардиомагнил 75 мг в отличие от КРА 100 мг (рис. 6).

Обсуждение

АССЗ являются основной причиной заболеваемости и смертности. Для вторичной профилактики

Таблица 6

Частота ССО на фоне терапии Кардиомагнилом 75 мг в сравнении с пациентами, получающими КРА

Событие	Кардиомагнил 75 мг (n=1308)	КРА (n=1308)	95% ДИ	p
ОНМК по ишемическому типу, % (n)	3,9% (51)	4,0% (52)	0,98 (0,67-1,43)	1,0
Острый инфаркт миокарда, % (n)	1,5% (20)	3,9% (51)	0,39 (0,24-0,65)	0,0003
Нестабильная стенокардия, % (n)	0,8% (10)	2,0% (26)	0,39 (0,19-0,79)	0,01
Сердечно-сосудистая смерть, % (n)	0	0	—	1,0
MACE (ОНМК, острый инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть), % (n)	5,4% (71)	7,8% (102)	0,7 (0,52-0,93)	0,02
Смерть, % (n)	4,4% (58)	3,7% (49)	1,18 (0,82-1,72)	0,43

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, КРА — кишечнорастворимая форма АСК 100 мг, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, MACE — крупные (серьезные) сердечно-сосудистые события.

сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется принимать АСК в дозе 75-100 мг в день (класс доказанности IA) [14]. Например, при стабильной ишемической болезни сердца АСК должна назначаться всем пациентам при отсутствии противопоказаний [15]. Клопидогрел в этой группе пациентов назначается в качестве альтернативного антиагреганта только при непереносимости АСК, которая встречается менее чем 1% населения [16]. В нашем исследовании средняя доля пациентов, принимающих препараты АСК в период с 2012 по 2021 гг, составила 58%, что свидетельствует о том, что в реальной клинической практике лечение согласно клиническим рекомендациям получают только половина пациентов.

Прием АСК у пациентов с АССЗ связан со значительным снижением MACE, включая инсульт, коронарные осложнения, и снижением общей смертности на 19% [17]. Это было подтверждено и в данном исследовании. Частота ишемического инсульта, ИМ и MACE в группе пациентов, которые получали АСК 75-100 мг, была достоверно ниже, чем у пациентов, которые не принимали препараты АСК и составили 4,7% vs 8,7%, 0,9% vs 3,3%, 5,6% vs 11,9%, соответственно. Преимущества от приема препаратов АСК перевешивают опасность от риска развития кровотечений. В метаанализе 24 РКИ риск желудочно-кишечного кровотечения при длительном применении (не <1 года) АСК в качестве антитромботического средства по сравнению с плацебо у 65987 участников составил 1,68 (95% ДИ: 1,51-1,88) [18]. В связи с тем, что развитие желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с ИМ ассоциировано с повышенным риском смерти (отношение рисков 2,54 (95% ДИ: 1,66-3,89)) [19], профилактика развития осложнений, связанных с его длительным приемом, имеет первостепенное значение. Более того, важно подчеркнуть, что хроническое употребление препаратов АСК связано не только с желудочными осложнениями, но и с различными поражениями тонкой кишки, включая множественные петехии, потерю ворсинок, эрозии и круглые, неправильной формы или перфорированные язвы [20]. В связи

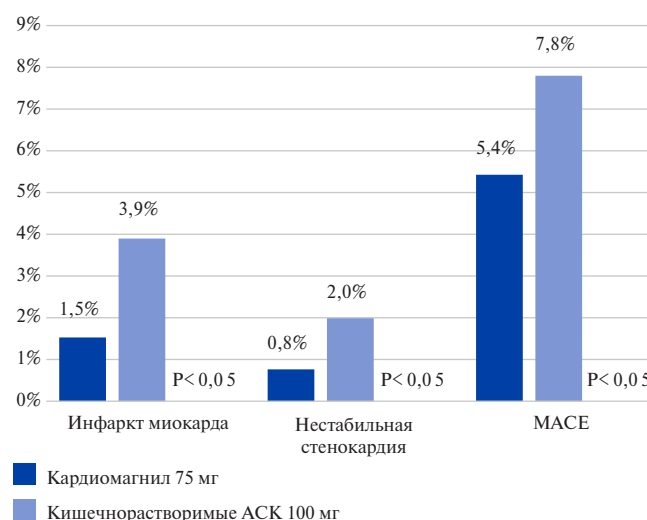


Рис. 6. Частота ССО на фоне терапии Кардиомагнилом 75 мг в сравнении с пациентами, получающими КРА.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, MACE — крупные (серьезные) сердечно-сосудистые события.

с этим были разработаны различные формы АСК, включая АСК с кишечнорастворимой оболочкой [12], АСК с добавлением буферных агентов [13].

АСК — слабая кислота, поэтому в желудке из-за низкого pH она находится в неизменной неионизированной форме (т.е. липофильной). В таком виде она легко всасывается путем пассивной диффузии через клеточную мембрану, состоящую из липидного бислоя. Покрывание таблеток предотвращает всасывание АСК в желудке, тем самым гипотетически снижая его токсичность для желудочно-кишечного тракта. При производстве кишечнорастворимой формы АСК в качестве оболочки используют компоненты, устойчивые к действию кислой среды с целью предотвращения разрушения таблетки в желудке. Однако в кишечнике с повышением уровня pH АСК диссоциирует на ионы — кислотный остаток и катион водорода (H^+). В такой гидрофильной форме она не может проникать через липидную мембрану, всасывание затрудняется [21]. Также

в кишечнике АСК деацетилируется эстеразами до салициловой кислоты, которая не может необратимо блокировать активность циклооксигеназы-1 тромбоцитов [22]. Таким образом, можно ожидать более низкой биодоступности кишечнорастворимых форм АСК по сравнению с АСК без оболочки, а также снижение антиагрегантного эффекта. Кроме того, в недавно опубликованном обзоре исследований, включающих 15621 пациента, было показано, что применение кишечнорастворимой формы АСК не является эффективным механизмом защиты желудочно-кишечного тракта [23].

В буферной форме к АСК добавлена небольшая доза антацида — гидроксида магния, карбоната кальция, карбоната магния и др. Это приводит к повышению растворимости АСК в желудке, что, в свою очередь, обуславливает ускорение и улучшение абсорбции. Таким образом, буферная форма АСК имеет сходные с простой формой фармакокинетические параметры [24–26]. Помимо этого, сокращение времени контакта АСК со слизистой желудка при использовании буферной формы снижает ее раздражение [25]. Лучшая безопасность буферной формы также связана с использованием меньшей дозы АСК 75 мг (большинство КРА имеют дозировку 100 мг) и отсутствием локального действия на дистальные отделы кишечника.

В исследовании КАРДИНАЛ выявлены достоверные преимущества буферной формы АСК Кардиомагнила в сравнении с кишечнорастворимыми формами АСК в реальной клинической практике. Продемонстрированы достоверно более низкая частота нестабильной стенокардии (0,8% vs 2,0%), ИМ (1,5% vs 3,9%) и МАСЕ (5,4% vs 7,8%) в группе пациентов, которые получали Кардиомагил 75 мг в отличие от КРА.

В качестве одного из важных подходов к оптимизации терапии отмечается необходимость использования лекарственных форм АСК с высокой и предсказуемой биодоступностью, а также биодоступностью, эквивалентной препаратам с немедленным высвобождением действующего вещества, т.е. простым формам АСК¹. В целом ряде исследований, проведенных в общей популяции, показано, что у некоторых категорий пациентов наблюдается слабый фармакологический ответ и недостаточная фармакологическая эффективность кишечнорастворимых форм АСК [22, 27–29]. Снижение биодоступности кишечнорастворимых форм АСК относят к одной из основных причин резистентности или нечувствительности пациентов к АСК и называют термином "псевдорезистентность". Особенно актуален выбор лекарственной формы АСК для пациентов с сахарным диабетом и ожирением, поскольку гиперглике-

мия, гиперлипидемия и избыточный вес считаются дополнительными факторами риска сниженной эффективности АСК [30]. Распространенность резистентности к АСК по данным литературы варьирует в достаточно широких пределах — от 4 до 56% [31–33]. Такой разброс во многом обусловлен отсутствием общепринятой методики, критериев оценки и даже единого общепринятого определения термина "резистентности" к АСК. Вместе с тем, при оценке резистентности, к ключевым ее причинам помимо использования АСК в оболочке относят низкую приверженность к терапии и избыточную массу тела/ИМТ [34].

В исследованиях показано, что желудочнорастворимые формы АСК значительно превосходят кишечнорастворимые по биодоступности, что обеспечивает лучший антиагрегантный эффект [21, 35]. Проблема низкой биодоступности кишечнорастворимых форм АСК и неполного ингибирования функции тромбоцитов, особенно, у пациентов с избыточным весом, нашла отражение в позиции экспертов Европейского общества кардиологов [36]. "В отсутствие убедительных доказательств преимущества кишечнорастворимых форм АСК по сравнению с ее простыми формами с точки зрения гастроинтестинальной безопасности, следует отдавать предпочтение простой АСК при назначении монотерапии пациентам с ИМТ >35 кг/м² или весом >120 кг. Целесообразно удваивать суточную дозу АСК или сокращать интервал дозирования (принимать препарат дважды в день) у пациентов с ИМТ ≥40 кг/м²". Для этих целей подойдет использование препаратов АСК в дозе 150 мг/сут. Также одной из целей терапии должно быть соблюдение долгосрочной приверженности терапии препаратами АСК в низких дозах, в особенности у пациентов с ожирением. Таким образом, у пациентов с АССЗ, особенно, имеющих сахарный диабет или ожирение, крайне желательно избегать назначения кишечнорастворимых форм АСК. Предпочтения следует отдавать препаратам простой или буферной АСК, частично всасывающихся в желудке и обладающих большей биодоступностью.

Это подтверждается результатами исследования КАРДИНАЛ, в котором большинство пациентов с АССЗ имели избыточный вес или вес более 70 кг. Сходные данные были получены в исследовании Sox D, et al., в котором эквивалентные дозы кишечнорастворимых форм АСК были менее эффективны, чем обычная АСК, в ингибировании образования ТхВ2 в сыворотке крови у 71 здорового субъекта в возрасте от 20 до 50 лет [22], причем неудовлетворительный фармакологический ответ на кишечнорастворимые формы АСК наблюдался чаще у пациентов с избыточной массой тела. Обратная зависимость между фармакологической реакцией на кишечнорастворимые формы АСК и массой тела была подтвержде-

¹ O'Donoghue ML, Navar AM, Gulati M, et al. Should You Stop (or Start) Aspirin? Ask Your Doctor — Clarifying the Continued Role of Aspirin in Secondary Prevention: A Town Hall. 2021. Available at: <https://clinicaltrialsresults.org/should-you-stop-or-start-aspirin-ask-your-doctor/>.

на также в исследовании с участием 148 пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших длительное лечение АСК в дозе 75 мг перорально в течение как минимум трех месяцев [28].

В исследовании КАРДИНАЛ также было показано, что Кардиомагнил в реальной клинической практике является не только препаратом выбора при первоначальном назначении медикаментозной терапии пациентам с АССЗ, но и препаратом выбора при необходимости смены терапии у пациентов, исходно получающих АСК в кишечнорастворимой оболочке (Аспирин Кардио, Ацекардол, Тромбо АСС).

Заключение

В исследовании КАРДИНАЛ — первом в Российской Федерации исследовании эффективности препаратов АСК с целью вторичной профилактики АССЗ выявлены несомненные преимущества буферной формы АСК Кардиомагнила 75 мг в сравнении с кишечнорастворимыми формами АСК 100 мг в реальной клинической практике.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Нижфарм". Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Литература/References

- Blonde L, Khunti K, Harris S, et al. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Adv Ther*. 2018;35:1763-74. doi:10.1007/s12325-018-0805-y.
- Backmann M. What's in a gold standard? In defence of randomised controlled trials. *Med Health Care Philos*. 2017;20:513-23. doi:10.1007/s11019-017-9773-2.
- Krause JH, Saver RS. Real-world evidence in the real world: beyond the FDA. *Am J Law Med*. 2018;44:161-79. doi:10.1177/0098858818789423.
- Barnish MS, Turner S. The value of pragmatic and observational studies in health care and public health. *Pragmat Obs Res*. 2017;8:49-55. doi:10.2147/por.s137701.
- Fortin M, Dionne J, Pinho G, et al. Randomized controlled trials: do they have external validity for patients with multiple comorbidities? *Ann Fam Med*. 2006;4(2):104-8. doi:10.1370/afm.516.
- Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(5):499-505. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.01.012.
- Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *N Engl J Med*. 2016;375:454-63. doi:10.1056/nejmra1510059.
- Sox HC, Lewis RJ. Pragmatic trials: practical answers to "real world" questions. *JAMA*. 2016;316:1205-6. doi:10.1001/jama.2016.11409.
- Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003;290:1624-32. doi:10.1001/jama.290.12.1624.
- Klonoff D. The Expanding Role of Real-World Evidence Trials in Health Care Decision Making. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2020;14(1):174-9. doi:10.1177/1932296819832653.
- Patrino C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2373-83. doi:10.1056/NEJMra052717.
- Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric-versus nonenteric-coated aspirin. *Ann Pharmacother*. 2002;36:163-6. doi:10.1345/aph.18325.
- Paul WD, Dryer RL, Routh JL. Effect of buffering agents on absorption of acetylsalicylic acid. *J Amer Pharm Assoc*. 1950;39:21-4. doi:10.1002/jps.3030390108.
- Visseren F, Mach F, Smulders Y, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Vorzheva II, Chernyak BA. Aspirin-exacerbated respiratory disease: mechanisms of development, diagnostics and treatment. *Farmateka*. 2018;8:24-33. (in Russ.) Воржева И.И., Черняк Б.А. Аспирин-индуцированное респираторное заболевание: механизмы развития, диагностика и лечение. *Фарматека*. 2018;8:24-33. doi:10.18565/pharmateka.2018.8.24-33.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: Meta-analysis. *BMJ*. 2000;321:1183-7. doi:10.1136/bmj.321.7270.1183.
- Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: The VALIANT Trial. *Eur Heart J*. 2009;30:2226-32. doi:10.1093/eurheartj/ehp256.
- Endo H, Sakai E, Kato T, et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol*. 2015;50:378-86. doi:10.1007/s00535-014-1028-x.
- Angiolillo DJ, Prats J, Deliargyris EN, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of a Novel Phospholipid Aspirin Formulation. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(4):465-79. doi:10.1007/s40262-021-01090-2.
- Cox D, Maree AO, Dooley M, et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke*. 2006;37:2153-8. doi:10.1161/01.STR.0000231683.43347.ec.
- Kedir HM, Sisay EA, Abiye AA. Enteric-Coated Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Side Effects: A Systematic Review. *Int J Gen Med*. 2021;14:4757-63. doi:10.2147/IJGM.S326929.
- Lanza FL, Royer GL Jr, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med*. 1980;303(3):136-8. doi:10.1056/NEJM198007173030305.
- Feldman M, Cryer B. Aspirin absorption rates and platelet inhibition times with 325-mg buffered aspirin tablets (chewed or swallowed intact) and with buffered aspirin solution. *Am J Cardiol*. 1999;84:404-9. doi:10.1016/S0002-9149(99)00324-0.
- Clerici B, Cattaneo M. Pharmacological Efficacy and Gastrointestinal Safety of Different Aspirin Formulations for Cardiovascular Prevention: A Narrative Review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10:137. doi:10.3390/jcdd10040137.
- Maree AO, Curtin RJ, Dooley M, et al. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1258-63. doi:10.1016/j.jacc.2005.06.058.
- Peace A, McCall M, Tedesco T, et al. The role of weight and enteric coating on aspirin response in cardiovascular patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2323-5. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03997.x.
- Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: Analysis of individual patient data from randomized trials. *Lancet*. 2018;392:387-99. doi:10.1016/S0140-6736(18)31133-4.
- Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):121. doi:10.1186/s12933-018-0763-3.
- Shpigelman J, Proshkina A, Daly MJ, Cox D. Personalized Dual Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndromes: Striking a Balance Between Bleeding and Thrombosis. *Current Cardiology Reports*. 2023;25:693-710. doi:10.1007/s11886-023-01892-9.
- Macchi L, Sorel N, Christiaens L. Aspirin Resistance: Definitions, Mechanisms, Prevalence, and Clinical Significance. *Current Pharmaceutical Design*. 2006;12(2):251-8. doi:10.2174/138161206775193064.
- Kasotakis G, Pipinos II, Lynch TG. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance. *Journal of Vascular Surgery*. 2009;50:1500-10. doi:10.1016/j.jvs.2009.06.023.
- McCall M, Peace A, Tedesco AF, et al. Weight as an assay-independent predictor of poor response to enteric aspirin in cardiovascular patients. *Platelets*. 2020;31(4):530-5. doi:10.1080/09537104.2019.1667495.
- Bhatt DL, Groussier T, Dong JF, et al. Enteric coating and aspirin nonresponsiveness in patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:603-12. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.050.
- Rocca B, Fox KAA, Ajan RA, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018;39(19):1672-86f. doi:10.1093/eurheartj/ehy066.