



## Эффективность ацетилсалициловой кислоты с содержанием буфера и ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке по воздействию на агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа (КАСКАД): одноцентровое наблюдательное сравнительное исследование

Кобалава Ж. Д.<sup>1,2</sup>, Писарюк А. С.<sup>1,2</sup>, Филькова А. А.<sup>3,4</sup>, Тухсанбоев Ё. С.<sup>1,2</sup>, Амирова А. Н.<sup>1</sup>, Корнейчук А. Д.<sup>4,5</sup>, Павликов Г. С.<sup>2</sup>, Бурханова Л. Р.<sup>2</sup>, Мерай И. А.<sup>1,2</sup>, Пантелеев М. А.<sup>4,5,6</sup>, Свешникова А. Н.<sup>4,5,6</sup>

**Предпосылки.** Недостаточное количество данных о частоте пациентов, не отвечающих на стандартные низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), об эффективности различных форм АСК у пациентов с сахарным диабетом.

**Цель.** Оценить эффективность АСК в буферной форме по отношению к АСК в кишечнорастворимой форме на основании данных частоты развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) по результатам клинического теста VerifyNow Aspirin Test у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2).

**Материал и методы.** В одноцентровом наблюдательном сравнительном исследовании в параллельных группах (КАСКАД) участвовали пациенты старше 18 лет со стабильной ИБС и СД2, которым в рутинной практике до включения в исследование был назначен препарат желудочнорастворимой формы АСК (Кардиомагнил 75 мг/сут.) или кишечнорастворимой формы АСК (Тромбо АСС® 100 мг/сут. или Аспирин® Кардио 100 мг/сут.) и выбранные из общей базы консультативно-диагностического отделения больницы случайным образом. В соответствии с назначенной рутинным образом терапией пациенты были разделены на 2 группы: группа пациентов, принимающих Кардиомагнил 75 мг/сут., и группа пациентов, принимающих Тромбо АСС® 100 мг/сут. или Аспирин® Кардио 100 мг/сут. На первом визите пациенты подписывали информированное согласие и получали карточку для оценки комплаенса приема препарата АСК, на втором визите (через 7 дней при 100% комплаенсе) пациентам проводилась лабораторная оценка эффективности АСК тестами VerifyNow Aspirin Test и световой трансмиссионной агрегометрией по специальному протоколу, включающему индукцию арахидоновой кислоты.

Третий визит проходил в виде звонка пациенту через 90 дней, по данным которого собиралась информация обо всех событиях, происходивших с пациентом с момента подписания информированного согласия. Первичной конечной точкой исследования была частота развития ВОРТ на фоне приема АСК по данным теста VerifyNow Aspirin Test. Первичная конечная точка, переносимость и безопасность оценивались у всех пациентов, включенных в исследование. Данное исследование было зарегистрировано в ClinicalTrials.gov, NCT06716255, и в настоящее время завершено.

**Результаты.** За период с 28.02.2024 по 17.05.2024 200 пациентов было скринировано и 84 успешно включены в исследование, из них 42 пациента получали кишечнорастворимую форму АСК (Тромбо АСС® 100 мг/сут. n=21; Аспирин® Кардио 100 мг/сут. n=21), 42 пациента получали буферную форму АСК, которая всасывается в желудке (Кардиомагнил 75 мг/сут.). Средний возраст исследуемых составил 68,9 лет (стандартное отклонение ±10,2), 34 (40,5%) пациента были женского пола и 50 (59,5%) мужского пола. Исследование было досрочно прекращено из-за более значительных, чем ожидалось, межгрупповых различий. После включения 84 пациентов и выполнения промежуточного анализа (17 мая 2024г) частота развития ВОРТ по данным VerifyNow Aspirin Test была выше в группе пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (10 (23,8%) vs 3 (7,1%), p=0,035). К 90 дню частота развития комбинированной конечной точки (летальность от всех причин; госпитализации по любой причине; любые ишемические (тромботические) события) в группе буферной формы АСК составила 7,1% (n=3), что было ниже частоты выявления комбинированной конечной точки в группе кишечнорастворимой АСК, которая составила 16,7% (n=7), преимущественно за счет госпитализаций по любому поводу, однако различия были статистически незначимы (p=0,178). В группе кишечнорастворимой формы АСК было зарегистрировано одно ишемическое событие, а в группе буферной формы АСК ишемических событий не было (p=0,314). За период наблюдения летальных исходов в обеих группах не было. При этом частота развития геморрагиче-

ских осложнений у пациентов со стабильной ИБС и СД2 при приеме буферной формы АСК и кишечнорастворимой формы АСК составила 3 (7,1%) и 4 (9,5%), соответственно (p=0,693).

**Заключение.** Назначение буферной формы АСК, которая всасывается в желудке, в группе пациентов с СД2 потенциально может позволить снизить количество пациентов, не отвечающих на АСК в стандартной низкой дозе, что в дальнейшем может привести и к снижению количества значимых клинических событий без потерь в безопасности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, стабильная ишемическая болезнь сердца, агрегация тромбоцитов, отсутствие ответа на ацетилсалициловую кислоту, межиндивидуальная вариабельность ответа на ацетилсалициловую кислоту.

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

**ID исследования:** NCT06716255 (ClinicalTrials.gov).

<sup>1</sup>ФГАУ ВО Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы, Медицинский институт, Москва; <sup>2</sup>Университетская клиническая больница им. В.В. Виноградова (филиал), ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва; <sup>3</sup>ФГАУ ВО Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", Москва; <sup>4</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва; <sup>5</sup>ФГБУ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (ЦТП ФХФ РАН), Москва; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 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; руководитель Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Писарюк А. С.\* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева; врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, ORCID: 0000-0003-4103-4322, Филькова А. А. — к.б.н., доцент инженерно-физического института; н.с., ORCID: 0000-0002-0448-3981, Тухсанбоев Ё. С. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева; врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, ORCID: 0009-0001-2409-7797, Амирова А. Н. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, ORCID: 0009-0000-2474-7297, Корнейчук А. Д. — аспирант по направлению "Биофизика"; м.н.с., ORCID: 0009-0005-4975-1491, Павликов Г. С. — врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, ORCID: 0009-0004-7478-5338, Бурханова Л. Р. — зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0009-0001-7102-681X, Мерай И. А. — к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева; зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, ORCID: 0000-0001-6818-8845, Пантелеев М. А. — д.ф.-м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. лабораторией клеточного гемостаза и тромбоза; профессор кафедры медицинской физики физического

факультета, ORCID: 0000-0002-8128-7757, Свешникова А. Н. — д.ф.-м.н., профессор, зав. лабораторией клеточной биологии и трансляционной медицины; зав. лабораторией внутриклеточной сигнализации и системной биологии; профессор факультета фундаментальной физико-химической инженерии, ORCID: 0000-0003-4720-7319.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
pisaryuk-as@rudn.ru

АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, ВОПТ — высокая остаточная реактивность тромбоцитов, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НЯ — нежелательное явление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СНЯ — серьезное нежелательное явление, СТА — световая трансмиссионная агрегометрия, ОШ — отношение шансов, ARU — aspirin reactive units, BARC — классификация тяжести кровотечений по Bleeding Academic Research Consortium.

Рукопись получена 15.01.2025  
Рецензия получена 10.02.2025  
Принята к публикации 24.02.2025



**Для цитирования:** Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Филькова А. А., Тухсанбоев Е. С., Амирова А. Н., Корнейчук А. Д., Павликов Г. С., Бурханова Л. Р., Мерай И. А., Пантелеев М. А., Свешникова А. Н. Эффективность ацетилсалициловой кислоты с содержанием буфера и ацетилсалициловой кислоты в кишечнонорастворимой оболочке по воздействию на агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа (КАСКАД): одноцентровое наблюдательное сравнительное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2):6282. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6282. EDN KAUMEZ

## Efficacy of buffered acetylsalicylic acid and enteric-coated acetylsalicylic acid on platelet aggregation in patients with chronic coronary syndrome and type 2 diabetes (CASCADE): single-center observational comparative study

Kobalava Zh. D.<sup>1,2</sup>, Pisaryuk A. S.<sup>1,2</sup>, Filkova A. A.<sup>3,4</sup>, Tukhsanboev E. S.<sup>1,2</sup>, Amirova A. N.<sup>1</sup>, Korneichuk A. D.<sup>4,5</sup>, Pavlikov G. S.<sup>2</sup>, Burkhanova L. R.<sup>2</sup>, Meray I. A.<sup>1,2</sup>, Panteleev M. A.<sup>4,5,6</sup>, Sveshnikova A. N.<sup>4,5,6</sup>

**Background.** There is a lack of data on the incidence of aspirin nonresponsiveness and the efficacy of different forms of ASA in patients with diabetes.

**Aim.** To evaluate the efficacy of buffered versus enteric-coated ASA based on the frequency of high residual platelet reactivity (HRPR) as measured by the VerifyNow Aspirin Test in patients with chronic coronary syndrome (CCS) and type 2 diabetes (T2D).

**Material and methods.** The single-center observational parallel-group comparative study (CASCADE) included patients over 18 years of age with CCS and T2D who were prescribed a buffered form of ASA (Cardiomagnyl 75 mg/day) or an enteric-coated form of ASA (Thrombo ACC® 100 mg/day or Aspirin® Cardio 100 mg/day) in routine practice prior to inclusion in the study and were randomly selected from the general consultative and diagnostic department of the hospital. According to the routine prescribed therapy, patients were divided into 2 following groups: patients taking Cardiomagnyl 75 mg/day; patients taking Thrombo ACC® 100 mg/day or Aspirin® Cardio 100 mg/day. At the first visit patients signed informed consent and received a card to assess the compliance of ASA intake, while at the second visit (after 7 days with 100% compliance) patients underwent laboratory assessment of ASA efficacy by VerifyNow Aspirin Test and light transmission aggregometry according to a special protocol including arachidonic acid induction. And the third visit included a call to the patient after 90 days, according to which information was collected about all events that occurred with the patient since the signing of the informed consent. The primary endpoint of the study was the incidence of HRPR on the background of ASA administration according to the VerifyNow Aspirin Test. The primary endpoint, tolerability and safety were evaluated in all patients included in the study. This study was registered at ClinicalTrials.gov, NCT06716255, and is currently completed.

**Results.** Between February 28, 2024, and May 17, 2024, 200 patients were screened and 84 were successfully enrolled in the study, of which 42 patients received the enteric-coated ASA (Thrombo ACC® 100 mg/day, n=21; Aspirin® Cardio 100 mg/day, n=21) and 42 patients received the buffered ASA absorbed in the stomach (Cardiomagnyl 75 mg/day). The mean age of the study subjects was 68,9 years (standard deviation ±10,2); 34 (40,5%) patients were female and 50 (59,5%) were male. The study was terminated early because of larger than expected intergroup differences. At the time of the interim analysis (May 17, 2024), the incidence of HRPR according to the VerifyNow Aspirin Test was higher in the group of patients receiving the enteric-coated ASA (10 (23,8%) vs 3 (7,1%), p=0,035). By day 90, the incidence of composite endpoint (all-cause mortality; hospitalization for any cause; any ischemic (thrombotic) events) in the buffer ASA group was 7,1% (n=3), which was lower than in the enteric-coated ASA group, which was 16,7% (n=7), mainly due to hospitalisations. However, there were significant associations

(p=0,178). One ischemic event was recorded in the enteric-coated ASA group, and there were no ischemic events in the buffered ASA group (p=0,314). There were no fatal outcomes in both groups during the follow-up period. At the same time, the rate of haemorrhagic events in patients with CCS and T2D while taking buffered and enteric-coated ASA was 3 (7,1%) and 4 (9,5%), respectively (p=0,693).

**Conclusion.** Administration of a buffered form of ASA absorbed in the stomach in a group of patients with T2D could potentially allow for a reduction in the number of ASA nonresponsiveness, which could further lead to a reduction in the number of significant clinical events without loss of safety.

**Keywords:** diabetes, chronic coronary syndrome, platelet aggregation, aspirin nonresponsiveness, interindividual variability of ASA.

**Relationships and Activities.** The article was supported by AO Nizhpharm. The author's standpoint can differ from that of the company.

**Trial ID:** NCT06716255 (ClinicalTrials.gov).

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Moscow; <sup>2</sup>Vinogradov University Clinical Hospital, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; <sup>3</sup>National Research Nuclear University MEPhI, Moscow; <sup>4</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; <sup>5</sup>Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow; <sup>6</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Pisaryuk A. S.\* ORCID: 0000-0003-4103-4322, Filkova A. A. ORCID: 0000-0002-0448-3981, Tukhsanboev E. S. ORCID: 0009-0001-2409-7797, Amirova A. N. ORCID: 0009-0000-2474-7297, Korneichuk A. D. ORCID: 0009-0005-4975-1491, Pavlikov G. S. ORCID: 0009-0004-7478-5338, Burkhanova L. R. ORCID: 0009-0001-7102-681X, Meray I. A. ORCID: 0000-0001-6818-8845, Panteleev M. A. ORCID: 0000-0002-8128-7757, Sveshnikova A. N. ORCID: 0000-0003-4720-7319.

\*Corresponding author:  
pisaryuk-as@rudn.ru

**Received:** 15.01.2025 **Revision Received:** 10.02.2025 **Accepted:** 24.02.2025

**For citation:** Kobalava Zh. D., Pisaryuk A. S., Filkova A. A., Tukhsanboev E. S., Amirova A. N., Korneichuk A. D., Pavlikov G. S., Burkhanova L. R., Meray I. A., Pante-

leev M. A., Sveshnikova A. N. Efficacy of buffered acetylsalicylic acid and enteric-coated acetylsalicylic acid on platelet aggregation in patients with chronic coronary syndrome and type 2 diabetes (CASCADE): single-center observational comparative

study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2):6282. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6282. EDN KAUMEZ

### Ключевые моменты

- КАСКАД — первое исследование, в котором сравнивается действие ацетилсалициловой кислоты (АСК) в кишечнорастворимой форме и АСК в буферной форме по воздействию на агрегацию тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца.
- Первичной конечной точкой является частота отсутствия ответа на стандартные низкие дозы АСК.
- Одним из факторов развития повторных сердечно-сосудистых событий может быть отсутствие ответа на стандартные низкие дозы АСК.
- Частота отсутствия лабораторного ответа на лечение в группе пациентов, получающих АСК в буферной форме, которая всасывается в желудке, ниже, чем в группе, получающей АСК в кишечнорастворимой форме.
- Результаты исследования КАСКАД могут оказать существенное влияние на клиническую практику, если его данные будут в дальнейшем подтверждены крупными интервенционными исследованиями (в т.ч. с перекрестным дизайном) и внедрены для лечения.

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности во всем мире и основным фактором развития инвалидности [1]. Известно, что модифицируемыми факторами риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, образ жизни, включающий в себя множественные факторы [2], и так называемые "гиперреактивные" тромбоциты [3, 4]. Несмотря на то, что до сих пор не существует ни одного надежного биомаркера, отражающего состояние тромбоцитов, необходимость антитромбоцитарной терапии для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий не вызывает сомнений, а возможно, даже в некоторых группах целесообразно ее использование и для первичной профилактики [5]. Таким образом, мишенями лекарственного воздействия являются повышенные цифры артериального давления, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды, липопротеин(а), гликированный гемоглобин и тромбоциты. Все мишени кроме тромбоцитов имеют рекомендованные целевые уров-

### Key messages

- CASCADE is the first study comparing the effect of enteric-coated and buffered acetylsalicylic acid (ASA) on platelet aggregation in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease (CAD).
- The primary endpoint is the incidence of ASA nonresponsiveness.
- One of the factors in the development of recurrent cardiovascular events may be ASA nonresponsiveness.
- The rate of buffered ASA nonresponsiveness is lower than in enteric-coated ASA group.
- The CASCADE results may have a significant impact on clinical practice if its data are further confirmed by large interventional studies (including crossover designs) and implemented for treatment.

ни [6]. Тем не менее несмотря на то, что в реальной клинической практике антитромбоцитарная терапия назначается "вслепую" [7], есть большое количество данных о том, что при определенных условиях она может быть неэффективна [8-16]. В ситуациях, когда назначается двойная антитромбоцитарная терапия (а именно острый коронарный синдром) значительные успехи в борьбе с этой неэффективностью были достигнуты с помощью назначения "мощных" ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> [17-19]. Однако в то же время проблемам эффективности назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК), которая является золотым стандартом и требуется гораздо большему количеству пациентов, не уделяется должного внимания в рекомендательных документах, в т.ч. такому явлению, как отсутствие ответа на стандартные низкие дозы АСК. По результатам многочисленных исследований показано, что ~20-30% пациентов устойчивы к терапии стандартными низкими дозами АСК, а в некоторых из них частота не ответа на стандартные низкие дозы АСК может достигать 60% в определенных популяциях пациентов [20-25]. Известно, что у таких пациентов в 3 раза повышается риск развития сердечно-сосудистых событий [24, 26, 27]. Это же подтверждают исследования, демонстрирующие значительное увеличение риска развития инфаркта миокарда, инсульта/транзиторной ишемической атаки и смерти у пациентов с отсутствием ответа на стандартные низкие дозы АСК [28, 29]. Одним из потенциальных факторов развития отсутствия ответа на стандартные низкие дозы АСК может быть кишечнорастворимое

покрытие, которое может снижать биодоступность и соответственно антитромбоцитарное действие АСК [4], особенно в некоторых группах пациентов, например у пациентов с ожирением [30, 31] или с сахарным диабетом 2 типа (СД2) (у пациентов с СД2 описана повышенная реактивность тромбоцитов и сниженная фармакодинамическая реакция на АСК по сравнению с лицами, не страдающими диабетом [32–34]).

Исследование КАСКАД представляет собой одноцентровое наблюдательное сравнительное исследование, целью которого была оценка эффективности АСК в буферной форме по отношению к АСК в кишечнорастворимой форме на основании данных частоты развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) по результатам клинического теста VerifyNow Aspirin Test у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД2.

### Материал и методы

#### Дизайн исследования и популяция

Дизайн исследования был опубликован ранее [35]. Вкратце, исследование КАСКАД было проспективным одноцентровым наблюдательным сравнительным исследованием в параллельных группах, целью которого было оценить эффективность АСК в буферной форме по отношению к АСК в кишечнорастворимой форме на основании данных частоты развития ВОРТ по результатам клинического теста VerifyNow Aspirin Test у пациентов со стабильной ИБС и СД2. Пациенты были набраны из одного центра. В исследование были включены пациенты в возрасте 44–91 лет, предварительно отобранные случайным образом из базы пациентов консультативно-диагностического отделения больницы, которые имели в анамнезе СД2 и доказанную обструктивную ИБС (только те, у которых в анамнезе была выполнена коронарная ангиография), которая на момент включения в исследование подходила под определение "стабильной" и не требовала назначения двойной антитромбоцитарной терапии. В исследование отбирались пациенты, получающие только монотерапию АСК (в качестве желудочнорастворимой АСК выбрана буферная форма Кардиомагнил 75 мг/сут., кишечнорастворимая форма АСК представлена 2 наиболее часто встречающимися в практике препаратами: Тромбо АСС® 100 мг/сут., Аспирин® Кардио 100 мг/сут.). Пациенты исключались, если у них была явная непереносимость АСК, необструктивная или недоказанная ИБС. Все критерии включения/невключения/исключения представлены в Приложении, в таблице 1. После начала исследования в протокол один раз были внесены изменения: срок исследования сократился со 180 до 90 дней (телефонный контакт) (поправка к протоколу 1: 17 мая 2024г) в связи с тем, что раньше были получены межгрупповые различия и решено было сократить период наблюдения. Протокол доступен в Интернете

на сайте ClinicalTrials.gov, идентификатор исследования NCT06716255. Перед началом включения пациентов в исследование оно было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 2 от 29.02.2024). Все пациенты дали письменное информированное согласие.

#### Процедура включения в исследование

После подписания информированного согласия пациенты в течение 7 дней продолжали принимать препараты АСК (Кардиомагнил 75 мг/сут., Тромбо АСС® 100 мг/сут., Аспирин® Кардио 100 мг/сут.) с оценкой комплаенса, и при 100% комплаенсе им была проведена лабораторная оценка эффективности АСК.

#### Процедура определения ВОРТ на фоне приема АСК

Определение ВОРТ на фоне АСК проводилось двумя тестами: клиническим тестом VerifyNow Aspirin Test (Werfen, США) и световой трансмиссионной агрегометрией (СТА) на приборе Solar AP 2110 (СОЛАР, Беларусь).

Для анализа VerifyNow Aspirin Test взятие крови выполнялось напрямую в вакуумную пробирку 2 мл пробирки Greiner Bio-One с концентрацией цитрата натрия 3,2%. Интерпретация значений теста выполнялась на основании инструкции: при ARU (aspirin reactive units)  $\geq 550$  — тест считался положительным, т.е. подтверждалось отсутствие лабораторного ответа на АСК, при ARU  $< 550$  тест считался отрицательным, а лабораторный ответ на терапию АСК считался оптимальным.

Для экспериментов по исследованию агрегации тромбоцитов методом СТА на приборе Solar AP 2110 из цельной крови, взятой в 10 мл пробирки S-Monovette® с цитратом натрия 3,2%, выделялась богатая тромбоцитами плазма (БТП) при помощи центрифугирования 200 g 5 мин. Регистрация образования агрегатов из тромбоцитов проводилась при равномерном перемешивании 310 мкл БТП магнитным якорем со скоростью 800 оборотов в минуту. Тромбоциты активировались арахидоновой кислотой в концентрации 1 ммоль/л, различными концентрациями аденозиндифосфата (АДФ) (1–20 мкмоль/л), либо добавлением смеси серотонина (20 мкмоль/л) и адреналина (200 нмоль/л), либо пептидом, активирующим рецептор тромбина PAR-1 (TRAP-6 — 10 мкмоль/л) в присутствии ингибитора рецептора к АДФ P2Y<sub>12</sub> — ARC-69931MX, либо коллагеном в концентрации 1 мкг/мл (полный протокол агрегометрии в Приложении, в таблице 2). В качестве референтного образца с полным светопропусканием использовалась плазма, обедненная тромбоцитами (центрифугирование цельной крови пациента проводится на скорости 2000 g в течение 15 мин). Хлорид кальция до финальной концентрации 2 мМ добавлялся в суспензию тромбоцитов перед измерениями, в которых указано наличие ионов кальция.

В измерениях, в которых не указано наличие ионов кальция, к БТП добавлялся соответствующий объем дистиллированной воды для обеспечения контроля. Рекальцификация проводилась для более физиологичного исследования агрегации тромбоцитов, а также наблюдения обратимой агрегации тромбоцитов [36]. Наблюдение явления обратимой агрегации тромбоцитов (произвольного развала агрегатов после их формирования в присутствии ионов кальция в среде) позволяло оценить такой параметр, как "индекс необратимости", показывающий, какая доля тромбоцитов осталась в агрегате через 600 с после его формирования в ответ на добавление активатора. Для исключения наблюдения работы плазменного звена перед рекальцификацией суспензии тромбоцитов в неё добавлялся гирудин в концентрации 10 ед./мкл. Сигнал регистрировался каждую секунду. Анализируемыми параметрами при исследовании агрегации тромбоцитов методом СТА были: максимум агрегации (максимальное светопропускание суспензии в относительных единицах по отношению к референсному образцу, измеряется в %); время достижения максимума агрегации (время достижения максимального % светопропускания суспензии за счёт агрегации тромбоцитов, измеряется в секундах); скорость агрегации (максимальный тангенс угла наклона агрегационной кривой, измеряется в относительных единицах); индекс необратимости (отношение % светопропускания суспензии на 600-й секунде к максимальному % светопропускания суспензии, измеряется в относительных единицах, 1 — полная необратимость агрегации, 0 — полная обратимость процесса агрегации); площадь под кривой (площадь под агрегационной кривой, измеряется в относительных единицах). Значение максимума агрегации  $\geq 20\%$  и необратимый характер агрегационной кривой в ответ на стимуляцию арахидоновой кислотой считалось полным отсутствием лабораторного ответа на прием АСК, значение максимума агрегации от 10 до 20% и/или обратимый характер агрегационной кривой в ответ на стимуляцию арахидоновой кислотой считалось сниженным лабораторным ответом на прием АСК. Остальные ответы считались ожидаемым лабораторным ответом на прием АСК (Приложение, рис. 1).

#### Процедура наблюдения в исследовании

С пациентами, включенными в исследование, связывались по телефону через 90 дней (после проведения теста определения лабораторной эффективности АСК) для оценки жизненного статуса, частоты госпитализаций, изменения в терапии. Любое нежелательное явление (НЯ), включая госпитализацию по любому поводу, кровотечение по BARC (Bleeding Academic Research Consortium) 1-5 типов, любое тромботическое (ишемическое) событие или смерть, в период между датой проведения теста оценки ла-

бораторной эффективности АСК и 90-м днем регистрировались.

#### Конечные точки и исходы

Первичной конечной точкой в исследовании КАСКАД была частота развития ВОРТ при приеме АСК в буферной форме (Кардиомагнил) по сравнению с приемом АСК в кишечнорастворимой оболочке (Тромбо АСС®/Аспирин® Кардио) по данным клинического теста VerifyNow Aspirin Test, она оценивалась на 7 день исследования. Вторичными целями исследования были: частота развития ВОРТ при приеме АСК по данным СТА и оценка влияния формы АСК на 90-дневную летальность от всех причин, 90-дневную госпитализацию по любому поводу и 90-дневное развитие тромботического (ишемического) события. Вторичными конечными точками, отвечающие этим целям, являлись: определение ВОРТ при приеме АСК по данным СТА в ответ на активацию арахидоновой кислотой, а также измерение степени агрегации тромбоцитов в ответ на другие различные индукторы в присутствии физиологической концентрации ионов кальция; количество и доля (%) пациентов, у которых за период наблюдения возникло любое тромботическое (ишемическое) событие любой локализации, госпитализация по любой причине, летальный исход.

Безопасность и переносимость оценивались на визите 2 и визите 3 (по телефону): пациентам задавался вопрос о возникновении любых НЯ (в т.ч. кровотечение по BARC 1-5 типов) и серьезных НЯ (СНЯ), и они регистрировались с момента подписания информированного согласия на участие в исследовании до 90 дней после включения в исследование. Все СНЯ были поданы и рассмотрены локальным этическим комитетом, а при необходимости и вышестоящими инстанциями. Конечными точками безопасности и переносимости считались: количество и частота (%) и тип любых НЯ у пациентов, принимающих Кардиомагнил 75 мг/сут. или Аспирин® Кардио/Тромбо АСС® 100 мг/сут.; количество и частота (%) и тип нежелательной реакции (т.е. НЯ, расцененных как связанные с препаратом) у пациентов, принимающих Кардиомагнил 75 мг/сут. или Аспирин® Кардио/Тромбо АСС® 100 мг/сут.; количество и доля (%) пациентов, прекративших прием (самостоятельно или по рекомендации врача) препарата Кардиомагнил или Аспирин® Кардио/Тромбо АСС® по причине НЯ, любое кровотечение по BARC 1-5 типов.

**Статистический анализ.** Статистическая оценка данных была проведена с использованием программного обеспечения Stata/MP 16.0 (для Windows 64-bit), Prism (GraphPad, США) и Excel 2016 (Microsoft, США) с валированными алгоритмами для применения статистических методов и надлежащим документальным оформлением.

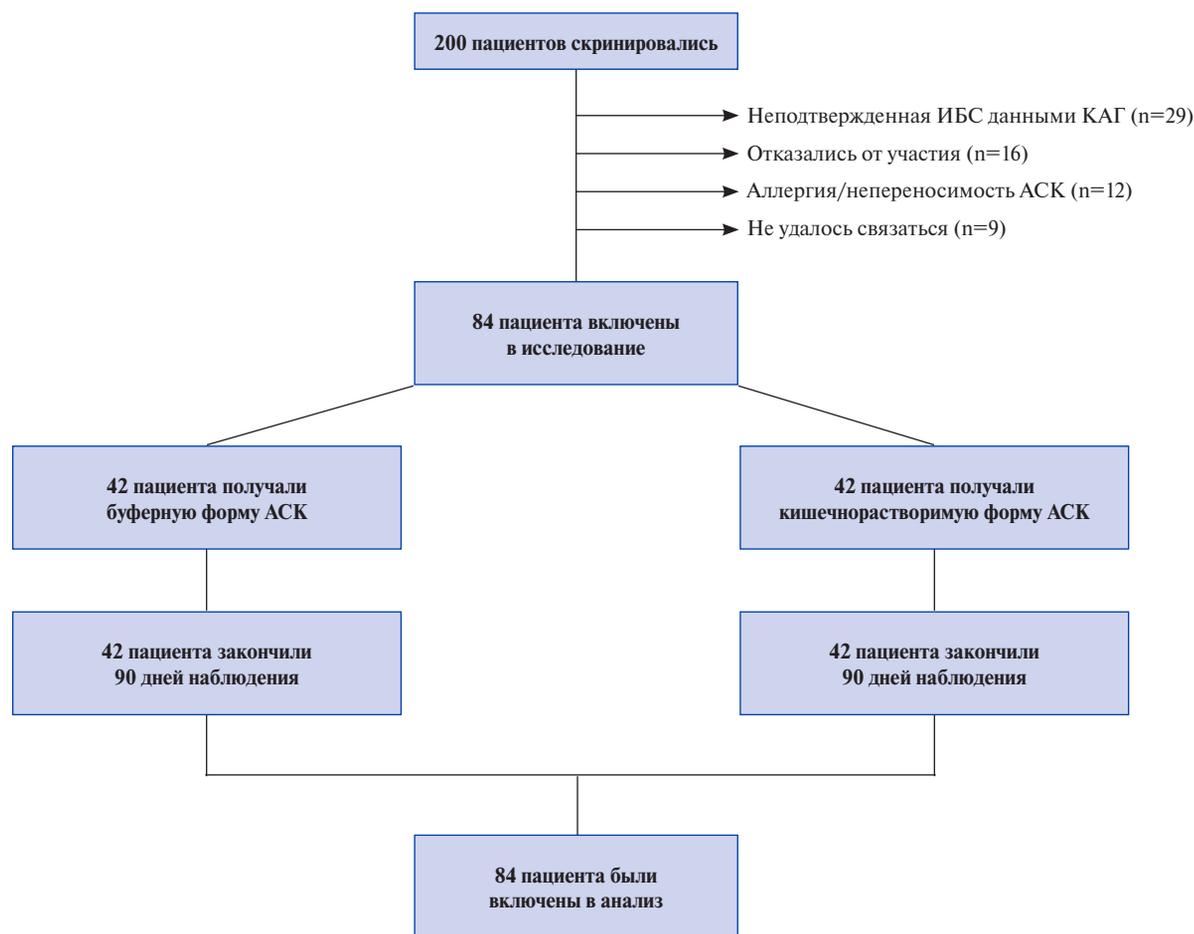


Рис. 1. Профиль исследования.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография.

Для описания количественных переменных использовалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) (для параметрических данных) или медиана (Me) и интерквартильный размах [IQR] (для непараметрических данных). С целью оценки нормальности распределения применялся тест Колмогорова-Смирнова и Skewness тест. Значимость различий между двумя группами по количественным переменным оценивалась при помощи U-критерия Манна-Уитни (для непараметрических данных) и t-теста Стьюдента (для параметрических данных). Качественные переменные описывались абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для определения значимости различий качественных показателей использовались критерии: хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и точный критерий Фишера. Статистическая значимость определялась при значении двустороннего  $p < 0,05$ . Все переменные, для которых была продемонстрирована значимость межгрупповых различий, были включены в многофакторный регрессионный анализ, где при помощи логистической регрессии определялось отношение

шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Пороговые значения для количественных предикторов устанавливались на основе соотношения маргинальных вероятностей с выбранным баллом отсечения. Балл отсечения был выбран при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности. Корреляционный анализ проведен с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена, последний рассчитывался при переменных, имеющих ненормальное распределение. Корреляционная связь определялась как слабая при  $0,01 > r \leq 0,29$ , умеренная положительная — при  $0,30 > r \leq 0,69$ , сильная положительная — при  $0,70 > r \leq 1,00$ , слабая отрицательная — при  $-0,01 > r \leq -0,29$ , умеренная отрицательная — при  $-0,30 > r \leq -0,69$ , сильная отрицательная — при  $-0,70 > r \leq -1,00$ . Первичным критерием свободы от тромботических событий, госпитализаций, развития ВОРТ на фоне приема АСК и комбинированной конечной точки была установлена кумулятивная свобода от тромботических событий, госпитализаций, развития ВОРТ на фоне приема АСК и комбинированной конечной точки — промежуток между датой начала

Таблица 1

Характеристика пациентов в зависимости от принимаемой формы АСК (n=84)

Демографическая характеристика			
	Группа пациентов, получающих буферную форму АСК (n=42)	Группа пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (n=42)	p
Пол м/ж, n (%)	23/19 (54,8/45,2)	27/15 (64,3/35,7)	0,374
Раса европеоидная/азиатская, n (%)	42/0 (100,0/0,0)	41/1 (97,6/2,4)	0,314
Возраст на момент начала исследования, лет	68,3±10,7, 67,5 [60,0-75,0]	69,6±9,9, 70,0 [64,0-75,0]	0,561
Рост, м	1,7 [1,6-1,8]	1,7 [1,6-1,8]	0,542
Вес, кг	83,0 [70,0-96,0]	85,5 [74,0-96,0]	0,463
ППТ, м <sup>2</sup>	2,0±0,3, 2,0 [1,8-2,2]	2,0±0,3, 2,0 [1,8-2,2]	0,591
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,2±6,3, 30,0 [25,3-34,0]	30,9±7,5, 28,9 [26,5-33,6]	0,621
Курение, n (%)	5 (11,9)	9 (21,4)	0,242
Индекс курения, пачка/лет	34 [25-39]	33 [24-45]	0,947
Сопутствующие заболевания			
Сахарный диабет, n (%)	42 (100,0)	42 (100,0)	
HbA <sub>1c</sub> , %	8,4 [7,0-9,5]	7,5 [6,2-8,8]	0,130
Без терапии, n (%)	10 (23,8)	8 (19,0)	0,595
Сахароснижающие препараты, n (%)	32 (76,2)	34 (80,9)	0,595
— Метформин, n (%)	10 (23,8)	8 (19,)	0,595
— Ингибиторы ДПП-4, n (%)	3 (7,1)	0 (0,0)	0,078
— Агонисты рецепторов ГПП-1, n (%)	1 (2,4)	0 (0,0)	0,314
— Ингибиторы НГЛТ-2, n (%)	18 (42,8)	26 (61,9)	0,081
Инсулинотерапия, n (%)	22 (52,4)	14 (33,3)	0,078
Гипертоническая болезнь, n (%)	42 (100,0)	42 (100,0)	
Аортальный стеноз, n (%)	1 (2,4)	1 (2,4)	
ХБП, n (%)	15 (35,7)	12 (28,6)	0,483
Дислипидемия, n (%)	42 (100,0)	41 (97,6)	0,314
ХСН, n (%)	11 (26,2)	18 (42,8)	0,108
ЗПА, n (%)	22 (52,4)	22 (52,4)	
Инфаркт головного мозга/ТИА в анамнезе, n (%)	9 (21,4)	7 (16,7)	0,578
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	1 (2,4)	3 (7,1)	0,306
ХОБЛ/бронхиальная астма, n (%)	2 (4,8)	4 (9,5)	0,397
ЯБЖ и/или ДПК, n (%)	1 (2,4)	3 (7,1)	0,306
Кровотечение в анамнезе, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)	0,314
Хроническая анемия, n (%)	6 (14,3)	6 (14,3)	
Индекс Чарльсон, баллы	6,6±2,2, 6,0 [5,0-8,0]	7,4±2,0, 8,0 [6,0-9,0]	0,102
ИБС, n (%)	42 (100,0)	42 (100,0)	
КАГ в анамнезе, n (%)	42 (100,0)	42 (100,0)	
— Обструктивный атеросклероз, n (%)	42 (100,0)	42 (100,0)	
— Однососудистое поражение КА, n (%)	11 (26,2)	14 (33,3)	0,474
— Двухсосудистое поражение КА, n (%)	15 (35,7)	10 (23,8)	0,233
— Трёхсосудистое поражение КА, n (%)	16 (38,1)	18 (42,9)	0,657
— Стеноз ствола ЛКА, n (%)	10 (23,8)	12 (28,6)	0,620
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	27 (64,3)	27 (64,3)	
ЧКВ в анамнезе, n (%)	21 (50,0)	18 (42,9)	0,578
БАП без стентирования, n (%)	1 (2,4)	2 (4,8)	0,556
Стентирование, n (%)	20 (47,6)	16 (38,1)	0,364
Голометаллические стенты, n (%)	1 (2,4)	0 (0,0)	0,364
Стенты с лекарственным покрытием, n (%)	19 (45,2)	16 (38,1)	0,364
КШ в анамнезе, n (%)	2 (4,8)	4 (9,5)	0,397
Пациенту показана дальнейшая реваскуляризация КА, n (%)	17 (40,5)	13 (30,9)	0,362
Лекарственная терапия			
иАПФ/БРА, n (%)	33 (78,6)	37 (88,1)	0,242
АРНИ, n (%)	5 (11,9)	6 (14,3)	0,746

Таблица 1. Продолжение

Демографическая характеристика			
	Группа пациентов, получающих буферную форму АСК (n=42)	Группа пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (n=42)	p
ББ, n (%)	39 (92,9)	41 (97,6)	0,306
АМР, n (%)	10 (23,8)	15 (35,7)	0,233
БМКК, n (%)	13 (30,9)	13 (30,9)	
Диуретики, n (%)	9 (21,4)	18 (42,9)	0,035
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), n (%)	40 (95,2)	41 (97,6)	0,557
Эзетимиб, n (%)	4 (9,5)	2 (4,8)	0,397
Ингибиторы PCSK9, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	2 (4,8)	6 (14,3)	0,137
Визит 1			
Лабораторные данные			
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,5±0,5, 4,6 [4,2-4,9]	4,6±0,6, 4,7 [4,0-4,9]	0,856
Гемоглобин, г/л	135,1±17,7, 137,5 [119,0-148,0]	137,6±19,7, 138,0 [123,0-150,0]	0,551
Гематокрит, %	39,7±4,7, 39,9 [36,4-42,9]	40,4±5,7, 40,8 [36,0-44,4]	0,535
Средний объем эритроцита, фл	88,4 [83,2-91,9]	88,7 [85,7-92,1]	0,517
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, г/дл	30,3 [28,3-31,7]	30,4 [29,3-31,3]	0,823
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/дл	343,5 [331-349]	340 [334-247]	0,819
Ширина распределения эритроцитов, %	14,0 [13,1-14,7]	13,8 [13,2-15,0]	0,552
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,0±1,8, 8,2 [6,4-9,0]	7,8±1,7, 7,7 [6,6-9,1]	0,526
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	5,3±1,4, 5,1 [4,3-6,2]	4,9±0,9, 4,9 [4,3-5,5]	0,124
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,7 [1,3-2,2]	1,6 [1,2-2,1]	0,428
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,49 [0,39-0,60]	0,56 [0,48-0,67]	0,051
Эозинофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,11 [0,05-0,20]	0,13 [0,11-0,21]	0,213
Базофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,03 [0,02-0,04]	0,03 [0,02-0,04]	0,452
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	222±62,9, 225 [176-268]	247,1±67,6, 241 [195-292]	0,082
КФК-МВ, Ед/л	14,6±3,2, 14,4 [12,3-16,3]	15,7±4,9, 15,6 [12,3-19,8]	0,218
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 [3,0-5,7]	3,9 [3,2-4,9]	0,499
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,2-2,2]	1,3 [1,0-1,8]	0,205
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,5 [1,7-3,8]	2,5 [1,9-2,9]	0,613
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9-1,2]	1,0 [0,9-1,3]	0,730
Общий белок, г/л	65,8±6,0, 65,7 [60,9-69,6]	64,3±6,2, 63,5 [60,3-67,4]	0,258
Глюкоза, ммоль/л	9,0 [6,6-11,4]	7,8 [6,2-9,8]	0,229
Мочевина, ммоль/л	6,9 [5,4-7,9]	6,7 [5,9-9,4]	0,361
АЛТ, Ед/л	19,9 [14,0-34,5]	21,2 [16,0-37,8]	0,350
АСТ, Ед/л	19,9 [15,5-33,8]	20,9 [17,3-36,1]	0,359
Общий билирубин, мкмоль/л	10,7 [7,7-13,8]	13,3 [9,5-18,8]	0,065
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,1 [1,4-3,1]	3,2 [2,0-4,5]	0,047
Креатинин, мкмоль/л	97,1 [86,8-122,0]	101,3 [86,3-125,1]	0,573
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	61,9±20,1, 58,3 [46,9-77,3]	60,1±20,7, 59,6 [45,1-69,3]	0,691
Гемодинамические параметры			
САД, мм рт.ст.	134,4±17,6, 136,5 [120,0-152,0]	131,5±15,1, 133,0 [122,0-142,0]	0,416
ДАД, мм рт.ст.	79,6±9,9, 79,0 [72,0-87,0]	77,5±9,3, 78,0 [70,0-84,0]	0,337
ЧСС, уд./мин	72,3±8,0, 70,0 [65,0-78,0]	72,0±8,2, 72,5 [66,0-80,0]	0,883
Визит 2			
Лабораторные данные			
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,5±0,5, 4,6 [4,2-4,9]	4,5±0,7, 4,7 [4,1-4,9]	0,963
Гемоглобин, г/л	133,1±18,5, 134,5 [124,0-143,0]	133,8±15,9, 138,0 [121,0-145,0]	0,850
Гематокрит, %	39,4±5,2, 39,4 [36,4-41,9]	39,9±5,3, 40,8 [35,8-42,9]	0,713
Средний объем эритроцита, фл	86,7±6,6, 87,7 [84,3-91,1]	87,8±4,7, 88,1 [86,1-90,7]	0,645
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, г/дл	30,2 [28,4-31,2]	30,0 [28,9-31,0]	0,865
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/дл	340,0 [332,0-344,0]	338,5 [334,0-345,0]	0,900

Таблица 1. Продолжение

Демографическая характеристика	Группа пациентов, получающих буферную форму АСК (n=42)	Группа пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (n=42)	p
Ширина распределения эритроцитов, %	14,0 [13,1-14,7]	13,7 [13,1-15,0]	0,734
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,3±1,5, 7,3 [6,1-8,5]	7,4±1,4, 7,2 [6,1-8,5]	0,947
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	4,6±1,1, 4,9 [3,9-5,2]	4,6±0,9, 4,9 [3,9-5,2]	0,845
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,7 [1,3-2,0]	1,5 [1,2-1,9]	0,188
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,49±0,16, 0,49 [0,37-0,60]	0,58±0,20, 0,56 [0,45-0,74]	0,024
Эозинофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,13 [0,07-0,22]	0,18 [0,10-0,26]	0,107
Базофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,03 [0,02-0,04]	0,03 [0,02-0,05]	0,084
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	227,8±68,4, 226,5 [189,0-254,0]	245,8±66,9, 244,0 [207,0-284,0]	0,226
КФК-МВ, Ед/л	13,5±2,4, 13,3 [12,2-14,6]	14,9±3,9, 15,5 [12,4-17,8]	0,048
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 [3,0-5,4]	3,9 [3,2-4,9]	0,651
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [1,1-2,1]	1,3 [1,0-1,8]	0,413
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,4 [1,8-3,7]	2,4 [1,8-2,8]	0,610
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9-1,3]	1,1 [0,9-1,3]	0,508
Общий белок, г/л	64,9±4,8, 64,3 [61,2-68,6]	64,0±4,5, 62,6 [61,1-65,7]	0,331
Глюкоза, ммоль/л	7,8 [6,2-8,7]	7,1 [6,2-8,3]	0,141
Мочевина, ммоль/л	6,4 [5,4-6,9]	6,5 [5,8-8,6]	0,227
АЛТ, Ед/л	16,6 [12,5-23,4]	18,0 [14,4-26,7]	0,336
АСТ, Ед/л	16,2 [12,6-22,0]	16,5 [12,5-22,0]	0,996
Общий билирубин, мкмоль/л	9,4 [6,9-11,7]	10,8 [8,7-15,5]	0,042
Прямой билирубин, мкмоль/л	1,8 [1,2-2,7]	2,4 [1,6-3,7]	0,037
Креатинин, мкмоль/л	89,5 [80,0-97,0]	95,2 [85,0-115,0]	0,084
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67,8±17,7, 67,2 [55,6-78,0]	63,5±19,6, 63,7 [47,0-77,2]	0,296
<b>Гемодинамические параметры</b>			
САД, мм рт.ст.	131,4±14,9, 133,0 [122,0-142,0]	128,1±13,0, 129,0 [118,0-136,0]	0,274
ДАД, мм рт.ст.	79,6±8,1, 77,0 [75,0-85,0]	77,8±8,6, 78,0 [72,0-84,0]	0,313
ЧСС, уд./мин	71,0±7,8, 70,0 [64,0-78,0]	70,2±7,7, 70,0 [65,0-76,0]	0,615

**Сокращения:** АЛТ — аланинаминотрансфераза, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АСК — ацетилсалициловая кислота, АСТ — аспаратаминотрансфераза, БАП — баллонная ангиопластика, ББ — бета-адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ЗПА — заболевание периферических артерий, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ППТ — площадь поверхности тела, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЯБЖ — язвенная болезнь желудка, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9).

приема АСК и датой окончания исследования и промежуток между началом и окончанием исследования. Оценка статистически значимых различий кривых выживаемости проводилась с помощью log-rank-теста. На основании показателей выживаемости по каждому исследованию были построены графические изображения — кривые выживаемости. Также интерес исследователей представляла дополнительная подгруппа — пациенты не ответчики на стандартные низкие дозы АСК по сравнению с пациентами ответчиками на стандартную низкую дозу АСК по данным теста VerifyNow Aspirin Test. Промежуточный анализ выполнялся один раз, после которого было решено

досрочно прекратить исследования из-за выявления значимых межгрупповых различий.

### Результаты

В период с 28 февраля 2024г по 17 мая 2024г 200 пациентов прошли скрининг и 84 пациента были успешно включены в исследование, из них 42 получали кишечнорастворимую форму АСК (Тромбо АСС® 100 мг/сут., n=21; Аспирин® Кардио 100 мг/сут., n=21) и 42 получали буферную форму АСК, которая всасывается в желудке (Кардиомагнил 75 мг/сут.), все пациенты находились 90 дней после подписания информированного согласия под наблюдением (рис. 1).

Таблица 2

Характеристика тромбоцитарного звена пациентов в зависимости от принимаемой формы АСК (n=84)

	Группа пациентов, получающих буферную форму АСК (n=42)	Группа пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (n=42)	p
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	222±62,9, 225 [176-268]	247,1±67,6, 241 [195-292]	0,082
Ширина распределения тромбоцитов по объему, %	16,4 [16,2-16,7]	16,2 [15,9-16,4]	0,448
Тромбоцит, %	0,227±0,067, 0,239 [0,179-0,275]	0,247±0,060, 0,241 [0,203-0,285]	0,156
Средний объем тромбоцитов в крови, фл	10,2±1,3, 10,4 [9,5-11,0]	10,0±0,9, 10,0 [9,4-10,5]	0,410
<b>VerifyNow Aspirin Test</b>			
Степень активности тромбоцитов, ARU	412,5 [384,0-467,0]	451,0 [381,0-543,0]	0,182
Частота ВОПТ на фоне приема АСК, n (%)	3 (7,1)	10 (23,8)	0,035

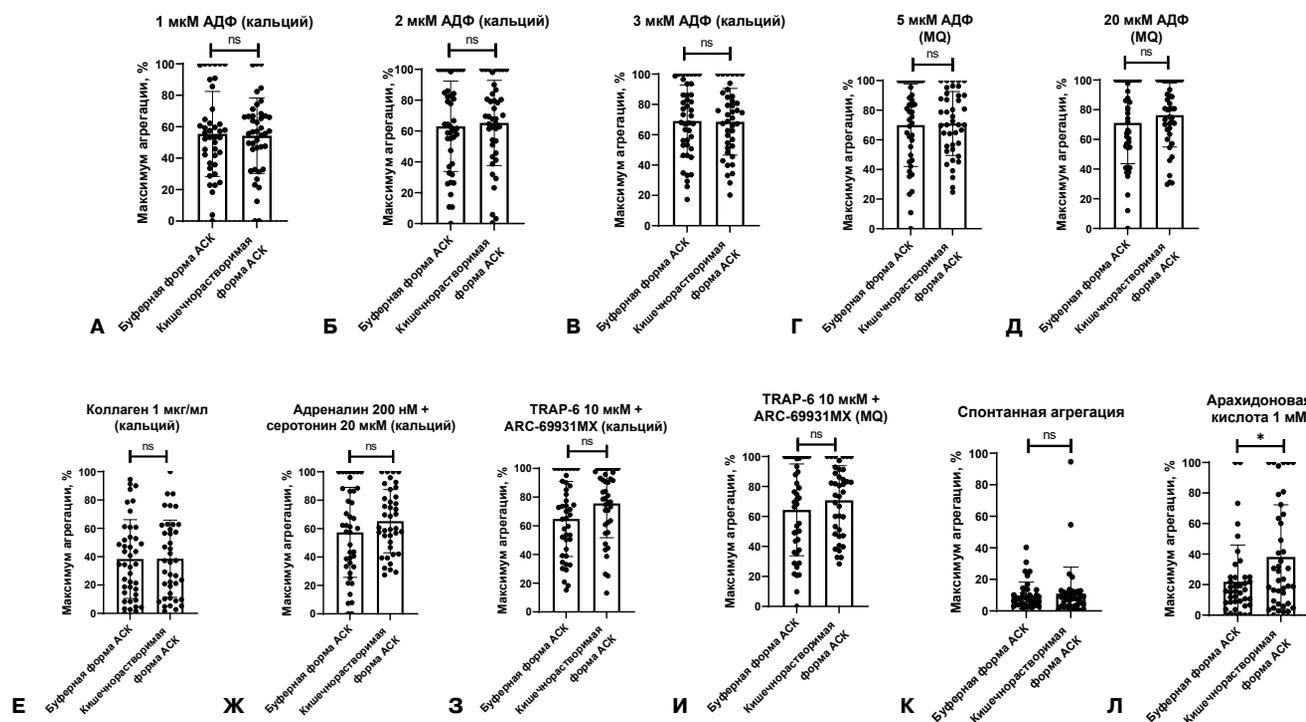
**Сокращения:** АСК — ацетилсалициловая кислота, ВОПТ — высокая остаточная реактивность тромбоцитов, ARU — aspirin reaction units.

Таблица 3

Частота ответа на терапию АСК по данным СТА на агрегометре Solar 2110 при стимуляции арахидоновой кислотой 1 ммоль/л (1 мМ), в зависимости от принимаемой формы АСК (n=84)

	Группа пациентов, получающих буферную форму АСК (n=42)	Группа пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (n=42)	p
Полное отсутствие ответа на терапию АСК, n (%)	7 (17)	12 (29)	0,207
Сниженный ответ на терапию АСК, n (%)	8 (19)	9 (21)	0,786
Отсутствие ответа на терапию АСК + сниженный ответ на терапию АСК, n (%)	15 (36)	21 (50)	0,196
Ожидаемый ответ на терапию АСК, n (%)	27 (64)	21 (50)	0,196

**Сокращение:** АСК — ацетилсалициловая кислота.



**Рис. 2.** СТА на агрегометре Solar AP 2110. Максимум агрегации тромбоцитов.

**Примечание:** в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя максимума агрегации тромбоцитов (измеряется в %) выявил следующие различия:

**Л** — при стимуляции тромбоцитов арахидоновой кислотой в концентрации 1 ммоль/л в присутствии ионов кальция в группе буферной АСК показатель значимо снижен относительно группы кишечнорастворимой АСК.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, \* — p<0,05.

**Сокращения:** АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

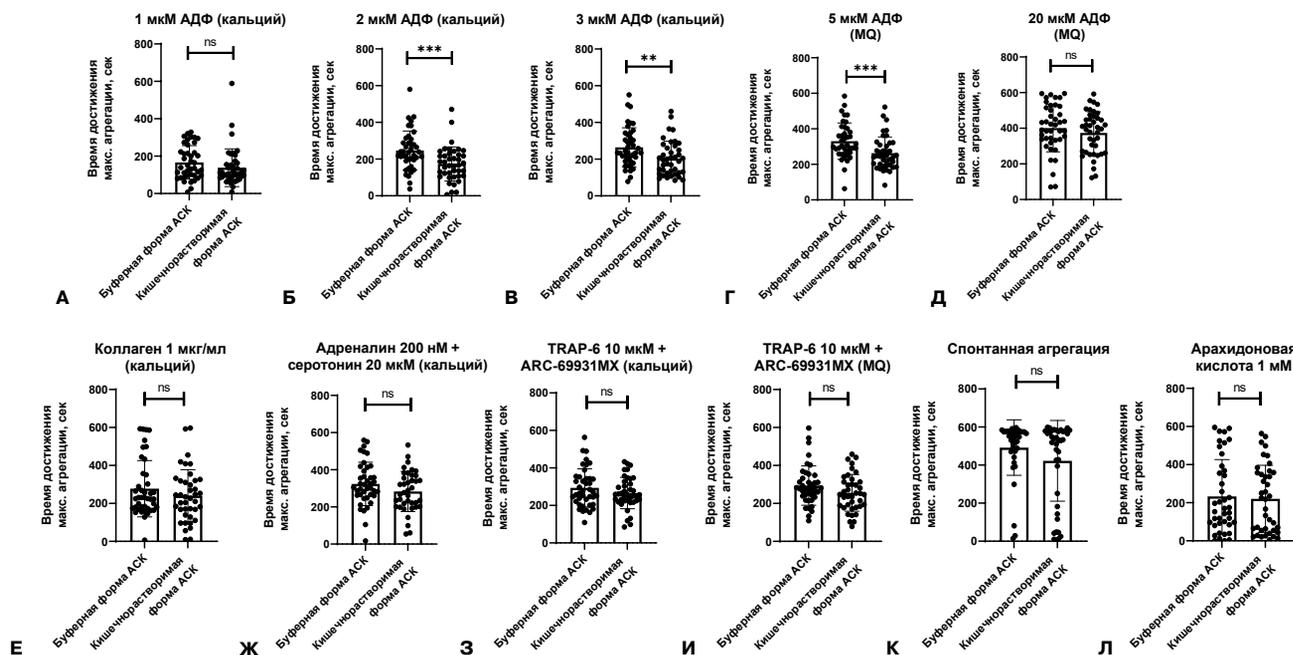


Рис. 3. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Время достижения максимума агрегации тромбоцитов.

**Примечание:** в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя время достижения максимума агрегации тромбоцитов (измеряется в секундах) выявил следующие различия:

**Б, В, Г** — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрациях 2 мкмоль/л, 3 мкмоль/л в присутствии ионов кальция и 5 мкмоль/л без присутствия ионов кальция группе буферной АСК показатель значимо повышен относительно группы кишечнорастворимой АСК.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Сокращения:** АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

Набор в исследование был остановлен 17 мая 2024г в связи с более значительной, чем ожидалось, разницей выявления первичной конечной точки между группами на основании промежуточного анализа.

На момент окончания набора пациентов в исследование заключительный визит не был завершён ни у одного из пациентов. Клинико-демографическая характеристика представлена в таблице 1. Данные обо всей популяции в целом приведены в Приложении, в таблице 3. Всего 84 пациента, средний возраст составил  $68,9 \pm 10,2$  лет, 50 (59,5%) мужчин, 34 (40,5%) женщины, 1 пациент (1,2%) был монголоидной расы, остальные 83 пациента — европеоидной (98,8%).

Первичная конечная точка (частота развития ВОРТ на фоне приема АСК) по данным клинического теста VerifyNow Aspirin Test, где было установлено увеличенное светопропускание в единицах ARU  $> 550$ , наблюдалась у 3 пациентов (7%) в группе буферной формы АСК, что было достоверно ниже частоты выявления ВОРТ на фоне АСК в группе, получающей кишечнорастворимую форму АСК, которая наблюдалась у 10 пациентов (24%), ( $p = 0,035$ ), т.е. частота развития ВОРТ на 22% чаще встречалась в группе пациентов, получающих кишечнораствори-

мую форму АСК. Все данные, характеризующие тромбоциты в зависимости от принимаемой формы АСК, представлены в таблице 2.

При дополнительном анализе (логит-регрессия), на основании полученных данных по первичной конечной точке, было выявлено, что факторами, ассоциированными с развитием ВОРТ на фоне АСК, в исследовании были: кишечнорастворимая форма АСК (ОШ 7,02; 95% ДИ: 1,10-2,36;  $p = 0,013$ ), индекс Чарльсон (ОШ 1,54; 95% ДИ: 1,12-2,12;  $p = 0,009$ ) и ширина распределения эритроцитов (ОШ 1,32; 95% ДИ: 1,02-1,72;  $p = 0,038$ ) (для модели из трех предикторов — площадь под кривой 0,8597). При этом пороговое значение для индекса Чарльсон составило 8,7 балла, а для ширины распределения эритроцитов пороговое значение составило 16% (см. Приложение, рис. 2), т.е. выше полученных значений увеличивался шанс развития ВОРТ на фоне АСК. Полная клинико-демографическая характеристика, лекарственная терапия и лабораторные параметры популяции пациентов не ответчиков на стандартные низкие дозы АСК, а также корреляционный анализ взаимосвязей степени активности тромбоцитов на фоне приема АСК представлены в Приложении, в таблицах 3-6.

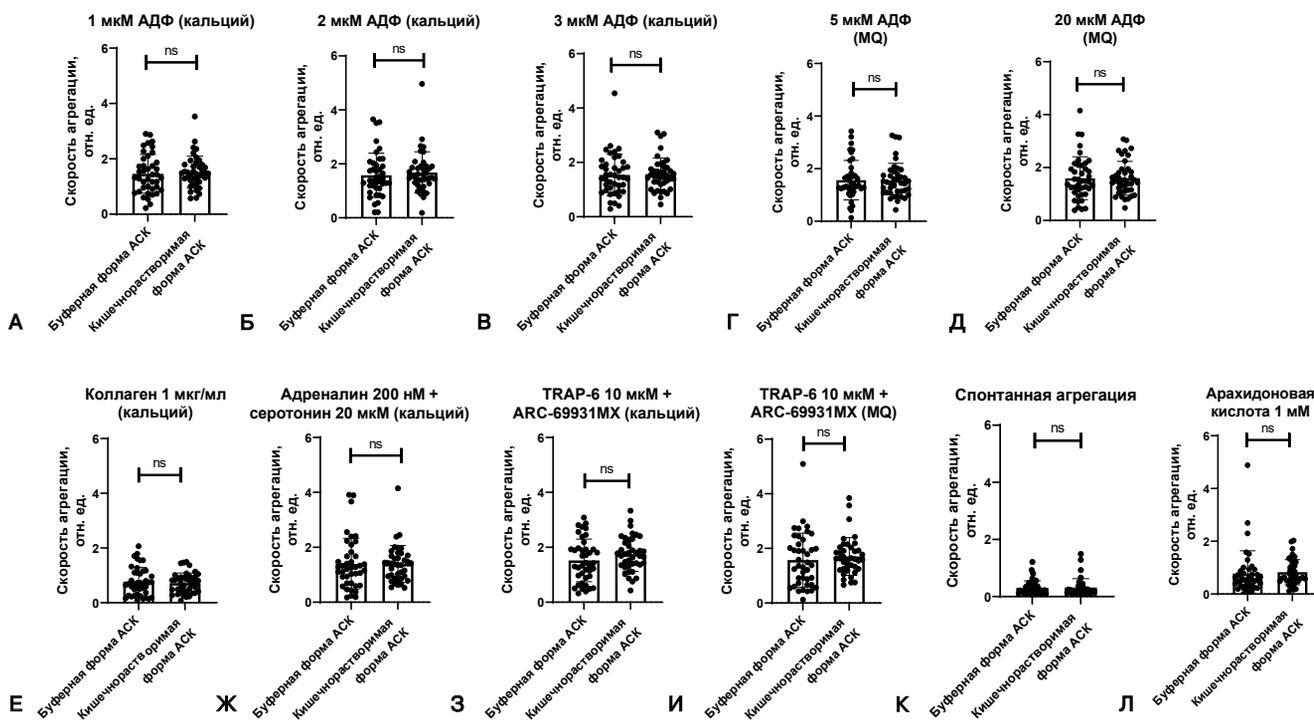


Рис. 4. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Скорость агрегации тромбоцитов.

**Примечание:** в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя скорость агрегации тромбоцитов (измеряется в относительных единицах) не выявил различия между группами.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие.

**Сокращения:** АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

Результаты по вторичной конечной точке — развитие ВОРТ на фоне приема АСК по данным СТА на агрегометре Solar 2110 по ответу на стимуляцию арахидоновой кислотой (значение максимума агрегации  $\geq 20\%$  и необратимый характер агрегационной кривой считалось полным отсутствием ответа на терапию АСК, максимум агрегации от 10 до 20% и обратимый характер агрегационной кривой считался сниженным ответом на терапию АСК) представлены в таблице 3.

По данным СТА при стимуляции арахидоновой кислотой частота отсутствия/сниженного/отсутствия+сниженного ответа на терапию АСК была ниже в группе пациентов, получающих буферную форму АСК (17% vs 29%, 19% vs 21%, 36% vs 50%), однако найденные различия не имели статистической достоверности (табл. 3). По данным СТА было выявлено, что агрегация тромбоцитов в ответ на стимуляцию арахидоновой кислотой у пациентов с кишечнорастворимой формой АСК по показателю максимума агрегации тромбоцитов была достоверно выше, чем в группе пациентов с буферной формой АСК (рис. 2). В ответ на стимуляцию АДФ в концентрациях 2 мкмоль/л (2 мкМ), 3 мкмоль/л (3 мкМ),

5 мкмоль/л (5 мкМ) агрегаты у пациентов с буферной формой АСК формировались медленнее (было выше время образования агрегатов (рис. 3)), при этом скорость агрегации тромбоцитов, рассчитанная как максимальное значение тангенса угла наклона кривой агрегации, значимо между группами не различалась (рис. 4). Агрегаты в ответ на стимуляцию АДФ в концентрациях 2 мкмоль/л (2 мкМ), 3 мкмоль/л (3 мкМ), 5 мкмоль/л (5 мкМ) у пациентов с буферной формой АСК были более стабильны (разваливались к 10-й минуте реже, индекс необратимости в данной группе ближе к единице) (рис. 5). Агрегация тромбоцитов в ответ на стимуляцию TRAP-6 в концентрации 10 мкмоль/л в присутствии ингибитора рецептора к АДФ P2Y<sub>12</sub> — ARC-69931MX у пациентов с буферной формой АСК по показателю площадь под кривой была достоверно ниже (рис. 6).

При анализе полученных данных по частоте отсутствия/сниженного/отсутствия+сниженного ответа на терапию АСК по результатам СТА и ее связи с клинико-демографическими данными показано, что во всех группах, не соответствующих ожидаемому ответу на терапию АСК, уровень гликированного гемоглобина был выше и реже назначался метформин,

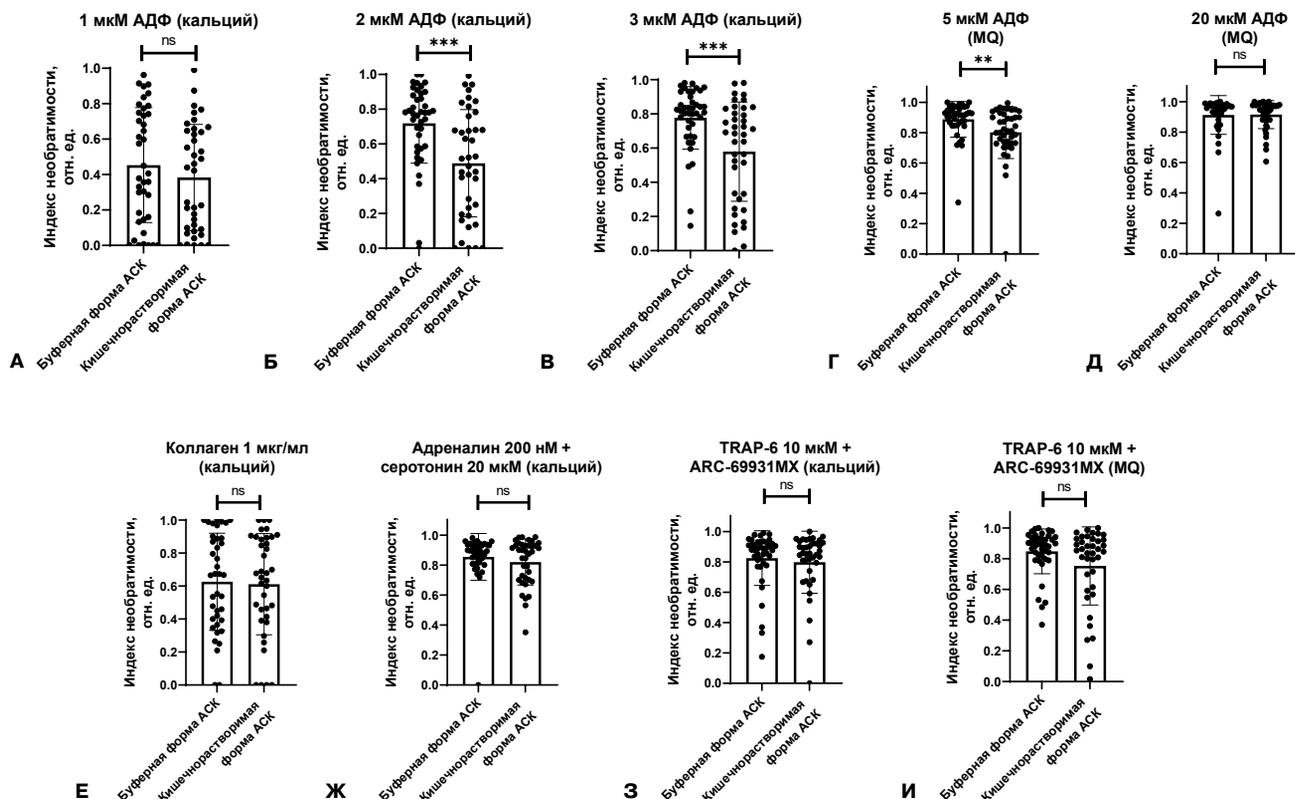


Рис. 5. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Индекс необратимости агрегации тромбоцитов.

**Примечание:** в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя индекс необратимости агрегации тромбоцитов (измеряется в относительных единицах) выявил следующие различия:

**Б, В, Г** — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрациях 2 мкмоль/л, 3 мкмоль/л в присутствии ионов кальция и 5 мкмоль/л без присутствия ионов кальция группе буферной АСК показатель значимо повышен относительно группы кишечнорастворимой АСК.

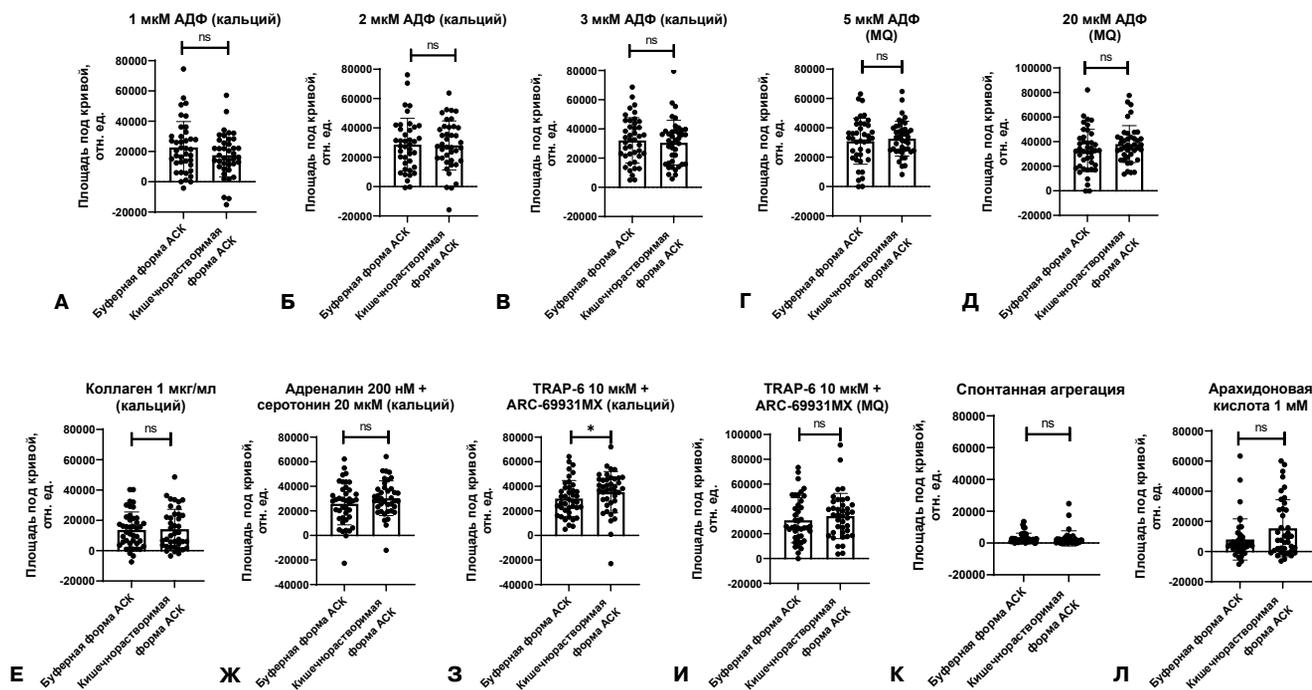
Богатая тромбоцитами плазма активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Сокращения:** АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

уровень триглицеридов и общего белка в сыворотке крови в группе отсутствия ответа на терапию АСК был ниже, а уровень лейкоцитов и моноцитов выше, по остальным параметрам группы не различались (Приложение, табл. 7, 9). Полная клинико-демографическая характеристика, лекарственная терапия и лабораторные параметры популяции пациентов, отвечающих и не отвечающих на стандартные низкие дозы АСК, представлены в Приложении, в таблицах 7-9. Анализ параметров агрегометрии в зависимости от ответа на терапию АСК представлен в Приложении на рисунках 3-7.

При анализе данных частоты развития тромбоцических (ишемических) событий любой локализации за период наблюдения 90 дней было получено: у 1 (2,4%) пациента из группы кишечнорастворимой формы АСК было зарегистрировано тромбоцическое (ишемическое) событие (острый тромбоз подколенной артерии с развитием гангрены и последующей

ампутацией), что выше чем в группе буферной формы АСК (тромботические (ишемические) события в данной группе не регистрировались), но различия недостоверны ( $p=0,314$ ). Частота госпитализаций по любому поводу за период наблюдения 90 дней в группе буферной формы АСК составила 7,1% ( $n=3$ ), что ниже, чем в группе кишечнорастворимой формы АСК — 16,7% ( $n=7$ ), но различия недостоверны ( $p=0,178$ ). За 90 дней наблюдения ни в одной группе ни один пациент не умер. Частота комбинированной конечной точки (любое тромбоцическое (ишемическое) событие любой локализации + госпитализация по любой причине + летальный исход) за период наблюдения 90 дней в группе буферной формы АСК составила 7,1% ( $n=3$ ), что ниже, чем в группе кишечнорастворимой формы АСК, — 16,7% ( $n=7$ ), но различия недостоверны ( $p=0,178$ ). Кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены на рисунках 7, 8.



**Рисунок 6.** СТА на агрегометре Solar AP 2110. Площадь под кривой.

**Примечание:** в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя площадь под кривой (измеряется в относительных единицах) выявил следующие различия:

**З** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 в концентрации 10 мкмоль/л в присутствии ингибитора рецептора к АДФ P2Y<sub>12</sub> — ARC-69931MX в группе буферной АСК показатель значимо повышен относительно группы кишечнорастворимой АСК.

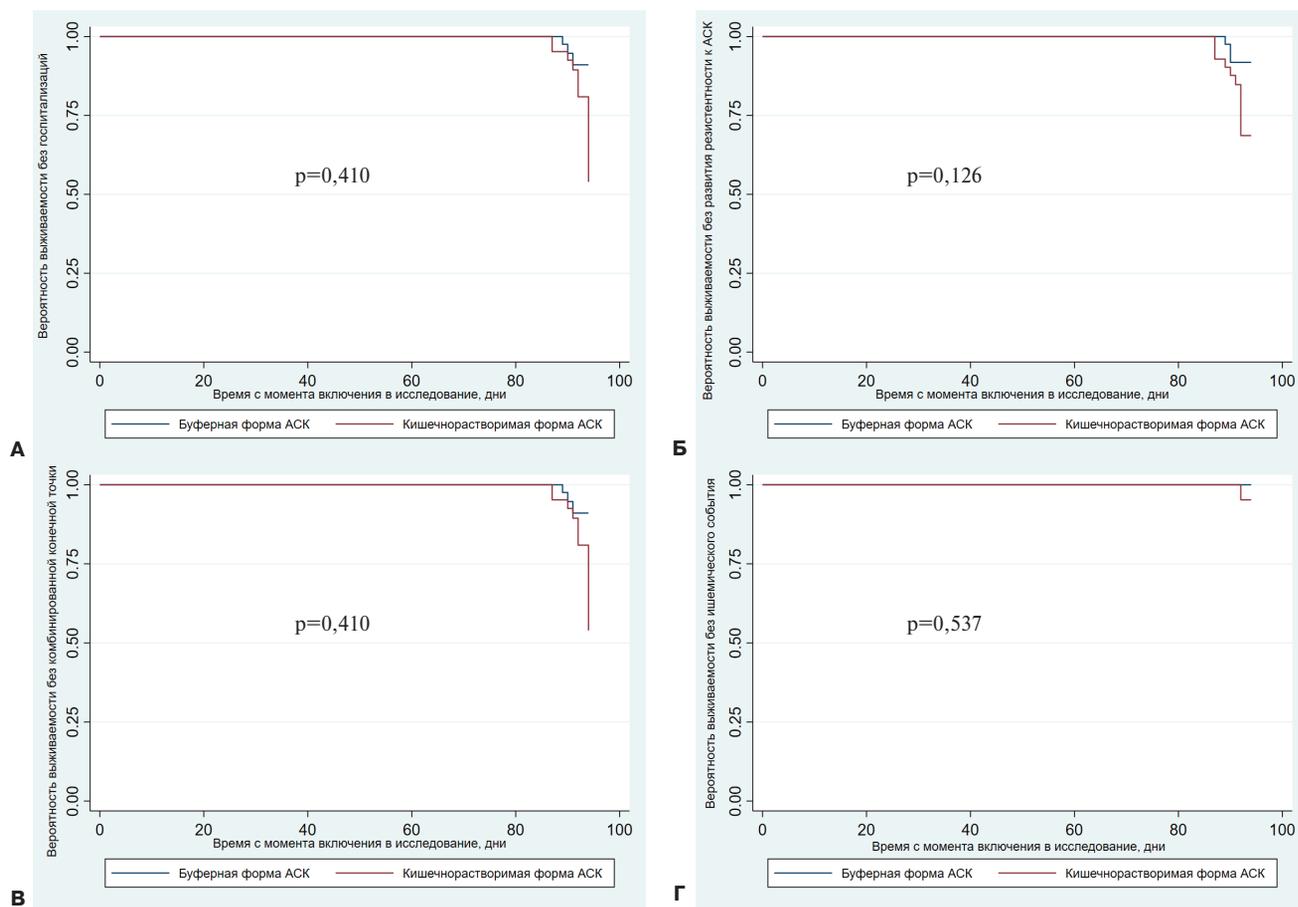
БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, \* — p < 0,05.

**Сокращения:** АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

При анализе частоты развития тромботических (ишемических) событий любой локализации за период наблюдения 90 дней в зависимости от наличия/отсутствия ответа на терапию АСК было получено: у 1 (7,7%) пациента из группы не ответчиков на АСК было зарегистрировано тромботическое (ишемическое) событие (острый тромбоз подколенной артерии с развитием гангрены и последующей ампутацией), что выше чем в группе ответчиков на АСК (тромботические (ишемические) события в данной группе не регистрировались), различия достоверны (p=0,019). Частота госпитализаций по любому поводу за период наблюдения 90 дней в группе не ответчиков на АСК составила 23,1% (n=3), что выше, чем в группе ответчиков на АСК — 9,9% (n=7), но различия недостоверны (p=0,176). За 90 дней наблюдения ни в одной группе ни один пациент не умер. Частота комбинированной конечной точки (любое тромботическое (ишемическое) событие любой локализации + госпитализация по любой причине + летальный исход) за период наблюдения 90 дней в группе не ответчиков на АСК составила 23,1% (n=3), что выше, чем в группе ответчиков на АСК — 9,9% (n=7), но различия недо-

стоверны (p=0,176). Кривые выживаемости Каплана-Мейера представлены в Приложении на рисунке 8.

Частота возникновения НЯ, связанных с лечением той или иной формой АСК, представлена в Приложении в таблице 10. НЯ до 90-го дня наблюдались у 10 (23,8%) пациентов из 42 пациентов в группе буферной формы АСК и у 19 (45,2%) пациентов из 42 пациентов в группе кишечнорастворимой формы АСК (разница между группами была достоверной — p=0,039). Наиболее часто наблюдаемыми НЯ были диспепсия у 2 (4,8%), кровоточивость десен у 2 (4,8%), головокружение у 2 (4,8%), декомпенсация хронической сердечной недостаточности у 2 (4,8%) пациентов из 42 пациентов в группе буферной формы АСК и декомпенсация хронической сердечной недостаточности у 3 (7,1%), диспепсия у 2 (4,8%), спонтанные гематомы у 2 (4,8%), шум в ушах у 2 (4,8%) пациентов из 42 пациентов в группе кишечнорастворимой АСК (рис. 9; Приложение, табл. 11). При этом частота развития геморрагических осложнений у пациентов со стабильной ИБС и СД2 при приеме буферной формы АСК и кишечнорастворимой формы АСК составила 3 (7,1%) и 4 (9,5%), соответственно (p=0,693). СНЯ



**Рис. 7.** Кривые Каплана-Мейера кумулятивной бессобытийной выживаемости для госпитализаций по любому поводу. **(А)** для отсутствия ответа на терапию АСК, **(Б)** для развития комбинированной конечной точки (тромботическое (ишемическое) событие + госпитализация по любому поводу + летальность по любому поводу). **(В)** для развития тромботического (ишемического) события, **(Г)** от момента включения в исследование до 90-го дня наблюдения.

**Сокращение:** АСК — ацетилсалициловая кислота.

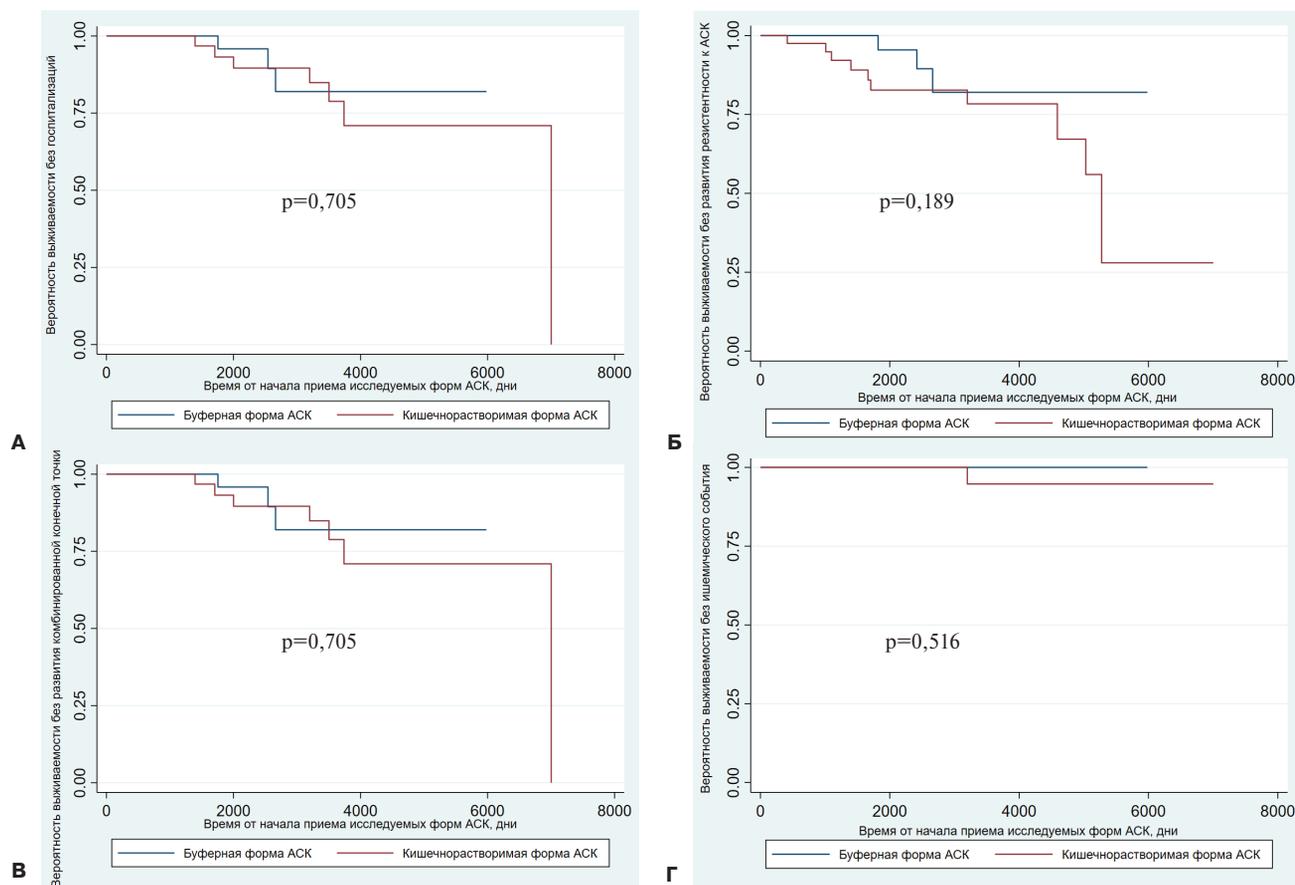
наблюдались у 3 (7,1%) пациентов в группе буферной формы АСК и у 7 (16,7%) пациентов в группе пациентов с кишечнорастворимой формой АСК (разница между группами недостоверна —  $p=0,178$ ).

**Обсуждение**

АСК в настоящее время является основным препаратом для профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями и остается самым часто назначаемым антитромбоцитарным препаратом в мире [37]. Несмотря на то, что существуют разные формы АСК (простая желудочная форма, форма в оболочке (кишечнорастворимая), желудочная форма с антацидом (буферная) и липидная форма с модифицированным высвобождением (PL2200)), предпочтительное применение тех или иных форм долгое время не было подтверждено надежными доказательствами. Тем не менее знание о связи АСК с развитием желудочно-кишечных кровотечений и ряд некрупных исследований, проведенных более 20 лет назад [38-46], привели к тому, что в восприятии многих практику-

ющих врачей сложился устойчивый паттерн о наиболее безопасной форме АСК той, которая содержит кишечнорастворимую оболочку. В то же время последние два десятилетия постепенно накапливались данные о явлении "аспиринорезистентности", её возможных причинах, распространенности, прогностическом значении, потенциальных путях преодоления [20, 26, 29, 47-50], хотя некоторые эксперты и считают данный термин некорректным в контексте того, что под лекарственной устойчивостью (резистентностью) обычно понимают потерю эффективности лекарственного препарата даже при увеличении дозы, в случае же с АСК степень реакции на лекарственный препарат может зависеть от формы и дозы АСК и в таком случае более корректным термином был бы термин "препарат с выраженной межиндивидуальной вариабельностью" [51], также иногда данное явление называют "псевдорезистентностью" [52].

Одной из возможных причин отсутствия ответа на низкие дозы АСК, которые применяются для профилактики сердечно-сосудистых событий, обсуждалась в т.ч. сниженная биодоступность кишечнораствори-



**Рис. 8.** Кривые Каплана-Мейера кумулятивной бессобытийной выживаемости для госпитализаций по любому поводу. (А) для отсутствия ответа на терапию АСК, (Б) для развития комбинированной конечной точки (тромботическое (ишемическое) событие + госпитализация по любому поводу + летальность по любому поводу), (В) для развития тромботического (ишемического) события, (Г) от момента начала приема АСК в той форме, которая интересовала врачей-исследователей до 90-го дня наблюдения.

**Сокращение:** АСК — ацетилсалициловая кислота.

мой формы АСК в определенных группах пациентов, результатом данных обсуждений Европейским обществом кардиологов были 2 документа в 2018 и 2024гг [30, 31], в которых упоминалось, что пациентам с индексом массы тела >35 кг/м<sup>2</sup> или массой >120 кг предпочтительнее назначение АСК без оболочки или смена режима назначения АСК с однократного на двухкратный, в 2024г эта информация также появилась в клинических рекомендациях Минздрава России по стабильной ИБС [53]. Однако в группе пациентов с СД2, которая характеризуется повышенной реактивностью тромбоцитов и известным снижением фармакодинамической реакции на АСК по сравнению с лицами, не страдающими диабетом, таких рекомендаций нет.

Под "резистентностью к АСК" (отсутствием ответа на АСК) понимают или "клиническую резистентность", при которой у пациента, получающего стандартную дозу АСК 75-100 мг в стандартном режиме (однократный прием), развивается сердечно-сосудистое событие [54], или "лабораторную резистентность", при которой у пациента, получающего

стандартную дозу АСК 75-100 мг в стандартном режиме (однократный прием), не получают ожидаемого результата лабораторных тестов: нет увеличения времени кровотечения, снижения синтеза тромбоксана А2 или подавления агрегации тромбоцитов [20, 26, 47-50]. В проведенном исследовании первичной конечной точкой являлась "лабораторная резистентность", выявленная по данным клинического теста VerifyNow Aspirin test. По результатам выполненного исследования, куда были включены взрослые пациенты обоего пола с установленным диагнозом стабильной ИБС и СД2 и которые до включения в исследование получали АСК, было выявлено отсутствие ответа на терапию АСК у 15,5% пациентов (13 из 84 обследованных), что подтверждает высокую частоту данного явления и соответствует литературным источникам, которые публиковали частоту 15-60% [20-24, 55-58].

Исследование КАСКАД было разработано для того, чтобы проверить гипотезу, является ли буферная форма АСК, которая всасывается в желудке, более



**Рис. 9.** НЯ, которые регистрировались у пациентов, включенных в исследование, с момента подписания информированного согласия до 90-го дня наблюдения. **Сокращение:** АСК — ацетилсалициловая кислота.

эффективной у пациентов с СД2 и стабильной ИБС по сравнению с кишечнорастворимой формой по воздействию на агрегацию тромбоцитов, может ли она уменьшить количество пациентов, не отвечающих на стандартную низкую дозу АСК в этой группе, безопасна ли она и может ли оказывать влияние на прогноз. Так, по результатам исследования пациенты с ИБС и СД на 22% чаще отвечали на терапию Кардиомагнилом 75 мг по сравнению с кишечнорастворимой формой аспирина 100 мг (Тромбо АСС®/Аспирин® Кардио). Однако, т.к. исследование было запланировано наблюдательное, а не интервенционное с перекрестной сменой формы АСК у одного и того же пациента, у которого было выявлено отсутствие ответа на стандартную низкую дозу АСК, то на основании полученных данных можно констатировать, что не ответчики на стандартную низкую дозу АСК были выявлены в обеих группах с любой формой АСК, однако в группе с кишечнорастворимой формой АСК достоверно чаще (10 (23,8%) vs 3 (7,1%) пациентов,  $p=0,035$ ). По данным исследования Bhatt DL, et al. [59], частота не ответчиков на стандартные низкие дозы АСК составила 15,8% для простой желудочной формы АСК, 8,1% для липидной формы АСК (PL2200) и 52,8% для кишечнорастворимой формы АСК ( $p<0,001$  для обоих сравнений по сравнению с кишечнорастворимой АСК;  $p=0,30$  для сравнения между простой желудочной формой АСК и PL2200). Таким образом, в группе пациентов, получающих АСК в кишечнорастворимой оболочке, частота отсутствия лабораторного ответа на АСК самая высокая по сравнению с другими формами АСК, что

подтверждается и данными выполненного исследования. А при проведении регрессионного анализа было получено, что наличие кишечнорастворимой оболочки увеличивает шанс развития нечувствительности к стандартной низкой дозе АСК.

Отсутствие лабораторного ответа на терапию АСК может определяться двумя основными методами: оценкой агрегации тромбоцитов и оценкой синтеза тромбосана A2. В настоящий момент ни один тест для определения оценки эффективности ответа на АСК не является "золотым стандартом" и каждый тест имеет как преимущества, так и серьезные ограничения к применению и по данным литературы результаты различных тестов могут не совпадать между собой [52]. Несмотря на это, по мнению некоторых авторитетных экспертов (Clerici B, et al. [60]), наиболее точным методом изучения ответа на АСК является измерение степени снижения синтеза тромбосана A2 путем определения его стабильного метаболита тромбосана B2 в сыворотке крови в специальных контролируемых условиях. В то же время, по мнению других авторитетных экспертов (Cofer LB, et al. [4]), тесты, оценивающие агрегацию тромбоцитов, более доступны и накопили более длительный опыт применения в клинической практике, а их модификации даже рекомендованы экспертами для мониторинга антитромбоцитарной терапии [61]. Авторы исследования при выборе методологии учитывали доступность лабораторных методов в исследовательском центре, опыт команды и опирались на рекомендации экспертов по мониторингу антитромбоцитарной терапии. Результат клинического теста VerifyNow

Aspirin test, учитывая его простоту и быстроту выполнения, а также однозначную интерпретацию полученных значений, был выбран в качестве первичной конечной точки исследования. В дополнение к клиническому тесту VerifyNow Aspirin test, в т.ч. для контроля полученных результатов, было решено вторичной конечной точкой оценивать результаты классической СТА на агрегометре Solar 2110. При проведении СТА было получено, что у пациентов выявляется разная степень ответа на терапию АСК: ответ на терапию АСК мог полностью отсутствовать или быть сниженным, при этом любой ответ, не соответствующий ожидаемому при приеме АСК, был выявлен в обеих группах с любой формой АСК, но чаще в группе пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (50% (n=21) vs 36% (n=15) пациентов,  $p=0,196$ ), но без достоверных различий. Таким образом, оба теста выявляли не ответчиков на терапию АСК, при этом классическая СТА с активацией тромбоцитов арахидоновой кислотой выявила их большее количество и мощности исследования не хватило, чтобы получить достоверные различия. Кроме того, протокол агрегометрии с различными индукторами позволил глубже разобраться в состоянии популяции тромбоцитов и подавления их функции в зависимости от формы АСК: у пациентов, которые получали буферную форму АСК, агрегаты образовывались медленнее по параметру времени достижения максимальной агрегации тромбоцитов, однако данный эффект не был замечен по параметру скорости образования агрегатов. Это может быть связано с методологией расчета, заложенной в формулу скорости образования агрегатов тромбоцитов: она высчитывается как максимум всех мгновенных скоростей на кривой агрегации. Таким образом, несмотря на отсутствие значительных различий в максимальных мгновенных скоростях между группами с разными формами терапии АСК, эффект замедления формирования агрегатов в ответ на АДФ в группе, получавшей буферную форму АСК, был зафиксирован в лабораторных условиях благодаря оценке времени агрегации.

Также было отмечено, что по показателю индекса необратимости агрегаты у пациентов, которые получали буферную форму АСК, были более стабильны при стимуляции разными концентрациями АДФ. Однако, учитывая методику расчета данного параметра, можно заключить, что это свидетельствует лишь о более стабильном состоянии агрегатов на 10-й минуте теста. Связывая этот результат с более медленным формированием агрегатов в ответ на те же индукторы, мы можем предположить, что времени проведения теста могло быть недостаточно для регистрации распада агрегатов, как это было зафиксировано в группе пациентов, получавших кишечнорастворимую форму АСК.

Однако судить о сопоставимости данных обоих тестов и их диагностической ценности сложно и не входило в задачи данного исследования, что, однако, безусловно необходимо сделать в будущих исследованиях.

Помимо "лабораторного ответа на терапию АСК", ключевым результатом подобных исследований должен быть "клинический ответ на терапию АСК" и развитие новых сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих АСК, т.к. известно, что отсутствие ответа на терапию АСК увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий почти в 3 раза в различных популяциях (значительное увеличение риска развития инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых событий и смерти) [28, 29], поэтому клинические исходы также представляли интерес исследователей. Учитывая непродолжительный период исследования (3 мес. наблюдения), стабильный характер пациентов (стабильная ИБС), небольшую популяцию пациентов (один исследовательский центр) — исследователи не ожидали развития большого количества клинических конечных точек, поэтому решено было в качестве вторичной конечной точки оценивать комбинированный показатель, который включал в себя летальность от всех причин, госпитализацию по любой причине; тромботические (ишемические) события любой локализации. Так, было получено, что у пациентов, получающих буферную форму АСК, на 57,5% частота развития комбинированной конечной точки была ниже по сравнению с пациентами, получающими АСК в кишечнорастворимой форме, однако без статистической значимости ( $p=0,178$ ). Несмотря на то, что за 3 мес. наблюдения не ожидалось развития тромботических событий и тромботические события изолированно не планировались конечными точками исследования, у одного пациента с отсутствием ответа на терапию АСК было зафиксировано одно такое событие (ишемия нижней конечности, потребовавшая экстренной госпитализации и последующей ампутации), что оказалось достоверно чаще по сравнению с пациентами, отвечающими на терапию АСК (1 (7,7%) vs 0 (0,0%),  $p=0,017$ ), и данный пациент получал кишечнорастворимую форму АСК.

Кроме эффективности исследуемых препаратов в проведенном исследовании оценивалась также безопасность и переносимость различных форм АСК. Было получено, что на фоне лечения Кардиомагнилом НЯ встречались на 47,3% реже по сравнению с группой, получающей кишечнорастворимую форму аспирина ( $p=0,039$ ), при этом частота СНЯ между группами не различалась.

**Ограничения исследования.** Главным ограничением исследования стал его неинтервенционный характер и отсутствие перекрестного дизайна, что значительно ослабило значение полученных результатов, однако исследование КАСКАД планировалось

как первый этап изучения данной проблемы и при положительном результате может быть продолжено. Следующим важным ограничением был одноцентровой характер, что ставит под сомнение воспроизводимость полученных результатов, однако полученные данные совпадали с отчетами, которые публикуют авторитетные лаборатории, имеющие опыт как проведения клинических исследований, так и интерпретации значений тестирования функции тромбоцитов, что все таки склоняет исследовательскую команду думать о достаточно верных полученных результатах и также может быть подтверждено/опровергнуто дальнейшими многоцентровыми исследованиями. Проблемы выбора метода исследования функции тромбоцитов, его достоинства и недостатки обсуждались ранее, тем не менее, возможно, в будущих исследованиях для контроля стоит применять не только другой метод оценки агрегации тромбоцитов, но и синтеза тромбосана А2. Еще одним важным пунктом обсуждений исследовательской командой было сравнение разных не только форм АСК, но и доз (75 мг против 100 мг), однако учитывая сложившуюся практику и рекомендательные документы, исследователи посчитали, что "стандартными низкими дозами АСК" может быть выбранный диапазон от 75 до 100 мг. Кроме ограничений дизайна исследования и методологии его выполнения следует отметить, что возможно концептуально следует идти другим путем: вместо изучения эффективности различных форм

АСК, стоит изучать индивидуальные режимы дозирования АСК, учитывая, что основной побочный эффект в виде повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечных кровотечений обусловлен в большей степени системными эффектами, а не местными. Тем не менее проблема биодоступности кишечнорастворимых форм обсуждается достаточно длительное время, а в Российской Федерации кроме буферной формы и кишечнорастворимой формы не зарегистрировано других стандартных низкодозированных (75-100 мг) форм АСК, поэтому в контексте существующей клинической практики данное исследование является актуальным.

### Заключение

Исследование КАСКАД показало, что назначение буферной формы АСК, которая всасывается в желудке, в группе пациентов с СД2 может позволить снизить количество пациентов, не отвечающих на АСК в стандартной низкой дозе, что в дальнейшем может привести и к снижению количества значимых клинических событий без потерь в безопасности. Данное утверждение требует подтверждения в проведении интервенционных исследований с перекрестным дизайном.

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

### Литература/References

1. Stark B, Johnson C, Roth G. Global prevalence of coronary artery: an update from the global burden of disease study. *JACC*. 2024;83(13\_Supplement):2320.
2. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021;42(1):113-31. doi:10.1093/eurheartj/ehaa099.
3. Kobalava ZhD, Pisaryuk AS, Filkova AA, et al. Platelet phenotypes and practical aspects of platelet function testing in cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):614-28. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Филькова А. А. и др. Фенотипы тромбоцитов и практические аспекты методов тестирования функции тромбоцитов в кардиологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):614-28. doi:10.20996/1819-6446-2023-2981.
4. Cofer LB, Barrett TJ, Berger JS. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Time for a Platelet-Guided Approach. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(10):1207-16. doi:10.1161/ATVBAHA.122.318020.
5. Haastrup PF, Grønlykke T, Jarbøl DE. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(3):212-5. doi:10.1111/bcpt.12362.
6. Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С. А., Поросова Н. В., Аншелес А. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
7. Valgimigli M, Aboyans V, Angiolillo D, et al. Antithrombotic treatment strategies in patients with established coronary atherosclerotic disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023;9(5):462-96. doi:10.1093/ehjcvp/pvad032.
8. Gurbel PA, Antonino MJ, Bliden KP, et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets*. 2008;19(8):595-604. doi:10.1080/09537100802351065.
9. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008;29(8):992-1000. doi:10.1093/eurheartj/ehn046.
10. Frere C, Cuisset T, Quilici J, et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):838-43.
11. Blindt R, Stellbrink K, de Taeye A, et al. The significance of vasodilator-stimulated phosphoprotein for risk stratification of stent thrombosis. *Thromb Haemost*. 2007;98(6):1329-34.
12. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*. 2007;97(2):282-7.
13. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*. 2009;119(2):237-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812636.
14. Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):849-56. doi:10.1016/j.jacc.2008.11.030.
15. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Predictive values of post-treatment adenosine diphosphate-induced aggregation and vasodilator-stimulated phosphoprotein index for stent thrombosis after acute coronary syndrome in clopidogrel-treated patients. *Am J Cardiol*. 2009;104(8):1078-82. doi:10.1016/j.amjcard.2009.06.007.
16. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754-62. doi:10.1001/jama.2010.181.
17. Wiwott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
18. Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
19. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524-34. doi:10.1056/NEJMoa1908973.

20. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost.* 2003;1(8):1710-3. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00284.x.
21. Schwartz KA. Aspirin resistance: a clinical review focused on the most common cause, noncompliance. *Neurohospitalist.* 2011;1(2):94-103. doi:10.1177/1941875210395776.
22. Clavijo LC, Al-Asady N, Dhillon A, et al. Prevalence of high on-treatment (aspirin and clopidogrel) platelet reactivity in patients with critical limb ischemia. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018;19(5 Pt A):516-20. doi:10.1016/j.carrev.2017.10.013.
23. Guirgis M, Thompson P, Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2017;66(5):1576-86. doi:10.1016/j.jvs.2017.07.065.
24. Pasala T, Hoo JS, Lockhart MK, et al. Aspirin Resistance Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients with Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Tex Heart Inst J.* 2016;43(6):482-7. doi:10.14503/THIJ-14-4986.
25. Kasmeridis C, Apostolakis S, Lip GY. Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(2):242-50. doi:10.1016/j.coph.2012.12.004.
26. Khan H, Zamzam A, Gallant RC, et al. Aspirin nonsensitivity in patients with vascular disease: Assessment by light transmission aggregometry (aspirin nonsensitivity in vascular patients). *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(8):e12618. doi:10.1002/rth2.12618.
27. Wang CW, Su LL, Hua QJ, et al. Aspirin resistance predicts unfavorable functional outcome in acute ischemic stroke patients. *Brain Res Bull.* 2018;142:176-82. doi:10.1016/j.brainresbull.2018.07.004.
28. Chen WH, Cheng X, Lee PY, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med.* 2007;120(7):631-5. doi:10.1016/j.amjmed.2006.10.021.
29. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7637):195-8. doi:10.1136/bmj.39430.529549.BE.
30. Rocca B, Fox KAA, Ajjan 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. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019;40(33):2784. doi:10.1093/eurheartj/ehy910.
31. Gigante B, Tamargo J, Agewall S, et al. Update on antithrombotic therapy and body mass: a clinical consensus statement of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2024;10(7):614-45. doi:10.1093/ehjcvp/pvae064.
32. Maiocchi S, Alwis I, Wu MCL, et al. Thromboinflammatory Functions of Platelets in Ischemia-Reperfusion Injury and Its Dysregulation in Diabetes. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(2):102-13. doi:10.1055/s-0037-1613694.
33. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care.* 2009;32(4):531-40. doi:10.2337/dc08-2064.
34. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation.* 2011;123(7):798-813. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913376.
35. Kobalava ZhD, Pisaryuk AS, Filkova AA, et al. Efficacy of buffered and enteric-coated acetylsalicylic acid on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes (CASCADE): rationale and design of a single-center observational comparative study. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(1):6250. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Филькова А. А. и др. Эффективность ацетилсалициловой кислоты с содержанием буфера и ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке по воздействию на агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа (КАСКАД): обоснование и дизайн одноцентрового наблюдательного сравнительного исследования. *Российский кардиологический журнал.* 2025;30(1):6250. doi:10.15829/1560-4071-2025-6250.
36. Filkova AA, Pantelev MA, Sveshnikova AN. Reversible platelet aggregation in the presence of calcium ions: mechanisms and potential value. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2019;18(3):120-9. (In Russ.) Филькова А. А., Пантелеев М. А., Свешникова А. Н. Обратимая агрегация тромбоцитов в присутствии ионов кальция: механизмы и потенциальная значимость. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019;18(3):120-9. doi:10.24287/1726-1708-2019-18-3-120-129.
37. Walker J, Hutchison P, Ge J, et al. Aspirin: 120 years of innovation. A report from the 2017 Scientific Conference of the International Aspirin Foundation, 14 September 2017, Charité, Berlin. *Ecancermedicalsecience.* 2018;12:813. doi:10.3332/ecancer.2018.813.
38. Walker J, Robinson J, Stewart J, Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6(4):519-22. doi:10.1510/icvts.2007.155788.
39. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(8):1109-14. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00588.x.
40. de Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol.* 2001;1:1. doi:10.1186/1472-6904-1-1.
41. 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.
42. Hawthorne AB, Mahida YR, Cole AT, Hawkey CJ. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;32(1):77-83. doi:10.1111/j.1365-2125.1991.tb05616.x.
43. Cole AT, Hudson N, Liew LC, et al. Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(2):187-93. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00470.x.
44. Blondon H, Barbier JP, Mahé I, et al. Gastroduodenal tolerability of medium dose enteric-coated aspirin: a placebo controlled endoscopic study of a new enteric-coated formulation versus regular formulation in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol.* 2000;14(2):155-7. doi:10.1111/j.1472-8206.2000.tb00404.x.
45. Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. *Clin Ther.* 1993;15(2):314-20.
46. Hoftiezer JW, Silviso GR, Burks M, Ivey KJ. Comparison of the effects of regular and enteric-coated aspirin on gastroduodenal mucosa of man. *Lancet.* 1980;2(8195 pt 1):609-12. doi:10.1016/s0140-6736(80)90282-2.
47. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1593-9. doi:10.1001/archinte.167.15.1593.
48. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet.* 2006;367(9510):606-17. doi:10.1016/S0140-6736(06)68040-9.
49. Mehta JL, Mohandas B. Aspirin resistance: Fact or fiction? A point of view. *World J Cardiol.* 2010;2(9):280-8. doi:10.4330/wjcv.v2.i9.280.
50. Ebrahimi P, Farhadi Z, Behzadifar M, et al. Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2020;11(2):124-34. doi:10.22088/cjim.1.12.124.
51. Walker J, Cattaneo M, Badimon L, et al. Highlights from the 2019 International Aspirin Foundation Scientific Conference, Rome, 28 June 2019: benefits and risks of antithrombotic therapy for cardiovascular disease prevention. *Ecancermedicalsecience.* 2020;14:998. doi:10.3332/ecancer.2020.998.
52. Grosse T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013;127(3):377-85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283.
53. Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараш О. Л., Карпов Ю. А., Панов А. В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.
54. Khan H, Kanny O, Syed MH, Qadura M. Aspirin Resistance in Vascular Disease: A Review Highlighting the Critical Need for Improved Point-of-Care Testing and Personalized Therapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11317. doi:10.3390/ijms231911317.
55. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):986-93. doi:10.1016/j.jacc.2004.08.070.
56. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J.* 2007;153(2):175-81. doi:10.1016/j.ahj.2006.10.040.
57. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost.* 2005;3(6):1309-11. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01351.x.
58. Khan H, Gallant R, Jain S, et al. Ticagrelor as an Alternative Antiplatelet Therapy in Cardiac Patients Non-Sensitive to Aspirin. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(10):519. doi:10.3390/medicina56100519.
59. Bhatt DL, Grosse T, Dong JF, et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(6):603-12. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.050.
60. 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.
61. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(16):1521-37. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.034.

# КАРДИО МАГНИЛ

препарат АСК первого выбора<sup>1,2</sup>  
для лечения атеросклеротических  
сердечно-сосудистых заболеваний\*



для пациентов  
с повышенной массой тела\*\*



Оригинальная комбинация  
АСК и гидроксида магния<sup>3</sup>



Доза 75 мг внесена  
в актуальные рекомендации  
Минздрава по стабильной  
ИБС<sup>4</sup>



Желудочнорастворимая форма  
всасывается на 44% лучше,  
чем кишечнорастворимая<sup>5</sup>



АСК — ацетилсалициловая кислота  
ИБС — ишемическая болезнь сердца

\*при стабильной и нестабильной стенокардии, а также после перенесенного инфаркта миокарда, ишемического инсульта, ТИА

\*\*при индексе массы тела  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> согласно Gigante B. et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2024 Nov 6;10(7):614-645

Адаптировано из материалов:

1. Кобалава Ж. Д. и соавт. Российский кардиологический журнал. 2023;28(12):5709. 2. В категории препаратов с МНН АСК (в том числе с магния гидроксидом) АТС-класса В01АС по результатам исследования Prindex™ «Мониторинг назначения врачей», проведенного ООО «Ипсос Комкон» (16 городов России), на период 2 квартал 2024, врачи 16 специальностей амбулаторно-поликлинической практики. 3. Перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов от 02.08.24: [Электронный ресурс] // ГРПС. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (Дата обращения - 02.12.2024). 4. Барбараш О.Л. и соавт. Российский кардиологический журнал. 2024;29:6110 5. Sagar K. et al. J Pharm Biomed Anal. 1999; 21(2): 383-92

Информационная рассылка подготовлена при поддержке  
фармацевтической компании АО «Нижфарм»

За дополнительной информацией обращаться:  
АО «Нижфарм», 603105, РФ,  
г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7

Декабрь, 2024  
POS-20261209-2071

Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.  
Факс: +7 (831) 430-72-13.  
E-mail: med@nizhpharm.ru  
www.nizhpharm.ru



ИНСТРУКЦИЯ  
ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Приложение

Таблица 1

Критерии включения, невключения и исключения в исследовании КАСКАД

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
1. Пациенты (мужчины и женщины) в возрасте от 18 лет и старше со стабильной ИБС и СД2	1. Пациенты с состояниями, при которых требуется антикоагулянтная терапия (например, фибрилляция предсердий, механические клапаны сердца и т.д.), или двойная антитромбоцитарная терапия (недавнее чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга и т.д.)	1. Отзыв информированного согласия пациентом
2. Пациент постоянно принимает Кардиомагнил (75 мг/сут.) или Аспирин® Кардио (100 мг/сут.) или Тромбо АСС® (100 мг/сут.)	2. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (креатинин сыворотки >2,5 мг/дл (221 мкмоль/л) или расчетным клиренсом креатинина <30 мл/мин	2. Ошибочное включение пациента в исследование с нарушением критериев включения/невключения
3. Подписанное информированное согласие	3. Пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями в анамнезе	3. По мнению исследователя, продолжение участия субъекта в исследовании не отвечает интересам его здоровья и благополучия (например, развитие СНЯ)
	4. Пациенты с любыми противопоказаниями к ацетилсалициловой кислоте, в т.ч. известная аллергия или гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте, вспомогательным веществам препаратов или другим нестероидным противовоспалительным препаратам	4. Потеря контакта с пациентом и выход из-под наблюдения
	5. Пациенты с бронхиальной астмой, индуцированной приемом салицилатов и нестероидными противовоспалительными препаратами	5. Досрочное прекращение терапии пациентом
	6. Пациенты с эрозивно-язвенным поражением желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения)	
	7. Пациенты с запланированным коронарным шунтированием, чрескожным коронарным вмешательством или любой другой реваскуляризацией, при которой необходимо назначать двойную антитромбоцитарную терапию	
	8. Беременные, кормящие женщины	
	9. Пациенты с продолжающимся кровотечением	
	10. Пациенты с известными коагулопатиями, тромбоцитопатиями, тромбоцитопенией	
	11. Пациенты с активными психиатрическими, инфекционными и онкологическими заболеваниями	
	12. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса Нью-Йоркской ассоциации сердца	
	13. Пациенты, имеющие врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозную мальабсорбцию	
	14. Пациенты, принимающие метотрексат (>15 мг в нед.)	

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СНЯ — серьезное нежелательное явление.

Таблица 2

Индукторы тромбообразования в тесте агрегометрии на приборе Solar AP 2110

1.	АДФ 1 мкмоль/л (1 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl <sub>2</sub> до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
2.	АДФ 2 мкмоль/л (2 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl <sub>2</sub> до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
3.	АДФ 3 мкмоль/л (3 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl <sub>2</sub> до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
4.	АДФ 5 мкмоль/л (5 мкМ)
5.	АДФ 20 мкмоль/л (20 мкМ)
6.	TRAPs 10 мкмоль/л (10 мкМ) + ARC-69931MX. БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl <sub>2</sub> до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
7.	TRAPs 10 мкмоль/л (10 мкМ) + ARC-69931MX
8.	Адреналин 200 нмоль/л (200 нМ) + серотонин 20 мкмоль/л (20 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl <sub>2</sub> до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
9.	Арахидоновая кислота 1 ммоль/л (1 мМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl <sub>2</sub> до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
10.	Коллаген 1 мкг/мл. БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl <sub>2</sub> до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)

**Сокращения:** АДФ — аденозиндифосфат, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAPs — thrombin receptor activating peptides (пептиды, активирующие рецептор тромбина).

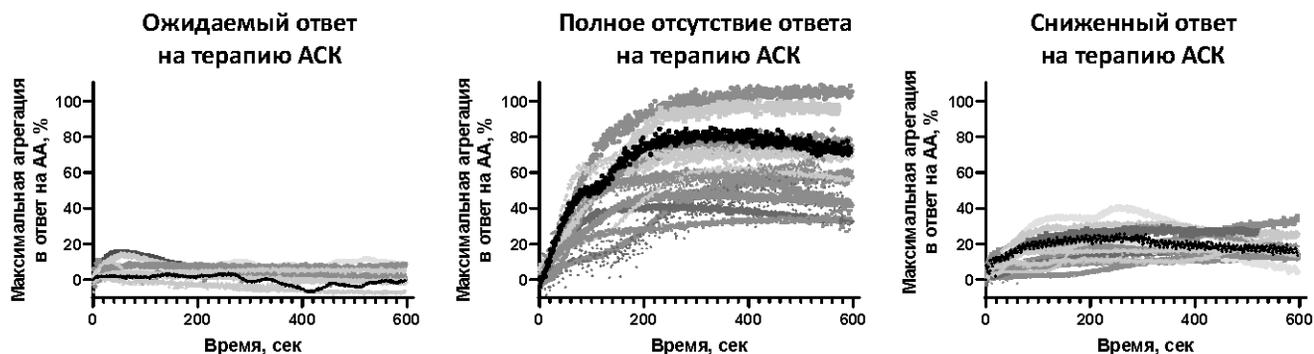


Рис. 1. Агрегационные кривые в ответ на индуцирование агрегации тромбоцитов арахидоновой кислотой 1 ммоль/л.

Сокращения: АА — арахидоновая кислота, АСК — ацетилсалициловая кислота.

Таблица 3

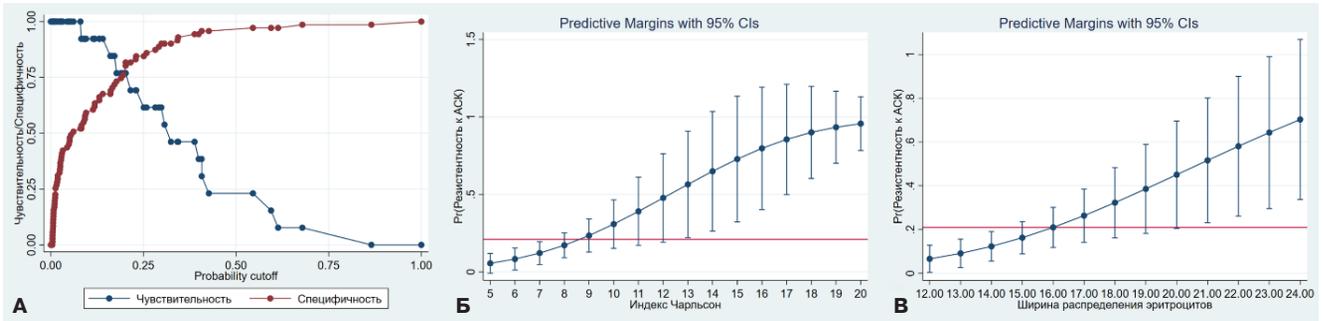
Характеристика пациентов (n=84)

Демографическая характеристика	
Пол м/ж, n (%)	50/34 (59,5/40,5)
Раса европеоидная/азиатская, n (%)	83/1 (98,8/1,2)
Возраст на момент начала исследования, лет	68,9±10,2, 69,0 [61,0-75,0]
Рост, м <sup>2</sup>	1,7 [1,6-1,8]
Вес, кг	84,5 [72,5-96,0]
ППТ, м <sup>2</sup>	2,0±0,3, 2,0 [1,8-2,2]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,5±6,9, 29,1 [25,8-33,9]
Курение, n (%)	14 (16,7)
Индекс курения, пачка/лет	33,5 [25,0-44,0]
Сопутствующие заболевания	
Сахарный диабет, n (%)	84 (100,0)
HbA <sub>1c</sub> , %	7,8 [6,5-9,3]
Без терапии, n (%)	18 (21,4)
Сахароснижающие препараты, n (%)	66 (78,6)
— Метформин, n (%)	18 (21,4)
— Агонисты рецепторов ГПП-1, n (%)	1 (1,2)
— Ингибиторы ДПП-4, n (%)	3 (3,6)
— Ингибиторы НГЛТ-2, n (%)	44 (52,4)
Инсулинотерапия, n (%)	36 (42,9)
Гипертоническая болезнь, n (%)	84 (100,0)
Аортальный стеноз, n (%)	2 (2,4)
ХБП, n (%)	27 (32,1)
Дислипидемия, n (%)	83 (98,8)
ХСН, n (%)	29 (34,5)
ЗПА, n (%)	44 (52,4)
Инфаркт головного мозга/ТИА в анамнезе, n (%)	16 (19,0)
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	4 (4,8)
ХОБЛ/бронхиальная астма, n (%)	6 (7,1)
ЯБЖ и/или ДПК, n (%)	4 (4,8)
Кровотечение в анамнезе, n (%)	1 (1,2)
Хроническая анемия, n (%)	12 (14,3)
Индекс Чарльсон, баллы	7,0±2,1, 7,0 [5,0-8,5]
ИБС, n (%)	84 (100,0)
КАГ в анамнезе, n (%)	84 (100,0)
— Обструктивный атеросклероз, n (%)	84 (100,0)
— Однососудистое поражение КА, n (%)	25 (29,8)

— Двухсосудистое поражение КА, n (%)	25 (29,8)
— Трехсосудистое поражение КА, n (%)	34 (40,5)
— Стеноз ствола ЛКА, n (%)	22 (26,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	54 (64,3)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	39 (47,0)
БАП без стентирования, n (%)	3 (3,7)
Стентирование, n (%)	36 (92,3)
Голометаллические стенты, n (%)	1 (2,8)
Стенты с лекарственным покрытием, n (%)	35 (97,2)
КШ в анамнезе, n (%)	6 (7,1)
Пациенту показана дальнейшая реваскуляризация КА, n (%)	30 (35,7)
<b>Лекарственная терапия</b>	
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	84 (100,0)
Аспирин Кардио, n (%)	21 (25,0)
Кардиомагнил, n (%)	42 (50,0)
Тромбо АСС, n (%)	21 (25,0)
иАПФ/БРА, n (%)	70 (83,3)
АРНИ, n (%)	11 (13,1)
ББ, n (%)	80 (95,2)
АМР, n (%)	25 (29,8)
БМКК, n (%)	26 (30,9)
Диуретики, n (%)	27 (32,1)
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), n (%)	81 (96,4)
Эзетимиб, n (%)	6 (7,1)
Ингибиторы PCSK9, n (%)	0 (0,0)
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	8 (9,5)
<b>Визит 1</b>	
<b>Лабораторные данные</b>	
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,6±0,6, 4,6 [4,1-4,9]
Гемоглобин, г/л	136,3±18,7, 138,0 [123,0-149,5]
Гематокрит, %	40,0±5,2, 40,4 [36,1-43,7]
Средний объем эритроцита, фл	88,6 [85,3-92,1]
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, г/дл	30,4 [29,1-31,4]
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/дл	341,5 [333-348]
Ширина распределения эритроцитов, %	13,9 [13,2-14,9]
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,9±1,8, 7,8 [6,6-9,1]
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	5,1±1,2, 5,0 [4,3-5,9]
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,7 [1,3-2,2]
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,5 [0,4-0,6]
Эозинофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,13 [0,06-0,20]
Базофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,03 [0,02-0,04]
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	234,5±66,1, 233,5 [185,5-278,0]
КФК-МВ, Ед/л	15,2±4,1, 15,2 [12,3-18,1]
Общий холестерин, ммоль/л	4,1 [3,1-5,3]
Триглицериды, ммоль/л	1,4 [1,1-2,0]
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,5 [1,8-3,5]
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9-1,3]
Общий белок, г/л	65,1±6,1, 64,6 [60,5-68,9]
Глюкоза, ммоль/л	8,4 [6,4-11,1]
Мочевина, ммоль/л	6,8 [5,7-8,5]
АЛТ, Ед/л	20,7 [15,4-37,3]
АСТ, Ед/л	20,7 [16,9-33,9]
Общий билирубин, мкмоль/л	11,9 [8,2-15,1]
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,5 [1,5-4]
Креатинин, мкмоль/л	98,4 [86,5-123,5]
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	61,0±20,3, 58,6 [46,0-76,8]

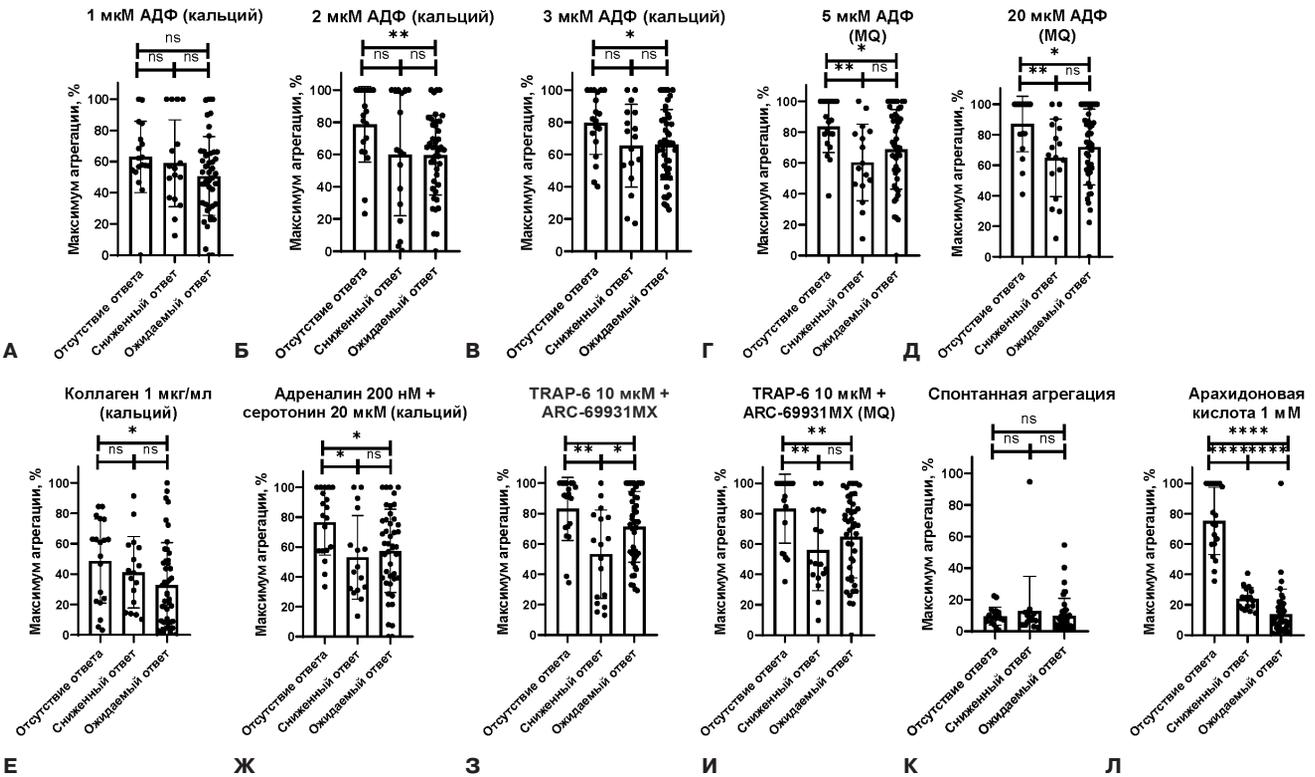
Гемодинамические параметры	
САД, мм рт.ст.	133,0±16,4, 134,5 [121,0-143,0]
ДАД, мм рт.ст.	78,6±9,6, 78,0 [71,0-85,0]
ЧСС, уд./мин	72,2±8,1, 71 [65-79]
Визит 2	
Лабораторные данные	
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,5±0,6, 4,6 [4,1-4,9]
Гемоглобин, г/л	133,4±17,2, 136,5 [121,5-144,0]
Гематокрит, %	39,7±5,2, 40,2 [35,9-42,4]
Средний объем эритроцита, фл	87,7 [85,2-91,0]
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, г/дл	30,2 [28,7-31,2]
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/дл	339,5 [332,0-345,0]
Ширина распределения эритроцитов, %	13,8 [13,1-14,9]
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,3±1,4, 7,3 [6,1-8,5]
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	4,6±1,0, 4,9 [3,9-5,2]
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,6 [1,3-2,0]
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,54±0,19, 0,52 [0,40-0,66]
Эозинофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,15 [0,08-0,24]
Базофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,03 [0,02-0,04]
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	236,8±67,9, 233,5 [193,5-275,0]
КФК-МВ, Ед/л	14,2±3,3, 14,1 [12,3-16,5]
Общий холестерин, ммоль/л	4,1 [3,1-5,2]
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [1,1-2,1]
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,4 [1,8-3,3]
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9-1,3]
Общий белок, г/л	64,5±4,6, 63,4 [61,2-68,1]
Глюкоза, ммоль/л	7,5 [6,2-8,4]
Мочевина, ммоль/л	6,4 [5,6-7,8]
АЛТ, Ед/л	17,0 [13,2-24,8]
АСТ, Ед/л	16,5 [12,5-22,0]
Общий билирубин, мкмоль/л	9,8 [7,3-13,4]
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,1 [1,3-3,2]
Креатинин, мкмоль/л	93,0 [81,5-106,2]
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	65,6±18,7, 65,0 [52,8-77,7]
Гемодинамические параметры	
САД, мм рт.ст.	129,8±14,0, 132,0 [120,5-138,0]
ДАД, мм рт.ст.	78,7±8,4, 78,0 [74,0-85,0]
ЧСС, уд./мин	70,6±7,7, 70,0 [64,5-77,0]

**Сокращения:** АЛТ — аланинаминотрансфераза, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АСК — ацетилсалициловая кислота, АСТ — аспаратаминотрансфераза, БАП — баллонная ангиопластика, ББ — бета-адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ЗПА — заболевание периферических артерий, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронарная ангиография, КА — коронарная артерия, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ППТ — площадь поверхности тела, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЯБЖ — язвенная болезнь желудка, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9).



**Рис. 2.** Пороговые значения для предикторов отсутствия ответа на терапию АСК. **А** — балл отсеивания 0,21; **Б** — пороговое значение для индекса Чарльсон (>8,7 баллов); **В** — пороговое значение для ширины распределения эритроцитов (>16%).

**Сокращение:** АСК — ацетилсалициловая кислота.



**Рис. 3.** СТА на агрегометре Solar AP 2110. Максимум агрегации тромбоцитов.

**Примечание:** в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя максимума агрегации тромбоцитов (измеряется в %) выявил следующие различия: **Б, В** — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрациях 2, 3 мкмоль/л в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Г, Д** — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрациях 5 мкмоль/л, 20 мкмоль/л без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК и относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **Е** — при стимуляции тромбоцитов коллагеном в концентрации 1 мкг/л, в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Ж** — при стимуляции тромбоцитов адреналином и серотонином в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК и относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **З** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК и в группе сниженного ответа на терапию АСК. **И** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК и сниженного ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Л** — при стимуляции тромбоцитов арахидоновой кислотой в группе отсутствия ответа на терапию АСК и сниженного ответа на терапию АСК показатель значительно повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Сокращения:** АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

Таблица 4

**Лекарственная терапия у пациентов с СД2 и стабильной ИБС в зависимости от наличия/отсутствия ответа на терапию АСК по данным VerifyNow Aspirin test (n=84)**

	С отсутствием ответа на терапию АСК (n=13)	С ответом на терапию АСК (n=71)	p
иАПФ/БРА, n (%)	10 (76,9)	60 (84,5)	0,500
АРНИ, n (%)	2 (15,4)	9 (12,7)	0,790
ББ, n (%)	12 (92,3)	68 (95,8)	0,589
АМР, n (%)	6 (46,1)	19 (26,8)	0,160
БМКК, n (%)	4 (30,8)	22 (31,0)	0,988
Диуретики, n (%)	6 (46,1)	21 (29,6)	0,239
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), n (%)	12 (92,3)	69 (97,2)	0,384
Эзетимиб, n (%)	0 (0,0)	6 (8,4)	0,277
Ингибиторы PCSK9, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	3 (23,1)	5 (7,0)	0,070
АСК в буферной форме, n (%)	3 (23,1)	39 (54,9)	0,035
АСК в кишечнорастворимой форме, n (%)	10 (76,9)	32 (45,1)	0,035

**Сокращения:** АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АСК — ацетилсалициловая кислота, ББ — бета-адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9).

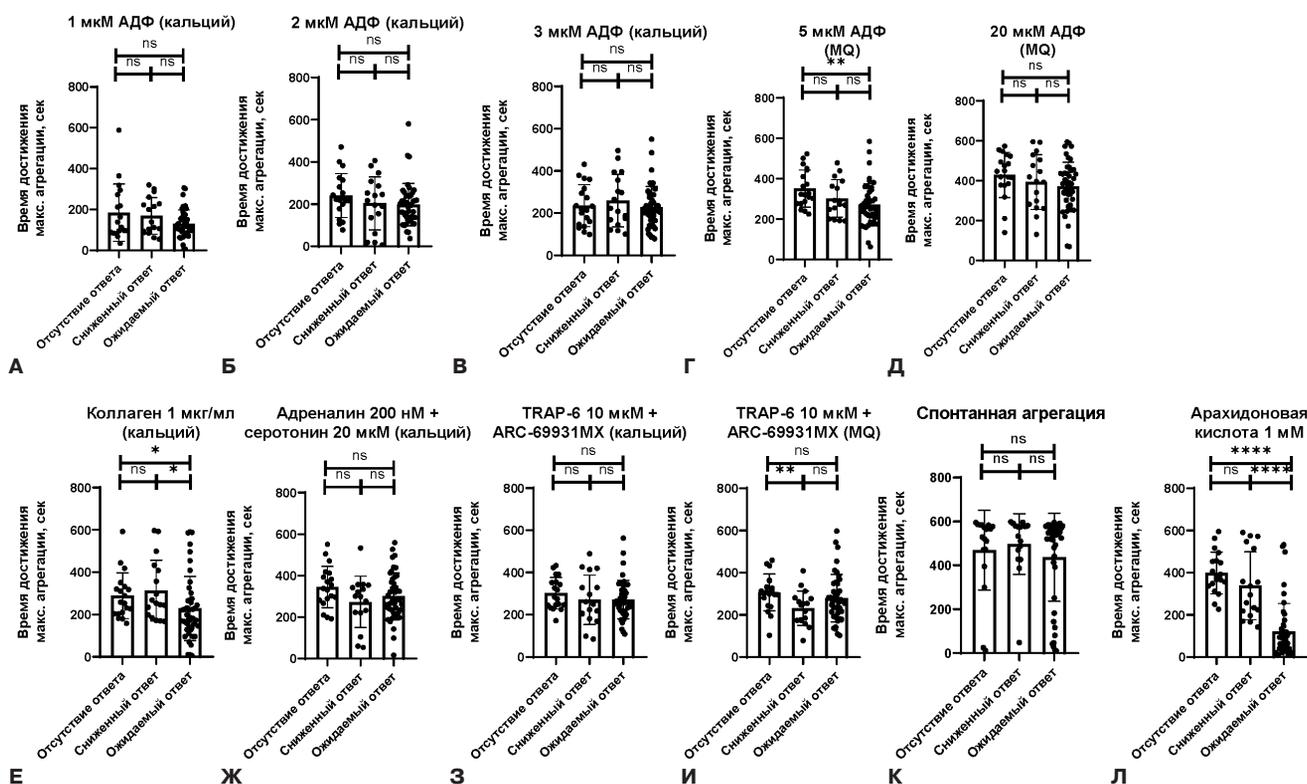
Таблица 5

**Средние значения клеточного состава крови и биохимических показателей в зависимости от наличия/отсутствия ответа на терапию АСК по данным VerifyNow Aspirin test**

	С отсутствием ответа на терапию АСК (n=13)	С ответом на терапию АСК (n=71)	p
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,4±0,7, 4,2 [3,9-4,9]	4,6±0,6, 4,6 [4,2-4,9]	0,438
Гемоглобин, г/л	128,1±18,9, 130,0 [118,0-142,0]	134,4±16,8, 138,0 [125,0-144]	0,230
Гематокрит, %	38,3±5,5, 37,8 [34,6-43,0]	39,9±5,2, 40,5 [36,5-42,3]	0,313
Средний объем эритроцита, фл	88,8 [82,2-92,3]	87,7 [85,5-90,5]	0,612
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, г/дл	30,2 [28,6-31,2]	30,2 [28,8-31,2]	0,911
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/дл	338,0 [328,0-341,0]	340,0 [333,0-345,0]	0,216
Ширина распределения эритроцитов, %	14,9 [14,0-17,1]	13,7 [13,1-14,5]	0,023
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,7±1,7, 7,2 [6,5-8,9]	7,3±1,4, 7,3 [6,1-8,5]	0,396
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	4,7±1,1, 5,2 [3,8-5,3]	4,6±1,0, 4,9 [3,9-5,2]	0,784
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,4 [1,2-1,6]	1,7 [1,3-2,0]	0,078
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,62±0,19, 0,53 [0,50-0,74]	0,52±0,18, 0,51 [0,39-0,65]	0,084
Эозинофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,13 [0,04-0,27]	0,15 [0,09-0,24]	0,599
Базофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,03 [0,02-0,04]	0,03 [0,02-0,05]	0,529
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	237,2±79,8, 231,0 [219,0-277,0]	236,7±66,1, 234,0 [192,0-273,0]	0,981
Ширина распределения тромбоцитов по объему, %	16,0 [15,8-16,4]	16,2 [15,9-16,4]	0,547
Тромбокрит, %	0,245±0,081, 0,252 [0,199-0,288]	0,239±0,063, 0,234 [0,198-0,271]	0,748
Средний объем тромбоцитов в крови, фл	10,3±1,2, 10,2 [9,5-11,0]	10,0±1,1, 10,2 [9,4-10,8]	0,433
КФК-МВ, Ед/л	14,8±4,7, 14,3 [12,3-17,6]	14,1±3,0, 14,1 [12,3-16,5]	0,542
Общий холестерин, ммоль/л	3,2 [2,7-4,3]	4,1 [3,2-5,3]	0,035
Триглицериды, ммоль/л	1,0 [0,9-1,3]	1,3 [1,1-2,1]	0,016
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,0 [1,7-2,6]	2,4 [1,9-3,5]	0,108
ХС-ЛВП, ммоль/л	0,9 [0,8-1,2]	1,1 [0,9-1,3]	0,162
Общий белок, г/л	63,3±3,1, 62,8 [61,4-64,5]	64,7±4,9, 63,4 [61,1-68,7]	0,339
Глюкоза, ммоль/л	6,3 [5,8-7,9]	7,5 [6,5-8,5]	0,125
Мочевина, ммоль/л	8,3 [6,0-9,3]	6,3 [5,4-7,2]	0,040
АЛТ, Ед/л	14,5 [11,5-18,9]	17,4 [13,4-25,6]	0,198
АСТ, Ед/л	12,3 [11,5-14,5]	16,8 [13,3-22,1]	0,006

	С отсутствием ответа на терапию АСК (n=13)	С ответом на терапию АСК (n=71)	p
Общий билирубин, мкмоль/л	11,6 [9,3-11,8]	9,8 [7,0-14,3]	0,496
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,6 [1,9-3,1]	2,0 [1,2-3,2]	0,319
Креатинин, мкмоль/л	105,0 [92,0-116,0]	91,0 [80,3-104,2]	0,091
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	54,4±12,7, 54,8 [49,0-61,2]	67,7±18,9, 68,2 [55,6-81,2]	0,018

**Сокращения:** АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСК — ацетилсалициловая кислота, АСТ — аспартатаминотрансфераза, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.



**Рис. 4.** СТА на агрегометре Solar AP 2110. Время достижения максимума агрегации тромбоцитов.

**Примечание:** в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя время достижения максимума агрегации тромбоцитов (измеряется в секундах) выявил следующие различия:

**Г** — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрации 5 мкмоль/л без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Е** — при стимуляции тромбоцитов коллагеном в концентрации 1 мкг/л, в присутствии ионов кальция в группе сниженного ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы отсутствия ответа на терапию АСК и ожидаемого ответа на терапию АСК. **И** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **Л** — при стимуляции тромбоцитов арахидоновой кислотой в группе отсутствия ответа на терапию АСК и сниженного ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Сокращения:** АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

Таблица 6

Корреляционный анализ взаимосвязей степени активности тромбоцитов по данным теста VerifyNowASA (n=84)

	Степень активности тромбоцитов по данным теста VerifyNowASA, ARU	p
Возраст на момент начала исследования, лет	r=0,193	0,078
Рост, м <sup>2</sup>	r=0,210	0,281
Вес, кг	r=-0,119	0,179
ППТ, м <sup>2</sup>	r=-0,095	0,390
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	r=-0,108	0,327
Индекс курения, пачка/лет	r=0,114	0,698
Гликированный гемоглобин (HbA <sub>1c</sub> ), %	r=-0,014	0,900
Индекс Чарльсон, баллы	r=0,450*	0,004
<b>Визит 2</b>		
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	r=-0,049	0,658
Гемоглобин, г/л	r=-0,102	0,356
Гематокрит, %	r=-0,090	0,414
Средний объем эритроцита, фл	r=-0,010	0,367
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), г/дл	r=-0,128	0,242
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), г/дл	r=-0,115	0,296
Ширина распределения эритроцитов, %	r=0,125	0,256
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	r=0,068	0,537
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	r=0,090	0,417
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	r=-0,127	0,248
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	r=0,116	0,293
Эозинофилы, 10 <sup>9</sup> /л	r=0,092	0,403
Базофилы, 10 <sup>9</sup> /л	r=-0,038	0,734
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	r=0,081	0,463
Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), %	r=-0,062	0,572
Тромбокрит (PCT), %	r=0,078	0,479
Средний объем тромбоцитов в крови (MPV), фл	r=0,035	0,748
КФК-МВ, Ед/л	r=0,063	0,570
Общий холестерин, ммоль/л	r=-0,175	0,110
Триглицериды, ммоль/л	r=-0,167	0,128
ХС-ЛНП, ммоль/л	r=-0,156	0,157
ХС-ЛВП, ммоль/л	r=-0,209	0,056
Общий белок, г/л	r=-0,175	0,111
Глюкоза, ммоль/л	r=-0,088	0,428
Мочевина, ммоль/л	r=0,188	0,087
АЛТ, Ед/л	r=-0,086	0,435
АСТ, Ед/л	r=-0,144	0,192
Общий билирубин, мкмоль/л	r=-0,081	0,463
Прямой билирубин, мкмоль/л	r=-0,087	0,432
Креатинин, мкмоль/л	r=0,232*	0,016
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	r=-0,242*	0,026
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	r=-0,063	0,569
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	r=0,086	0,436
Частота сердечных сокращений, уд./мин	r=-0,009	0,937

Примечание: \* — p<0,05.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСК — ацетилсалициловая кислота, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ИМТ — индекс массы тела, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ППТ — площадь поверхности тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ARU — aspirin reaction units.

Таблица 7

**Характеристика факторов риска и сопутствующей патологии у пациентов с сахарным диабетом и стабильной ИБС в зависимости от наличия/отсутствия ответа на терапию АСК по данным СТА (n=84)**

	Полное отсутствие ответа на терапию АСК (n=19)	Сниженный ответ на терапию АСК (n=17)	Полное отсутствие + сниженный ответ на терапию АСК (n=36)	Ожидаемый ответ на терапию АСК (n=48)
Пол м/ж, n (%)	12/7 (63,2/36,8)	9/8 (52,9/47,1)	21/15 (58,3/41,7)	29/19 (60,4/39,6)
Раса европеоидная/азиатская, n (%)	19/0 (100,0/0,0)	17/0 (100,0/0,0)	36/0 (100,0/0,0)	47/1 (97,9/2,1)
Возраст на момент начала исследования, лет	71,1±9,7, 69,0 [65,0-78,0]	66,6±10,4, 67,0 [57,0-70,0]	66,0±6,1, 69,0 [59,0-70,0]	69,1±10,7, 71,0 [62,0-75,0]
Рост, м <sup>2</sup>	1,70 [1,59-1,76]	1,68 [1,56-1,78]	1,70 [1,58-1,78]	1,70 [1,62-1,75]
Вес, кг	78,0 [71,0-92,0]	83,0 [79,0-92,0]	81,5 [73,7-92,5]	86,0 [72,0-100,0]
ППТ, м <sup>2</sup>	2,00±0,25, 1,94 [1,81-2,12]	2,05±0,27, 1,99 [1,85-2,13]	2,02±0,26, 1,96 [1,84-2,16]	2,01±0,28, 2,03 [1,81-2,17]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,3±7,6, 27,7 [24,2-32,1]	32,9±7,6, 30,3 [28,3-34,2]	31,0±7,7, 29,7 [25,9-32,9]	30,3±6,2, 29,0 [26,4-33,9]
Курение, n (%)	2 (10,5)	4 (23,5)	6 (16,7)	8 (16,7)
Индекс курения, пачка/лет	25,0 [20,5-29,5]	34,0 [28,7-54,5]	32,0 [26,2-37,0]	33,0 [24,5-42]
Сахарный диабет, n (%)	19 (100,0)	17 (100,0)	36 (100,0)	48 (100,0)
Гликированный гемоглобин (HbA <sub>1c</sub> ), %	7,9 [6,7-9,3]	9,0 [7,5-10,8]**	8,3 [7,0-9,8]*	7,4 [6,2-8,6]
Без терапии, n (%)	4 (21,0)	4 (23,5)	8 (22,2)	10 (20,8)
Сахароснижающие препараты, n (%)	15 (78,9)	13 (76,4)	28 (77,8)	38 (79,2)
Метформин, n (%)	2 (10,5)*	2 (11,8)	4 (11,1)	14 (29,2)
Ингибиторы ДПП-4, n (%)	1 (5,3)	1 (5,9)	2 (5,5)	1 (2,1)
Агонисты рецепторов ГПП-1, n (%)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (2,8)	0 (0,0)
Ингибиторы НГЛТ-2, n (%)	12 (63,1)	9 (52,9)	21 (58,3)	23 (47,9)
Инсулинотерапия, n (%)	9 (47,4)	8 (47,1)	17 (47,2)	19 (39,6)
Гипертоническая болезнь, n (%)	19 (100,0)	17 (100,0)	36 (100,0)	48 (100,0)
Аортальный стеноз, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,2)
ХБП, n (%)	5 (26,3)	7 (41,2)	12 (33,3)	15 (31,2)
Дислипидемия, n (%)	19 (100,0)	16 (94,1)	35 (97,2)	48 (100,0)
ХСН, n (%)	7 (36,8)	4 (23,5)	11 (30,5)	18 (37,5)
Заболевание периферических артерий, n (%)	8 (42,1)	12 (70,6)	20 (55,5)	24 (50,0)
Инфаркт головного мозга/ТИА в анамнезе, n (%)	2 (10,5)	6 (35,3)	8 (22,2)	8 (16,7)
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	0 (0,0)	2 (11,8)	2 (5,5)	2 (4,2)
ХОБЛ/бронхиальная астма, n (%)	0 (0,0)	3 (17,6)	3 (8,3)	3 (6,2)
Язвенная болезнь желудка и/или ДПК, n (%)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (2,8)	3 (6,2)
Кровотечение в анамнезе, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
Хроническая анемия, n (%)	2 (10,5)	3 (17,6)	5 (13,9)	7 (14,6)
Индекс Чарльсон, баллы	7,1±1,7, 7,0 [6,0-8,0]	6,6±2,2, 7,0 [5,0-8,0]	6,9±1,9, 7,0 [5,0-8,0]	7,1±2,3, 7,0 [5,0-9,0]
ИБС, n (%)	19 (100,0)	17 (100,0)	36 (100,0)	48 (100,0)
КАГ в анамнезе, n (%)	19 (100,0)	17 (100,0)	36 (100,0)	48 (100,0)
Обструктивный атеросклероз по данным КАГ, n (%)	19 (100,0)	17 (100,0)	36 (100,0)	48 (100,0)
Однососудистое поражение КА по данным КАГ, n (%)	3 (15,8)	5 (29,4)	8 (22,2)	17 (35,4)
Двухсосудистое поражение КА по данным КАГ, n (%)	3 (15,8)	8 (47,1)	11 (30,5)	14 (29,2)
Трехсосудистое поражение КА по данным КАГ, n (%)	13 (68,4)**	4 (23,5)	17 (47,2)	17 (35,4)
Стеноз ствола ЛКА по данным КАГ, n (%)	7 (36,8)	3 (17,6)	10 (27,8)	12 (25,0)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (57,9)	11 (64,7)	22 (61,1)	32 (66,7)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	7 (36,8)	7 (41,1)	14 (38,9)	25 (52,1)
БАП без стентирования, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,2)
Стентирование, n (%)	7 (36,8)	7 (41,1)	14 (38,9)	22 (45,8)
Голометаллические стенты, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
Стенты с лекарственным покрытием, n (%)	7 (36,8)	7 (41,1)	14 (38,9)	21 (43,7)
КШ в анамнезе, n (%)	2 (10,5)	1 (5,9)	3 (8,3)	3 (6,2)

	Полное отсутствие ответа на терапию АСК (n=19)	Сниженный ответ на терапию АСК (n=17)	Полное отсутствие + сниженный ответ на терапию АСК (n=36)	Ожидаемый ответ на терапию АСК (n=48)
Пациенту показана дальнейшая реваскуляризация КА, n (%)	9 (47,4)	6 (35,3)	15 (41,7)	15 (31,2)

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01.

**Сокращения:** АСК — ацетилсалициловая кислота, БАП — баллонная ангиопластика, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, КШ — коронарное шунтирование, ЛКА — левая коронарная артерия, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, ППТ — площадь поверхности тела, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

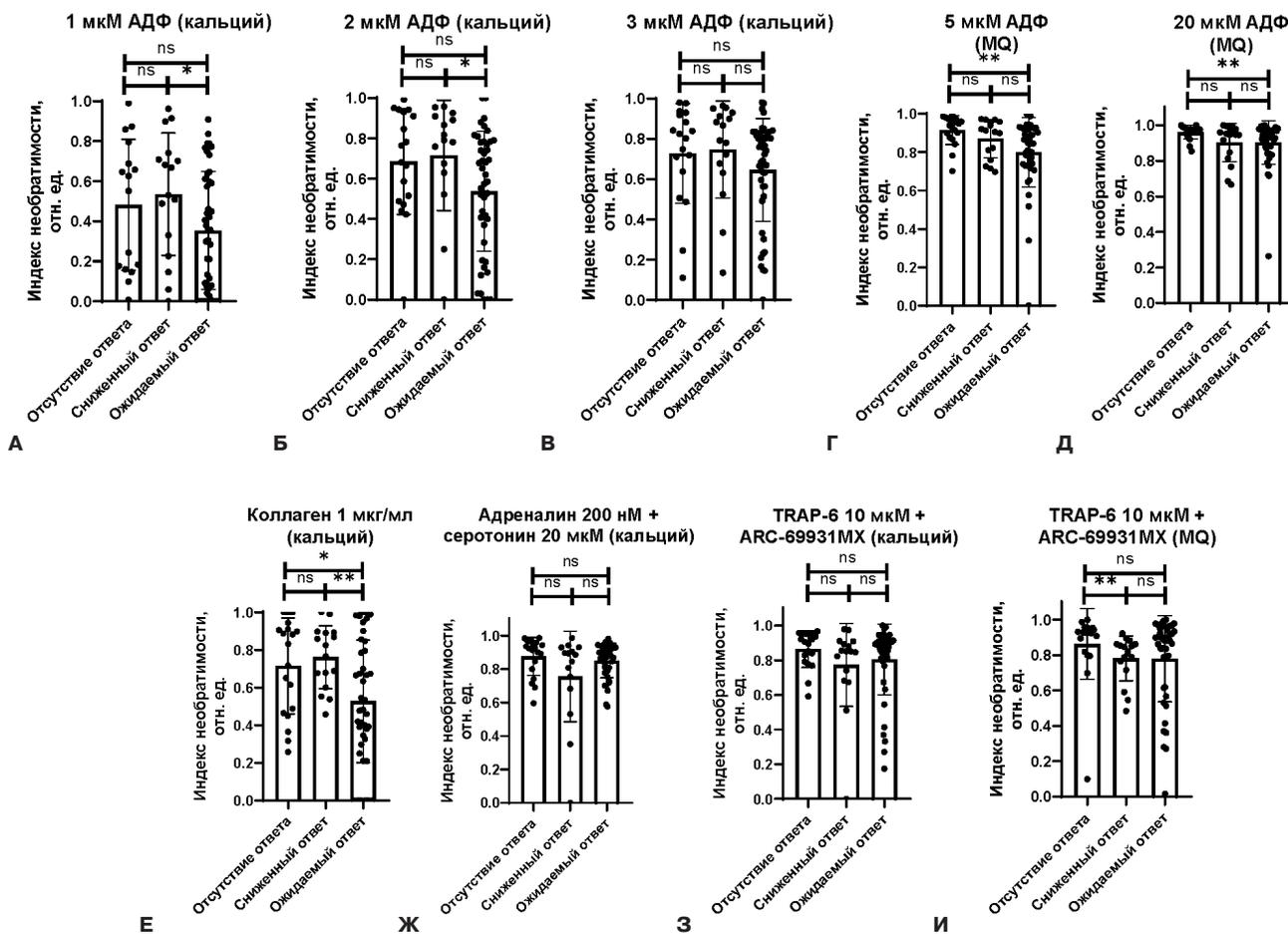


Рис. 5. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Индекс необратимости агрегации тромбоцитов.

Примечание: в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя индекс необратимости агрегации тромбоцитов (измеряется в относительных единицах) выявил следующие различия:

Г — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрации 5 мкмоль/л без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. Е — при стимуляции тромбоцитов коллагеном в концентрации 1 мкг/л, в присутствии ионов кальция в группе сниженного ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы отсутствия ответа на терапию АСК и ожидаемого ответа на терапию АСК. Ж — при стимуляции тромбоцитов адреналином и серотонином в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК и относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. И — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, \* — p<0,05, \*\* — p<0,01.

**Сокращения:** АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

Таблица 8

**Лекарственная терапия у пациентов с сахарным диабетом и стабильной ИБС в зависимости от наличия/отсутствия ответа на терапию АСК по данным СТА (n=84)**

	Полное отсутствие ответа на терапию АСК (n=19)	Сниженный ответ на терапию АСК (n=17)	Полное отсутствие + сниженный ответ на терапию АСК (n=36)	Ожидаемый ответ на терапию АСК (n=48)
иАПФ/БРА, n (%)	17 (89,5)	14 (82,3)	31 (86,1)	39 (81,2)
АРНИ, n (%)	1 (5,3)	3 (17,6)	4 (11,1)	7 (14,6)
ББ, n (%)	19 (100,0)	16 (94,1)	35 (97,2)	45 (93,7)
АМР, n (%)	7 (36,8)	4 (23,5)	11 (30,5)	14 (29,2)
БМКК, n (%)	6 (31,6)	8 (47,1)	14 (38,9)	12 (25,0)
Диуретики, n (%)	7 (36,8)	4 (23,5)	11 (30,5)	16 (33,3)
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), n (%)	17 (89,5)	17 (100,0)	34 (94,4)	47 (97,9)
Эзетимиб, n (%)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (2,8)	5 (10,4)
Ингибиторы PCSK9, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ингибиторы протонной помпы, n (%)	3 (15,8)	1 (5,9)	4 (11,1)	4 (8,3)
АСК в буферной форме, n (%)	7 (36,8)	8 (47,1)	15 (41,7)	27 (56,2)
АСК в кишечнорастворимой форме, n (%)	12 (63,1)	9 (52,9)	21 (58,3)	21 (43,7)

**Сокращения:** АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АСК — ацетилсалициловая кислота, ББ — бета-адреноблокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9).

Таблица 9

**Средние значения клеточного состава крови и биохимических показателей в зависимости от наличия/отсутствия ответа на терапию АСК по данным СТА (n=84)**

	Полное отсутствие ответа на терапию АСК (n=19)	Сниженный ответ на терапию АСК (n=17)	Полное отсутствие + сниженный ответ на терапию АСК (n=36)	Ожидаемый ответ на терапию АСК (n=48)
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,6±0,6, 4,7 [4,2-4,9]	4,4±0,5, 4,4 [4,0-4,8]	4,5±0,6, 4,6 [4,1-4,8]	4,6±0,6, 4,6 [4,2-4,9]
Гемоглобин, г/л	137,0±18,5, 139,0 [123,0-149,0]	129,6±14,6, 125,0 [121,0-142,0]	133,5±17,0, 136,5 [121,0-144,5]	132,6±17,7, 135,0 [122,0-144,0]
Гематокрит, %	41,0±6,4, 40,6 [36,1-44,3]	38,2±4,0, 37,6 [35,5-41,9]	39,7±5,5, 40,0 [35,7-42,3]	39,4±5,2, 39,7 [36,7-42,3]
Средний объем эритроцита, фл	88,5 [86,0-90,8]	88,7 [82,2-90,3]	88,6 [85,7-90,8]	87,5 [84,9-90,5]
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), г/дл	30,2 [29,2-31,1]	30,0 [28,0-31,4]	30,1 [28,7-31,2]	30,2 [28,8-30,6]
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС), г/дл	341,0 [336,0-345,5]	334,0 [330,0-349,0]	340,5 [332,0-346,5]	338,0 [332,0-344,0]
Ширина распределения эритроцитов, %	13,7 [12,8-14,4]	13,8 [13,1-14,5]	13,7 [12,9-14,5]	14,1 [13,2-15,2]
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,0±1,5, 7,8 [6,9-9,1]*	7,1±1,3, 6,6 [5,9-8,3]	7,6±1,5, 7,5 [6,3-8,8]	7,2±1,4, 7,3 [5,9-8,2]
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	4,8±1,0, 5,1 [4,5-5,2]	4,4±0,7, 4,5 [4,0-5,0]	4,6±0,9, 4,9 [4,1-5,2]	4,5±1,1, 4,8 [3,8-5,2]
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,7 [1,3-2,3]	1,5 [1,2-1,9]	1,6 [1,2-2,0]	1,6 [1,3-2,0]
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,62±0,18, 0,59 [0,50-0,74]*	0,50±0,19, 0,50 [0,42-0,60]	0,57±0,19, 0,54 [0,44-0,70]	0,51±0,18, 0,50 [0,39-0,60]
Эозинофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,15 [0,11-0,26]	0,16 [0,10-0,21]	0,16 [0,10-0,24]	0,14 [0,08-0,25]
Базофилы, 10 <sup>9</sup> /л	0,03 [0,02-0,04]	0,02 [0,02-0,04]	0,03 [0,02-0,04]	0,03 [0,02-0,05]
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	230,5±69,8, 230,0 [195,5-268,5]	223,7±53,0, 223,0 [207,0-250,0]	227,3±61,7, 226,5 [196,0-256,2]	249,4±70,8, 245,0 [205,0-284,0]
Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), %	16,2 [16,0-16,6]	16,1 [15,9-16,4]	16,2 [16,0-16,4]	16,2 [15,8-16,4]
Тромбокрит (PCT), %	0,24±0,06, 0,25 [0,20-0,27]	0,23±0,06, 0,23 [0,20-0,25]	0,23±0,06, 0,23 [0,20-0,27]	0,25±0,07, 0,24 [0,22-0,28]
Средний объем тромбоцитов в крови (MPV), фл	10,4±1,1, 10,4 [9,8-11,1]	9,7±1,1, 9,6 [9,4-10,2]	10,1±1,2, 9,9 [9,5-10,9]	10,0±1,0, 10,2 [9,2-10,7]
КФК-МВ, Ед/л	15,0±4,2, 13,4 [11,9-18,4]	14,2±2,5, 14,3 [12,4-16,0]	14,6±3,5, 14,2 [12,3-16,6]	13,8±3,1, 13,8 [12,3-15,7]
Общий холестерин, ммоль/л	3,8 [3,1-5,4]	4,3 [2,9-5,0]	3,9 [3,1-5,3]	4,1 [3,1-5,1]
Триглицериды, ммоль/л	1,2 [1,0-1,5]*	1,3 [1,1-3,3]	1,2 [1,0-1,7]	1,3 [1,1-2,1]
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,4 [2,1-3,6]	2,4 [1,7-3,4]	2,4 [1,9-3,6]	2,4 [1,6-3,0]
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,8-1,3]	0,9 [0,8-1,2]*	1,0 [0,8-1,2]	1,1 [0,9-1,3]
Общий белок, г/л	62,1±3,6, 61,5 [60,1-63,1]**	63,8±4,8, 61,3 [61,2-65,3]	62,9±4,2, 61,4 [60,2-64,4]**	65,7±4,8, 64,5 [61,8-69,8]

	Полное отсутствие ответа на терапию АСК (n=19)	Сниженный ответ на терапию АСК (n=17)	Полное отсутствие + сниженный ответ на терапию АСК (n=36)	Ожидаемый ответ на терапию АСК (n=48)
Глюкоза, ммоль/л	7,6 [7,0-8,5]	7,9 [6,7-8,7]	7,7 [6,8-8,7]	7,4 [6,1-8,3]
Мочевина, ммоль/л	6,5 [5,5-7,7]	6,7 [5,6-8,5]	6,6 [5,6-8,4]	6,3 [5,7-7,2]
АЛТ, Ед/л	16,7 [12,9-30,8]	16,4 [13,2-25,6]	16,5 [13,0-28,0]	18,5 [14,3-23,4]
АСТ, Ед/л	15,5 [12,3-22,2]	17,9 [14,6-22,1]	16,5 [12,6-22,2]	16,5 [12,6-21,7]
Общий билирубин, мкмоль/л	11,7 [10,8-14,5]	8,6 [6,9-9,6]	10,8 [7,4-13,3]	9,8 [7,6-14,3]
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,6 [1,9-3,0]	1,6 [1,1-3,2]	2,1 [1,3-3,2]	2,0 [1,3-3,4]
Креатинин, мкмоль/л	93,0 [80,5-103,5]	88,8 [84,0-104,25]	92,0 [83,7-104,7]	93,2 [81,0-106,0]
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66,8±17,7, 68,5 [54,9-72,2]	65,8±19,8, 67,0 [54,8-77,2]	66,3±18,5, 67,3 [54,7-77,0]	64,8±18,8, 65,0 [51,0-78,0]
Степень активности тромбоцитов на фоне АСК по данным теста VerifyNow Aspirin test, ARU	475,0±92,5, 443,0 [386,5-561,0]	464,3±76,5, 467,0 [402,0-514,0]	470,0±84,3, 457,5 [398,5-545,2]	436,9±70,5, 411,0 [379,0-468,0]

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,01.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСК — ацетилсалициловая кислота, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ИМТ — индекс массы тела, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ППТ — площадь поверхности тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ARU — Aspirin Reactive Units.

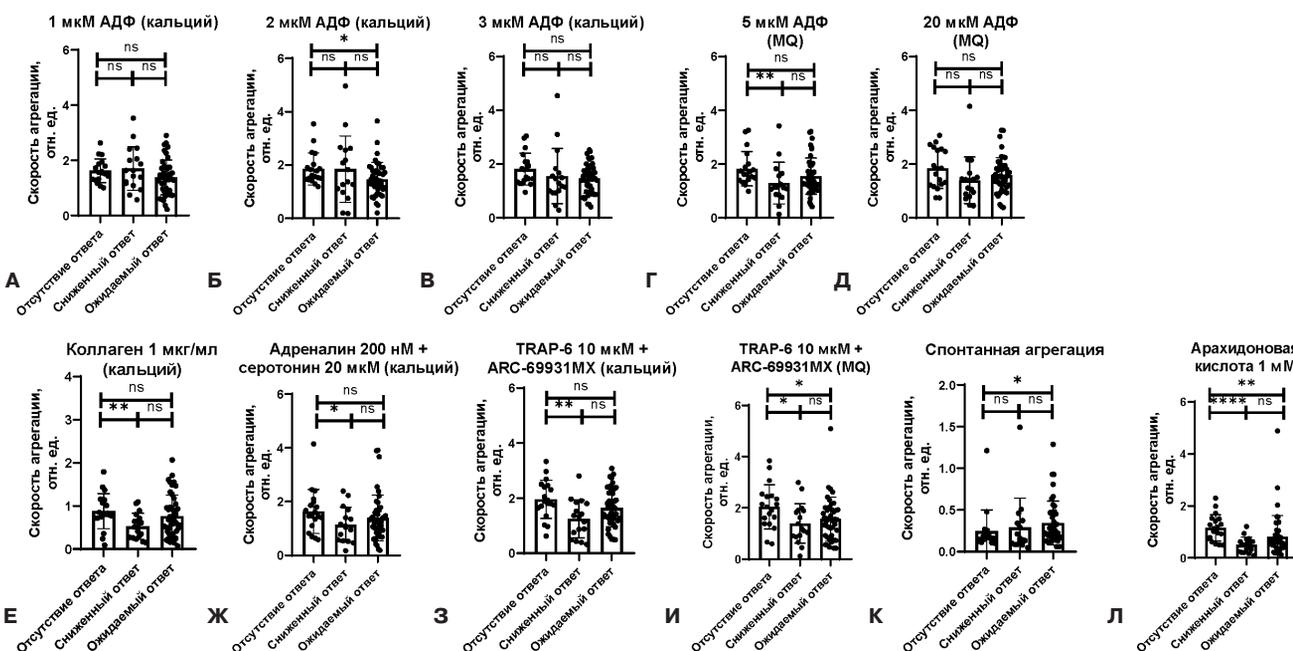


Рис. 6. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Скорость агрегации тромбоцитов.

Примечание: в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя время достижения максимума агрегации тромбоцитов (измеряется в секундах) выявил следующие различия:

**Б** — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрации 2 мкмоль/л в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Г** — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрации 5 мкмоль/л без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **Е** — при стимуляции тромбоцитов коллагеном в концентрации 1 мкг/л, в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **Ж** — при стимуляции тромбоцитов адреналином и серотонином в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **З** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **И** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы сниженного ответа на терапию АСК и группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **К** — при стимуляции тромбоцитов арахидоновой кислотой в группе ожидаемого ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы отсутствия ответа на терапию АСК. **Л** — при стимуляции тромбоцитов арахидоновой кислотой в группе отсутствия ответа на терапию АСК и сниженного ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, \* — p<0,05, \*\* — p<0,01, \*\*\*\* — p<0,001.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).

Таблица 10

Различия в исходах в зависимости от принимаемой формы АСК (n=84)

	Группа пациентов, получающих буферную форму АСК (n=42)	Группа пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (n=42)	p
НЯ, n (%)	10 (23,8)	19 (45,2)	0,039
Легкое НЯ, n (%)	7 (16,7)	12 (28,6)	
Средней тяжести НЯ, n (%)	2 (4,8)	6 (14,3)	
Тяжелое НЯ, n (%)	1 (2,4)	1 (2,4)	
НЯ, сохраняющиеся к моменту окончания исследования, n (%)	1 (2,4)	4 (9,5)	0,454
Действия, предпринятые для лечения НЯ:	<b>n=10</b>	<b>n=19</b>	0,715
Никаких действий не предпринималось, n (%)	6 (60,0)	14 (73,7)	
Назначение ЛП (сопутствующая терапия), n (%)	2 (20,0)	2 (10,5)	
Другое лечение, n (%)	2 (20,0)	3 (15,8)	
Действия по отношению к подозреваемому препарату:	<b>n=10</b>	<b>n=19</b>	
Изменения отсутствуют, n (%)	10 (100,0)	19 (100,0)	
Отмена, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Снижение дозы, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Увеличение дозы, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Приостановка терапии, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Действия неизвестны, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Количество и частота (%) и тип любых НР у пациентов, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Количество и доля (%) пациентов, прекративших прием (самостоятельно или по рекомендации врача) с информацией у скольких пациентов произошло НЯ/НР, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Серьезные НЯ, n (%)	3 (7,1)	7 (16,7)	0,178
Представляющие угрозу для жизни, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)	0,460
Требующие госпитализации, n (%)	3 (7,1)	7 (16,7)	0,178
Приводит к стойкой либо выраженной нетрудоспособности или инвалидности, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Приводит к врожденным аномалиям или порокам развития, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Считается значимым медицинским событием, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
НЯ, связанные с препаратом АСК:			0,507
Связь определенная, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Связь вероятная, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Связь возможная, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Связь сомнительная, n (%)	2 (4,8)	6 (14,3)	
Связь неопределенная, n (%)	8 (19,0)	13 (30,9)	
Исход НЯ:			0,546
Явление не разрешилось, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)	
Состояние ухудшается, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Явление разрешилось, пациент выздоровел, n (%)	9 (21,4)	14 (33,3)	
Явление улучшается, пациент выздоравливает, n (%)	1 (2,4)	4 (9,5)	
Явление разрешилось, пациент выздоровел с осложнениями, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Летальный исход, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Исход неизвестен, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Геморрагические события, n (%)	3 (7,1)	4 (9,5)	0,693
Классификация кровотечений BARC:			0,693
Тип 0, n (%)	39 (92,9)	38 (90,5)	
Тип 1, n (%)	3 (7,1)	4 (9,5)	
Тип 2 (малые), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Тип 3 (большие), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Тип 3а, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Тип 3б, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Тип 3с, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Тип 4 (связанные с КШ), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Тип 5 (фатальные), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Госпитализация по любому поводу, n (%)	3 (7,1)	7 (16,7)	0,178
Госпитализация по поводу тромботического события, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)	0,314
Комбинированная конечная точка (любое тромботическое (ишемическое) событие + госпитализация по любому поводу + летальность от всех причин), n (%)	3 (7,1)	7 (16,7)	0,590

**Сокращения:** АСК — ацетилсалициловая кислота, КШ — коронарное шунтирование, ЛП — лекарственные препараты, НР — нежелательная реакция, НЯ — нежелательное явление, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

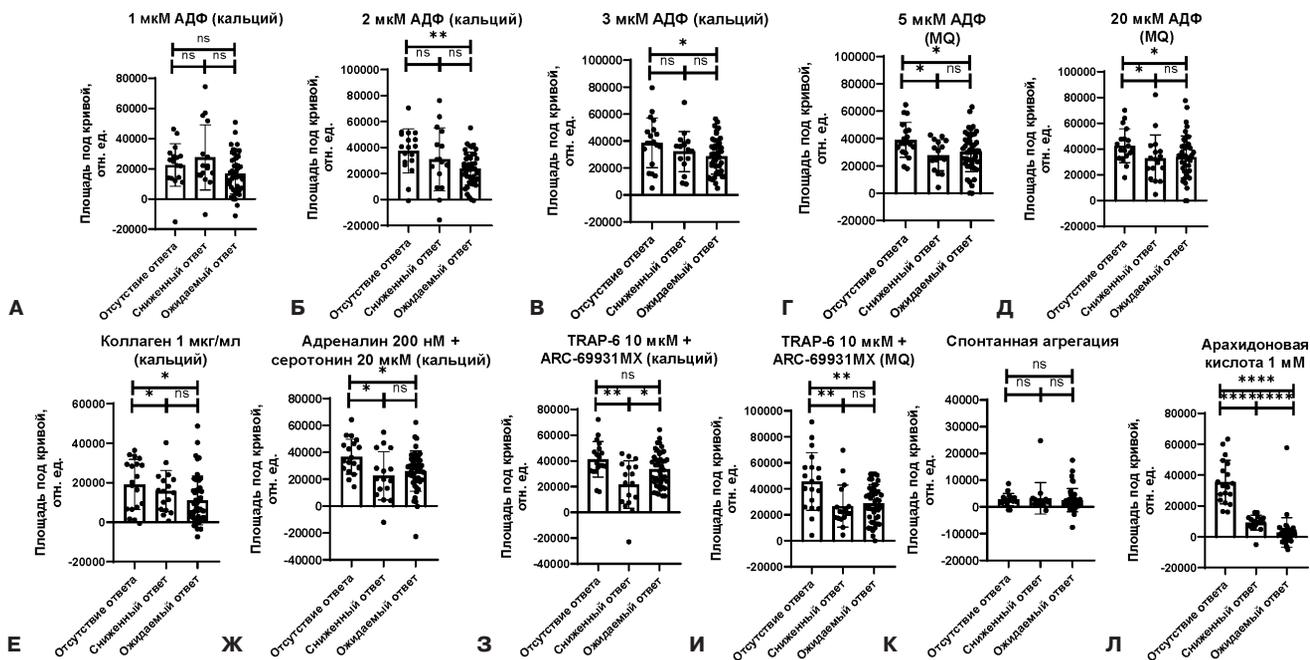


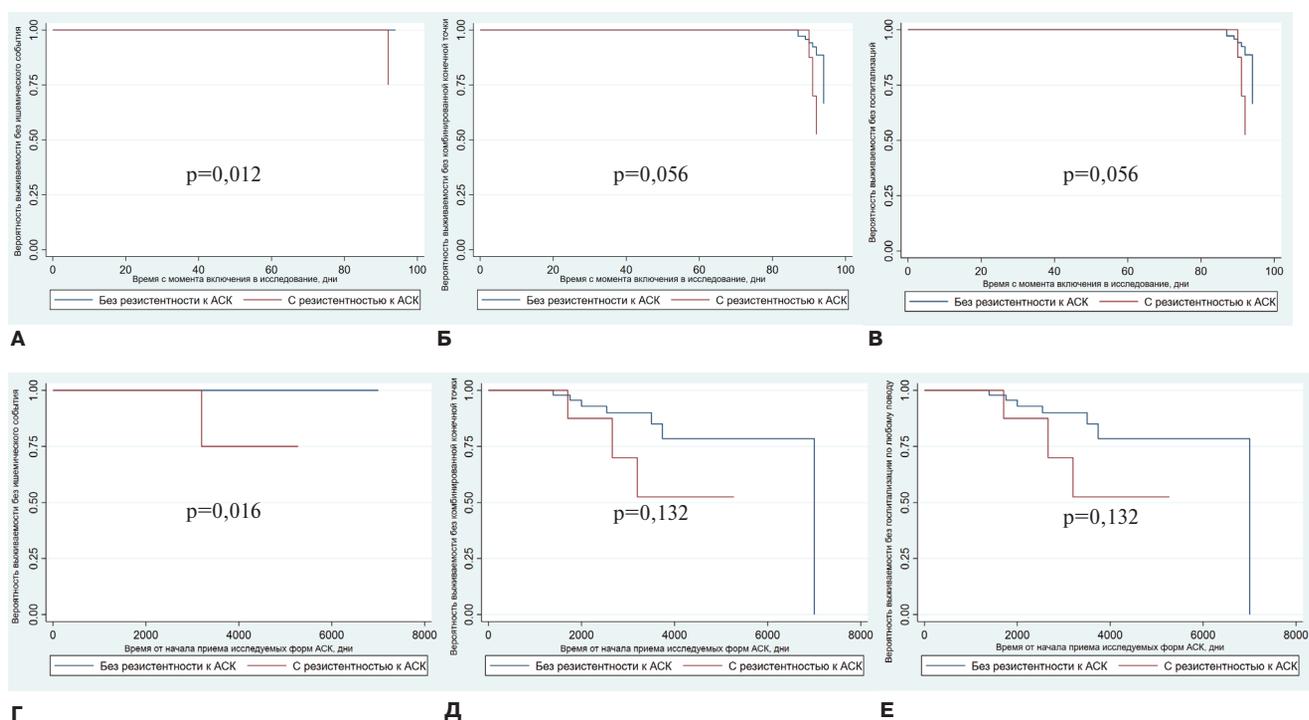
Рис. 7. СТА на агрегометре Solar AP 2110. Площадь под кривой.

**Примечание:** в плазме, обогащенной тромбоцитами, анализ показателя площадь под кривой (измеряется в относительных единицах) выявил следующие различия:

**Б, В** — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрациях 2, 3 мкмоль/л в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Г, Д** — при стимуляции тромбоцитов АДФ в концентрациях 5 мкмоль/л, 20 мкмоль/л без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК и относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **Е** — при стимуляции тромбоцитов коллагеном в концентрации 1 мкг/л, в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы сниженного ответа на терапию АСК и группы ожидаемого ответа на терапию АСК. **Ж** — при стимуляции тромбоцитов адреналином и серотонином в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК и относительно группы сниженного ответа на терапию АСК. **З** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 в присутствии ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы ожидаемого ответа на терапию АСК и в группе ожидаемого ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы со сниженным ответом на терапию АСК. **И** — при стимуляции тромбоцитов TRAP-6 без ионов кальция в группе отсутствия ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы с ожидаемым ответом на терапию АСК и со сниженным ответом на терапию АСК. **Л** — при стимуляции тромбоцитов арахидоновой кислотой в группе отсутствия ответа на терапию АСК и сниженного ответа на терапию АСК показатель значимо повышен относительно группы с ожидаемым ответом на терапию АСК.

БТП активировалась различными индукторами агрегации, время измерения составляло 600 с. В тех измерениях, где происходила рекальцификация БТП до измерения, указано (кальций). В образцах без рекальцификации указано (MQ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни: n.s. — не значимое отличие, \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Сокращения:** АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAP-6 — thrombin receptor activating peptide 6 (пептид 6, активирующий рецептор тромбина).



**Рис. 8.** Кривые Каплана-Мейера кумулятивной бессобытийной выживаемости для развития тромботического (ишемического) события. **(А)** для развития комбинированной конечной точки (тромботическое (ишемическое) событие + госпитализация по любому поводу + летальность по любому поводу), **(Б)** для госпитализации по любому поводу, **(В)** от момента включения в исследование до 90-го дня наблюдения; для развития тромботического (ишемического) события, **(Г)** для развития комбинированной конечной точки (тромботическое (ишемическое) событие + госпитализация по любому поводу + летальность по любому поводу), **(Д)** для госпитализации по любому поводу, **(Е)** от момента начала приема АСК в той форме, которая интересовала врачей-исследователей до 90-го дня наблюдения.

**Сокращение:** АСК — ацетилсалициловая кислота.

**Таблица 11**

**НЯ в зависимости от принимаемой формы АСК (n=84)**

	Группа пациентов, получающих буферную форму АСК (n=42)	Группа пациентов, получающих кишечнорастворимую форму АСК (n=42)
Аллергический ринит, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Геморрагический цистит, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Головокружение, n (%)	2 (4,8)	0 (0,0)
Декомпенсация сахарного диабета, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Декомпенсация хронической сердечной недостаточности, n (%)	2 (4,8)	3 (7,1)
Диспепсия, n (%)	2 (4,8)	2 (4,8)
Инфицированная рана в области правого локтевого сустава, n (%)	1 (2,4)	0 (0,0)
Ишемия нижней конечности, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Кровоточивость десен, n (%)	2 (4,8)	1 (2,4)
Медикаментозная гипотония, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Опухоль общего печеночного протока, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Острый эпидидимоорхит справа, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Повышение цифр артериального давления, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Ринит, n (%)	0 (0,0)	1 (2,4)
Спонтанные гематомы, n (%)	0 (0,0)	2 (4,8)
Хронический геморрой, обострение, n (%)	1 (2,4)	0 (0,0)
Шум в ушах, n (%)	0 (0,0)	2 (4,8)

**Сокращение:** АСК — ацетилсалициловая кислота.