



Совместное назначение Кардиомагнила с ЭдаРби/Эдарби Кло в сравнении с кишечнорастворимыми препаратами Ацетилсалициловой кислоты и блокаТорами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Результаты исследования КАРАТ

Агеев Ф. Т.¹, Смирнова М. Д.¹, Кафтанов А. Н.², Гаврилов Д. В.²

Цель. Сравнение клинических исходов у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которым назначена комбинация буферной формы ацетилсалициловой кислоты (БА) (Кардиомагнил®) + азилсартан/азилсартан+хлорталидон (Эдарби/Эдарби Кло®) либо кишечнорастворимые препараты ацетилсалициловой кислоты (КРА) + блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) без диуретиков или наиболее часто встречаемые комбинации с диуретиками в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. Использовалась информация, накопленная в платформе прогнозной интегральной аналитики, содержащая деперсонифицированные электронные медицинские карты 39935673 пациентов. Согласно критериям включения, в исследование были взяты медицинские данные из электронных медицинских карт 61696 пациентов. Включены данные 2120 пациентов с атеросклеротическими ССЗ, которые были разделены на 2 группы: БА (Кардиомагнил® 75 мг) + азилсартан или азилсартан + хлорталидон (основная группа) либо КРА и другие блокаторы РААС и диуретики: КРА 100 мг + РААС (блокаторы рецепторов к ангиотензину/ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) ± гидрохлоротиазид/индапамид (группа сравнения). Была выполнена псевдорандомизация, подобраны сопоставимые группы с учетом 11 параметров. Как первичная конечная точка (ПКТ) рассматривалась комбинированная конечная точка 4-МАСЕ (основные неблагоприятные ССЗ): инфаркт миокарда, ишемический инсульт, госпитализация по поводу ССЗ, смерть от любых причин.

Результаты. Сравнение групп по достижению ПКТ показало статистически значимо меньше число 4-МАСЕ у пациентов основной группы. Риск достижения ПКТ был на 28% ($p=0,006$) ниже в основной группе, также в основной группе было достоверно меньше инфарктов миокарда, ишемических инсультов, смертей от любых причин, а также рисков их достижения на 83%, 56% и 69%, соответственно, отмечалась тенденция к меньшему числу госпитализаций по поводу ССЗ в основной группе ($p=0,08$). В обеих группах отмечалось статистически значимое ($p<0,001$) и сопоставимое снижение уровня артериального давления. Степень снижения общего холестерина ($\Delta -0,26\pm 1,0$ ммоль/л по сравнению с $\Delta -0,13\pm 1,1$ ммоль/л, $p<0,001$) и повышения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности ($\Delta 0,13\pm 0,3$ ммоль/л по сравнению с $\Delta 0,02\pm 0,3$ ммоль/л, $p<0,001$) была значимо больше в основной группе. Отмечается разнонаправленная динамика уровня глюкозы ($p<0,001$). В основной группе он снижается ($\Delta -0,14\pm 2,2$ ммоль/л, $p<0,001$), тогда как в контрольной наоборот повышается ($\Delta 0,08\pm 2,2$ ммоль/л, $p=0,001$).

Заключение. Терапия БА в сочетании с азилсартаном медоксомилом/азилсартаном медоксомилом + хлорталидоном (Кардиомагнил® 75 мг + Эдарби/Эдарби Кло®) показала свою большую эффективность в плане предотвращения сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с терапией комбинацией КРА с другими блокаторами РААС и диуретиками в реальной клинической практике.

Ключевые слова: атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, основные неблагоприятные сердечно-сосудистые

события, ацетилсалициловая кислота, азилсартан, хлорталидон, реальная клиническая практика.

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

¹ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ²ООО "К-Скай", Петрозаводск, Россия.

Агеев Ф. Т. — профессор, д.м.н., г.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4369-1393, Смирнова М. Д.* — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-6515-3882, Кафтанов А. Н. — к.м.н., аналитик данных, ORCID: 0000-0001-6898-8009, Гаврилов Д. В. — руководитель медицинского направления, ORCID: 0000-0002-8745-857X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): naliya1@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, Аз — азилсартан медоксомил, АСК — ацетилсалициловая кислота, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, БА — буферная форма ацетилсалициловой кислоты, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КРА — кишечнорастворимые формы ацетилсалициловой кислоты, ПКТ — первичная конечная точка, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХЛТ — хлорталидон, ЭМК — электронные медицинские карты, МАСЕ — серьезные сердечно-сосудистые события (major adverse cardiovascular events).

Рукопись получена 23.04.2025

Рецензия получена 15.05.2025

Принята к публикации 26.05.2025



Для цитирования: Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., Кафтанов А. Н., Гаврилов Д. В. Совместное назначение Кардиомагнила с ЭдаРби/Эдарби Кло в сравнении с кишечнорастворимыми препаратами Ацетилсалициловой кислоты и блокаТорами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Результаты исследования КАРАТ. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(5):6373. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6373. EDN WWVEWL

Coadministration of Cardiomagnyl with Edarbi/Edarbi Clo in comparison with enteric-coated acetylsalicylic acid and renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with hypertension and atherosclerotic cardiovascular diseases in the Russian Federation. Results of the CARAT study

Ageev F. T.¹, Smirnova M. D.¹, Kaftanov A. N.², Gavrilov D. V.²

Aim. To compare clinical outcomes in patients with hypertension and atherosclerotic cardiovascular diseases (CVDs) prescribed a combination of buffered acetylsalicylic acid (BA) (Cardiomagnyl®) + Azilsartan/Azilsartan+chlorthalidone (Edarbi/Edarbi Clo®) or enteric-coated acetylsalicylic acid (ECA) + renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers without diuretics or the most common combinations with diuretics within a real-world practice.

Material and methods. Information accumulated in the predictive integrated analytics platform containing anonymized electronic medical records of 39935673 patients was used. According to the inclusion criteria, medical data from electronic medical records of 61696 patients were taken into the study. The data of 2120 patients with atherosclerotic CVDs were included and divided into 2 groups: BA (Cardiomagnyl® 75 mg) + Azilsartan or Azilsartan + chlorthalidone (main group) or ECA and other RAAS blockers and diuretics: ECA 100 mg + RAAS (angiotensin receptor blockers/angiotensin-converting enzyme inhibitors) ± hydrochlorothiazide/indapamide (comparison group). Propensity score matching was performed. Comparable groups were generated taking into account 11 parameters. The combined endpoint with 4-major adverse cardiovascular events (MACE) (myocardial infarction, ischemic stroke, hospitalization for CVD, all-cause death) was considered as the primary endpoint.

Results. Comparison of the groups by achieving primary endpoint showed a significantly lower number of 4-MACE in patients of the main group. The risk of PCT was 28% ($p=0,006$) lower in the main group. In the main group, there were significantly fewer myocardial infarctions, ischemic strokes, any-cause deaths, as well as the risks of its achievement by 83%, 56% and 69%, respectively. There was a tendency towards a lower number of hospitalizations for CVD in the main group ($p=0,08$). In both groups, there was a significant ($p<0,001$) and comparable blood pressure decrease. Decrease in total cholesterol ($\Delta -0,26\pm 1,0$ mmol/l compared to $\Delta -0,13\pm 1,1$ mmol/l, $p<0,001$) and increase in low-density lipoprotein cholesterol ($\Delta 0,13\pm 0,3$ mmol/l compared to $\Delta 0,02\pm 0,3$ mmol/l, $p<0,001$) was significantly greater in the main group. Multidirectional changes of glucose levels were noted ($p<0,001$). In the main group, it decreases

($\Delta -0,14\pm 2,2$ mmol/l, $p<0,001$), while in the control group, on the contrary, it increases ($\Delta 0,08\pm 2,2$ mmol/l, $p=0,001$).

Conclusion. Therapy for asthma in combination with azilsartan medoxomil/azilsartan medoxomil + chlorthalidone (Cardiomagnyl® 75 mg + Edarbi/Edarbi Clo®) has shown greater efficacy in preventing cardiovascular events compared to therapy with a combination of ECA with other RAAS blockers and diuretics in real-world practice.

Keywords: atherosclerotic cardiovascular diseases, hypertension, major adverse cardiovascular events, acetylsalicylic acid, azilsartan, chlorthalidone, real-world practice.

Relationships and Activities. The article was prepared with the support of AO Nizhpharm. The author's view may not coincide with the view of the company.

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²ООО К-Скй, Петрозаводск, Russia.

Ageev F. T. ORCID: 0000-0003-4369-1393, Smirnova M. D.* ORCID: 0000-0001-6515-3882, Kaftanov A. N. ORCID: 0000-0001-6898-8009, Gavrilov D. V. ORCID: 0000-0002-8745-857X.

*Corresponding author: naliya1@yandex.ru

Received: 23.04.2025 **Revision Received:** 15.05.2025 **Accepted:** 26.05.2025

For citation: Ageev F. T., Smirnova M. D., Kaftanov A. N., Gavrilov D. V. Coadministration of Cardiomagnyl with Edarbi/Edarbi Clo in comparison with enteric-coated acetylsalicylic acid and renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with hypertension and atherosclerotic cardiovascular diseases in the Russian Federation. Results of the CARAT study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(5):6373. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6373. EDN WWWEWL

Артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и тесно связаны между собой. Частота сочетания АГ и ИБС в общей популяции достигает 18-28% [1]. Существуют доказательства, что АГ диагностируется у большинства больных ИБС [2-5]. Эти пациенты априори относятся к лицам очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), следовательно, должны получать оптимальную терапию, в т.ч. антигипертензивной направленности. Каждые 10 мм рт.ст. снижения систолического артериального давления (АД), по данным метаанализа Ettehad D, et al., на 17% уменьшает риск развития ИБС [6]. Схема лечения таких пациентов, направленная на снижение риска ССО и повышение качества жизни, разработана и отражена в многочисленных Клинических Рекомендациях, как по диагностике и лечению АГ, так и ИБС [5, 7, 8]. Пациентам с сочетанием АГ и ИБС рекомендованы препараты с документально подтвержденными благоприятными эффектами,

к которым относятся блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) и бета-адреноблокаторы [7, 9] (рис. 1).

Также больные АГ в сочетании с атеросклеротическими ССЗ (АССЗ) (ИБС, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, атеросклеротические заболевания периферических артерий) в целях вторичной профилактики и при отсутствии противопоказаний должны получать препарат ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низких дозах (75-100 мг) [10, 11].

В настоящее время для практического использования доступно значительное количество препаратов из группы БРА и иАПФ, однако это разнообразие часто создает определенные трудности выбора для практикующего врача. Все эти препараты, несмотря на близость механизма действия, имеют свои плюсы и минусы, они не идентичны ни по своей гипотензивной эффективности, ни по плеiotропности эффекта,

Лечение АГ при ИБС

ЦЕЛЬ: у пациентов моложе 79 лет — САД 120–130 мм рт.ст. при переносимости, у пациентов в возрасте 80 лет и старше — при переносимости 130–139 мм рт.ст.
Каждый шаг терапии 2–4 нед. для достижения целевого АД за 3 мес.



Рис. 1. Лечение АГ при ИБС.

Примечание: целевое ЧСС <80 уд./мин. При непереносимости или противопоказаниях рассмотреть назначение недигидропиридиновых АК на любой стадии.
Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, САД — систолическое артериальное давление, Т/ТП — тиазидный/тиазидоподобный.

ни по доказательной базе. Однако выбор препарата в условиях реальной клинической практики часто основывается не на анализе этих особенностей, а на интуиции, опыте и привычке конкретного врача. Сравнительных же исследований внутри групп препаратов, которые смогли бы помочь в этом выборе, явно недостаточно, особенно, исследований, опирающихся на оценку твердых конечных точек.

Аналогичная ситуация сложилась и с выбором конкретного препарата АСК. Существует две основные формы препаратов АСК — желудочнорастворимая и кишечнорастворимая (КРА). Препараты желудочнорастворимой АСК, в свою очередь, могут быть в простой и в буферной форме, например, с гидроксидом магния в составе [12, 13]. На какой форме АСК остановиться, врач решает часто интуитивно, без какого-либо теоретического обоснования. Шагом к решению этой проблемы стало наблюдательное неинтервенционное ретроспективное исследование пациентов с АГ и АССЗ с использованием данных электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов.

Целью исследования стало сравнение клинических исходов у пациентов АГ и АССЗ, которым назначена комбинация буферной формы АСК (Кардиомагнил®) + азилсартан/азилсартан+хлорталидон (Эдарби/Эдарби Кло®) либо КРА + блокаторы РААС (без диуретиков или наиболее часто встречаемые комбинации с диуретиками) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Данный фрагмент является частью большого наблюдательного ретроспективного исследования "Оценка распространенности факторов риска, текущих схем лечения и клинических исходов у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями в реальных клинических условиях посредством ретроспективного анализа электронных медицинских карт учреждений здравоохранения России". В исследование включались пациенты 18 лет и старше с АГ (код по МКБ I10, I11, I12, I13) в сочетании с АССЗ¹, которым с 01.01.2012 по 27.04.2024 были назначены препараты АСК: буферная форма с магния гидроксидом (БА) или КРА в дозировке 100 мг, а также антигипертензивная терапия, включающая блокаторы РААС и диуретики в виде монотерапии или фиксированных комбинаций.

В исследование не включались пациенты с симптоматической АГ. В случае если больному изна-

¹ К атеросклеротическим заболеваниям (АССЗ) были отнесены:

- ишемический инсульт: I63.0, I63.2, I63.3, I63.5, I63.8, I63.9;
- транзиторная ишемическая атака: G45.0, G45.1, G45.2, G45.3, G45.4, G45.8, G45.9;
- эмболия и тромбоз артерий: I74;
- ишемическая болезнь сердца: I20–I25;
- перемежающаяся хромота: I73.9;
- стеноз брахиоцефальных артерий: I65.2;
- закупорка и стеноз церебральных артерий: I66.0, I66.1, I66.2, I66.3, I66.4, I66.8, I66.9;
- хроническая ишемия периферических артерий: I70.1, I70.2, I70.8;
- атеросклеротическое поражение аорты: I70.0.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

	Основная группа (БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ), n=1060	Группа сравнения (КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диуретики), n=1060	p
Возраст, лет	68,1±10,0	68,4±10,5	0,841
Мужчины, %	32,4	31	1
Курение, %	12	10,2	0,213
ИМТ, кг/м ²	30,1±5,6	29,9±5,2	0,013
Доля лиц с ожирением (ИМТ >30 кг/м ²), %	50,7	45,7	0,100
Сахарный диабет II типа, %	14,3	15,4	0,502
ДАД, мм рт.ст.	83,6±10,3	82,9±10	0,122
САД, мм рт.ст.	139,7±21,1	138,8±20,4	0,7
Общий холестерин, ммоль/л	5,1±1,0	5,2±1,1	0,738
ХС ЛНП, ммоль/л	3±0,7	3±0,7	0,409
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65,5±13,5	64,6±14,6	0,119
Глюкоза крови, ммоль/л	6,7±2,1	6,7±2,2	0,501
Продолжительность наблюдения, мес.	8,1±9,7	7,6±8,2	0,526

Сокращения: Аз — азилсартана медоксомил, БА — буферная форма ацетилсалициловой кислоты, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, КРА — кишечнорастворимые формы ацетилсалициловой кислоты, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХЛТ — хлорталидон.

чально назначался азилсартан, но в последующем в ЭМК пациента появился другой блокатор РААС (иАПФ и/или БРА), пациента также исключали из выборки.

Материалом исследования стала информация, накопленная на платформе прогнозной аналитики Webiomed к 01.04.2024, содержащая деперсонифицированные ЭМК 39935673 пациентов, проходивших обследование и лечение в 1712 медицинских организациях 38 субъектов Российской Федерации. Согласно критериям включения, в исследование были отобраны медицинские данные из ЭМК 61696 пациентов. Самая первая дата назначения АСК (у тех пациентов, которым она была назначена) не должна была быть раньше 01.01.2012, дата окончания сбора данных — 27.04.2024. Началом наблюдения считалась дата назначения исследуемого препарата для лечения АГ на фоне лечения препаратами АСК. Окончанием наблюдения считались дата перехода на другой блокатор РААС (иАПФ или БРА) или дата смерти, в зависимости от того, что произошло раньше, но не позднее даты формирования базы данных (27.04.2024). Далее пациенты были распределены на группы сравнения, в зависимости от приема определенных антигипертензивных препаратов и препаратов АСК: БА (Кардиомагнил® 75 мг) + азилсартан или азилсартан+хлорталидон (БА + Аз/Аз+ХЛТ, основная группа) либо КРА и другие блокаторы РААС (БРА/иАПФ) и диуретики (гидрохлоротиазид/индапамид) (КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диуретики, группа сравнения). Для устранения систематических различий при анализе количественных исходов в сравниваемых группах применялась

псевдорандомизация (propensity score matching). Подбор пар для сравнения проводился по 11 признакам: пол, возраст, статус курения, индекс массы тела (ИМТ), систолическое АД, диастолическое АД, уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, глюкозы крови, скорость клубочковой фильтрации, продолжительность наблюдения.

Как первичная конечная точка (ПКТ) рассматривалась комбинированная конечная точка 4-МАСЕ (major adverse cardiovascular events, основные неблагоприятные ССЗ): ИМ, ишемический инсульт, госпитализация по поводу ССЗ, смерть от любых причин.

Вторичные конечные точки:

- ИМ;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- нестабильная стенокардия;
- госпитализация по поводу ССЗ;
- госпитализация по поводу сердечной недостаточности;
- коронарная реваскуляризация;
- смерть от ССЗ;
- смерть от любых причин.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы не различались ни по одному из рассматриваемых параметров, за исключением ИМТ, который был несколько больше в основной группе (БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ).

Сравнение групп по достижению ПКТ к моменту завершения сбора данных показало статистически значимо меньше число 4-МАСЕ у пациентов

Таблица 2

4-MACE у пациентов основной группы и группы сравнения

Событие	БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ, n=1060	КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диуретики, n=1060	ОШ (95% ДИ)	P
4-MACE (ИМ, инсульт, госпитализация по поводу ССЗ, смерть от любых причин), % (n)	14,8 (156)	19,3 (205)	0,72 (0,59-0,91)	0,006
ИМ, % (n)	0,2 (2)	1,1 (12)	0,17 (0,02-0,74)	0,01
Ишемический инсульт, % (n)	1,1 (12)	2,5 (27)	0,44 (0,2-0,9)	0,02
Госпитализация по поводу ССЗ, % (n)	14,2 (151)	17,1 (181)	0,81 (0,63-1,03)	0,08
Смерть от любых причин, % (n)	0,7 (7)	2,1 (22)	0,31 (0,11-0,76)	0,008
Нестабильная стенокардия, % (n)	0,8 (9)	0,8 (8)	1,13 (0,38-3,37)	1
Госпитализация по поводу СН, % (n)	0,2 (2)	0,7 (7)	0,28 (0,03-1,5)	0,2
Коронарная реваскуляризация, % (n)	0,2 (2)	0,3 (3)	0,67 (0,06-5,83)	1
Смерть от ССЗ, % (n)	0,1 (1)	0,2 (2)	0,5 (0,01-9,61)	1

Сокращения: Аз — азилсартана медоксомил, БА — буферная форма ацетилсалициловой кислоты, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КРА — кишечнорастворимые формы ацетилсалициловой кислоты, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХЛТ — хлорталидон, MACE — серьезные сердечно-сосудистые события (major adverse cardiovascular events).

Таблица 3

Динамика показателей АД и липидного профиля в группах сравнения

	Группы	Начало наблюдения	Окончание наблюдения	P в динамике	Δ между началом и окончанием	P между группами
САД, мм рт.ст.	БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ	139,7±21,1	131,8±13,7	<0,001	-7,88±23,1	0,07
	КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диур.	138,8±20,4	130,0±11,9	<0,001	-8,81±21,5	
ДАД, мм рт.ст.	БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ	83,6±10,3	81,2±6,7	<0,001	-2,45±11,5	0,103
	КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диур.	82,9±10,0	80,3±5,8	<0,001	-2,59±10,5	
ОХС, ммоль/л	БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ	5,1±1,0	4,9±0,6	<0,001	-0,26±1,0	<0,001
	КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диур.	5,2±1,1	5,0±0,6	<0,001	-0,13±1,1	
ХС ЛНП, ммоль/л	БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ	3,0±0,7	2,9±0,4	<0,001	-0,07±0,7	0,267
	КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диур.	3,0±0,7	2,9±0,4	<0,001	-0,12±0,7	
ХС ЛВП, ммоль/л	БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ	1,4±0,3	1,5±0,2	<0,001	0,13±0,3	<0,001
	КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диур.	1,4±0,2	1,4±0,2	<0,001	0,02±0,3	
ТГ, ммоль/л	БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ	1,7±1,7	1,7±0,4	0,04	-0,05±0,7	<0,001
	КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диур.	1,7±0,7	1,6±0,89	<0,001	-0,12±1,0	

Сокращения: Аз — азилсартана медоксомил, БА — буферная форма ацетилсалициловой кислоты, ДАД — диастолическое артериальное давление, диур. — диуретики (гидрохлоротиазид/индапамид), КРА — кишечнорастворимые формы ацетилсалициловой кислоты, ОХС — общий холестерин, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ТГ — триглицериды, САД — систолическое артериальное давление, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХЛТ — хлорталидон.

основной группы, чем у пациентов группы сравнения (табл. 2). При этом риск достижения ПКТ был на 28% ($p=0,006$) ниже в основной группе по сравнению с группой сравнения. Анализ компонентов ПКТ показал, что в основной группе было достоверно меньше ИМ, ишемических инсультов, смертей от любых причин, а также рисков их достижения на 83%, 56% и 69%, соответственно (табл. 2). Отмечалась тенденция к меньшему числу госпитализаций по поводу ССЗ в основной группе ($p=0,08$).

В обеих группах отмечалась положительная, достоверная и сопоставимая динамика АД и уровня липидов крови (табл. 3). Однако степень снижения общего холестерина ($\Delta -0,26\pm 1,0$ ммоль/л по сравнению с $\Delta -0,13\pm 1,1$ ммоль/л, $p<0,001$) и повышения

уровня холестерина липопротеидов высокой плотности ($\Delta 0,13\pm 0,3$ ммоль/л по сравнению с $\Delta 0,02\pm 0,3$ ммоль/л, $p<0,001$) была статистически значимо больше в основной группе, чем в группе контроля. С другой стороны, степень снижения триглицеридов, хотя и статистически значимая в обеих группах, была несколько ниже в основной.

При анализе прочих биохимических показателей отмечалась разнонаправленная динамика мочевой кислоты: в основной группе ее уровень повышался, в группе сравнения снижался (табл. 4). Однако доля пациентов с гиперурикемией/подагрой была очень мала в обеих группах и оставалась такой же в конце наблюдения (разница между группами $p=0,787$ в начале и в конце исследования) — рисунок 2.

КАРДИО МАГНИЛ

Доказанная вторичная профилактика инфарктов и инсультов^а со сниженным влиянием на ЖКТ^б

Оригинальная комбинация желудочно-растворимой АСК и магния гидроксида¹

Актуальные рекомендации
Минздрава по стабильной ИБС²:

Предлагают назначать
АСК в дозе от 75 мг

Поддерживают
преимущественный
выбор **желудочно-
растворимой
формы АСК^с**



Для пациентов
с избыточной
массой тела^д

АСК - ацетилсалициловая кислота,
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт,
ИБС - ишемическая болезнь сердца.

а. У пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией, после операций и инвазивных вмешательств на сосудах, а также с инфарктом миокарда и ишемическим инсультом в анамнезе. **б.** При сравнении препаратов АСК в дозе до 100 мг и 100-325 мг по частоте геморрагических осложнений, как параметре влияния на ЖКТ по данным Serebruany V. et al. Am J Hematol. 2004; 75:40-47. **с.** У пациентов с индексом массы тела > 35 кг/м² согласно Барбараш О.Л. и др. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110. **д.** При индексе массы тела > 40 кг/м² согласно Gigante B. et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2024 Nov 6;10(7):614-645.

Адаптировано из материалов:

1. Перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов от 27.03.25: [Электронный ресурс] // ГРЛС. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (Дата обращения - 20.05.2025). 2. Барбараш О.Л. и др. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110

NIZHPHARM
GROUP

АО «Нижфарм», 603105, РФ,
г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7.
Дата выпуска: май 2025. POS-20270531-0906.



Инструкция
по применению
препарата
Кардиомагнил



Клинические
рекомендации
по стабильной ИБС

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Таблица 4

Динамика метаболических показателей в группах сравнения

	Группы	Начало наблюдения	Окончание наблюдения	P	Δ между началом и окончанием наблюдения	P между группами
Мочевая кислота, мкмоль/л	БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ	324,7±55,6	335,4±54,5	<0,001	10,69±54,5	<0,001
	КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диур.	326,9±55,4	322,3±54,7	0,013	-4,66±56,2	
Креатинин крови, мкмоль/л	БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ	95,5±29,8	95,8±20,2	0,002	0,28±30,6	0,483
	КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диур.	97,1±37,8	96,3±30,86	0,021	-0,88±32,0	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ	65,5±13,5	63,5±11,5	<0,001	-1,92±10,8	<0,001
	КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диур.	64,6±14,6	64,3±12,2	<0,001	-0,29±10,8	
Глюкоза крови, ммоль/л	БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ	6,7±2,1	6,8±1,7	<0,001	-0,14±2,2	<0,001
	КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диур.	6,7±2,1	6,8±1,56	0,001	0,08±2,2	
Калий крови, ммоль/л	БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ	4,0±0,5	3,9±0,5	<0,001	-0,18±0,7	<0,001
	КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диур.	4,1±0,5	4,2±0,5	<0,001	0,12±0,6	
Натрий крови, ммоль/л	БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ	141,0±2,1	141,6±1,7	<0,001	0,67±2,8	<0,001
	КРА 100 мг + блокаторы РААС ± диур.	141,0±0,76	140,9±0,7	0,92	-0,07±2,5	

Сокращения: Аз — азилсартана медоксомил, БА — буферная форма ацетилсалициловой кислоты, диур. — диуретики (гидрохлоротиазид/индапамид), КРА — кишечнорастворимые формы ацетилсалициловой кислоты, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХЛТ — хлорталидон.

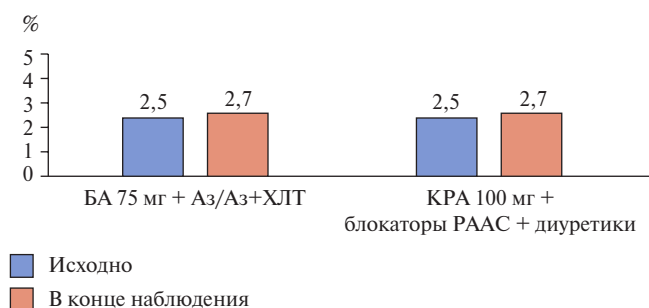


Рис. 2. Доля больных с гиперурикемией и подагрой в группах наблюдения.

Сокращения: Аз — азилсартана медоксомил, БА — буферная форма ацетилсалициловой кислоты, КРА — кишечнорастворимые формы ацетилсалициловой кислоты, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХЛТ — хлорталидон.

Также разноразвращенной была динамика калия: в основной группе он снижался с 4,0 ммоль/л до 3,9 ммоль/л ($p<0,001$), а в группе сравнения — повышался с 4,1 ммоль/л до 4,2 ммоль/л. Однако эти показатели не выходили за рамки референсных значений и были клинически не значимы. Также клинически незначимым было некоторое снижение скорости клубочковой фильтрации в обеих группах.

Отмечается разноразвращенная динамика уровня глюкозы ($p<0,001$ между группами). В основной группе он снизился ($\Delta -0,14\pm2,2$ ммоль/л, $p<0,001$), тогда как в контрольной наоборот повысился ($\Delta 0,08\pm2,2$ ммоль/л, $p=0,001$).

Обсуждение

Впервые в Российской Федерации было проведено сравнительное исследование частоты клинических исходов в группе на терапии Аз/Аз+ХЛТ и группе тера-

пии другими блокаторами РААС в сочетании с другими диуретиками или без них в комбинации с различными формами АСК у пациентов с АГ с сопутствующими АССЗ в условиях реальной клинической практики с использованием ЭМК пациентов. Несмотря на ограничения исследования, о которых будет сказано ниже, такой формат имеет ряд преимуществ. Исследование проведено на большой выборке и в условиях реальной клинической практики ("real-world studies"). Такие исследования дают представление о реальной эффективности терапии в популяции пациентов разного возраста, степени приверженности к терапии, отягощенных самыми разными сопутствующими заболеваниями. Таким образом достигается широкая репрезентативность полученных результатов. Используемая методика обеспечивает высокую скорость получения результатов по сравнению с использованием традиционных методов сбора, поскольку необходимые данные уже есть в базе. Анализ терапии проведен по различным переменным, подбор пар для сравнения проводился по 11 параметрам, что обеспечило сопоставимость групп исследования.

Исследование показало, что назначение азилсартана как в качестве монотерапии, так и в виде фиксированной комбинации с ХЛТ в сочетании с БА (АСК в сочетании с магния гидроксидом) 75 мг имеет преимущество в плане снижения количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти по сравнению с использованием других блокаторов РААС с или без гидрохлоротиазида/индапамида в сочетании с КРА в дозе 100 мг. Риск возникновения 4-МАСЕ в основной группе был ниже на 28%, за счет меньшей частоты ИМ, ишемических инсультов, а также смертей от любых причин.

	Российское кардиологическое общество	European Society of Cardiology (ESC)	Рекомендуемые дозы АСК
Стабильная ИБС	IA	IB	75-100 мг
ИМ в анамнезе	IA	IA	75-100 мг
ОКС без ↑ST	IA	IA	75-100 мг
ОКС с ↑ST	IA	IA	75-100 мг
ЧКВ плановое	IA	IA	75-100 мг
Ишемический инсульт/ТИА*	IA	IA	75-150 мг
Симптомное ЗПА**	IA	IA	75-160 мг

Рис. 3. Роль АСК во вторичной профилактике АССЗ (адаптировано из [4, 8, 25-28], Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. 2024 Национальные рекомендации по диагностике и лечению ЗАНК, 2019).

Примечание: * — рекомендации разработаны Всероссийским обществом неврологов, ** — рекомендации разработаны ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ЗПА — заболевания периферически артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС с ↑ST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОКС без ↑ST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

К сожалению, дизайн исследования не позволяет однозначно вычленить вклад каждого из исследуемых препаратов (азилсартан, ХЛТ, буферная форма АСК) в снижение риска 4-MACE, ИМ, инсультов и смерти от всех причин, что безусловно является ограничением этого исследования.

Специальных проспективных исследований воздействия комбинации азилсартана с ХЛТ в сравнении с другим блокатором РААС и диуретиком в отношении сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ не проводилось. Было показано сопоставимое влияние БРА и иАПФ на риск ССО у больных АГ при более благоприятном профиле безопасности БРА [14]. В объединённом анализе исследований ACCORD-BP и SPRINT стартовая терапия БРА в сравнении с иАПФ ассоциировалась с 44%-снижением относительного риска смерти от всех причин при сопоставимой частоте комбинированной конечной точки [15]. По данным метаанализа Whang JG, et al. (2021 г) [16], азилсартан занял первое место по степени снижения АД в ряду БРА, включавшем ирбесартан, олмесартан, телмисартан, валсартан, кандесартан и лозартан. Комбинация азилсартана с ХЛТ также показала как высокую гипотензивную эффективность, так и безопасность [17, 18]. Однако в представляемом исследовании в обеих группах был достигнут сопоставимый гипотензивный эффект. Возможно, большее протективное действие Аз/Аз+ХЛТ обусловлено плейотропным эффектом препаратов, напрямую не связанным с выраженностью антигипертензивного эффекта. Есть мнение, что сильный антигипертензивный эффект азилсартана обусловлен сочетанием эффекта основного класса блокаторов рецепторов ангиотензина и более сильного подавления симпатической нервной системы по сравнению с другими блокаторами РААС [19]. Также опубликованы данные, подтверждающие способность азилсартана нормализовать углеводный и жировой обмен и снижать резистентность к инсулину за счет частичного аго-

низма к рецепторам PPAR γ [20]. В представленном исследовании это подтверждается снижением уровня глюкозы в группе приема азилсартана. Также в этой группе отмечено более выраженное снижение уровня общего холестерина и повышение уровня холестерина на липопротеидов высокой плотности.

Данные, которые обеспечили низким дозам тиазидных и тиазидоподобных диуретиков место антигипертензивной терапии первой линии получены в первую очередь в рандомизированных клинических исследованиях с использованием именно ХЛТ [21-23]. Эти исследования доказали способность ХЛТ улучшать прогноз больных АГ, снижая риск ССО: смерти от ИБС + нефатального ИМ (ALLHAT [21], MRFIT [23]), общей смертности, развития хронической сердечной недостаточности (ALLHAT [21]), нефатального и фатального инсульта (SHER [22]). В субанализе исследования DCP терапия ХЛТ в сравнении с гидрохлоротиазидом приводила к 27%-снижению относительного риска неблагоприятных событий у пациентов с ИМ или инсультом в анамнезе [24].

Тем не менее более вероятным представляется, что наибольший вклад в различие в количестве конечных точек вносит выбор формы АСК. АСК остается антиагрегационным препаратом первого выбора для пациентов с АССЗ (рис. 3) [4, 8, 25-28].

Существуют данные о большей эффективности препаратов АСК в буферной форме по сравнению с КРА. Гидроксид магния создает микроокружение в желудке, ускоряется абсорбция и уменьшается время контакта препарата со слизистой оболочкой желудка [29]. Место всасывания разных форм АСК влияет на биодоступность препарата, а значит и на эффективность терапии [13, 30]. В результате замедленного и неполного всасывания АСК в кишечнике концентрация препарата в крови может оказаться недостаточной для получения нужного эффекта. В результате КРА могут оказаться не биоэквивалентными простой или буферной формам АСК, что влечет за

собой риск недостаточно эффективной сердечно-сосудистой профилактики. Биодоступность и максимальная концентрация в крови у желудочнорастворимой формы выше, чем у КРА [31–33]. В кислой среде желудка АСК слабо диссоциирует на ионы, оставаясь в нейтральном и, следовательно, более липофильном состоянии, что способствует ее быстрому прохождению через билипидный слой мембран клеток и всасыванию в кровоток. В более щелочной среде кишечника АСК диссоциирует на ионы, что мешает ее всасыванию вследствие увеличения гидрофильности. В кишечнике, кроме того, происходит частичный гидролиз АСК: она распадается до салициловой и уксусной кислот. После всасывания в системный кровоток салициловая кислота ингибирует ЦОГ-1 тромбоцитов обратимо, в отличие от АСК, что приводит к снижению антиагрегантного эффекта [13, 34].

Особенно значимо страдает эффективность АСК при использовании КРА у больных сахарным диабетом, при котором часто нарушено всасывание в тонкой кишке [33, 35, 36]. Так, по результатам недавно опубликованного исследования Кобалавы Ж.Д. и др. (2025г) [35], пациенты с ИБС и сахарным диабетом на 22% чаще отвечали на терапию БА (АСК + магния гидроксид) 75 мг по сравнению с КРА 100 мг. Соответственно, число неответчиков на терапию составило 7,1% пациентов в группе БА и 23,8% в группе КРА ($p=0,035$). Большую лабораторную эффективность БА показали и другие исследования [37, 38]. Ранее проведенное в Российской Федерации наблюдательное неинтервенционное ретроспективное исследование пациентов с АССЗ с использованием данных ЭМК пациентов показало и клиническое преимущество применения БА (АСК + магния гидроксид) перед КРА у пациентов с АССЗ [39]. Как сказано в экспертном заключении ESC: "Низкая биодоступность КРА и плохая абсорбция из среды с высоким pH тонкого кишечника может привести к неадекватному ингибированию тромбоцитов" [40]. То же положение содержится в актуальных клинических рекомендациях Минздрава России по стабильной ИБС: "Сниженная биодоступность кишечнорастворимых форм АСК и плохая абсорбция из среды с высоким pH тонкого кишечника может привести к неадекватному ингибированию тромбоцитов. Это актуально для пациентов с избыточной массой тела. Следует отдавать предпочтение простым формам АСК у пациентов с ИМТ $>35 \text{ кг/м}^2$ или весом $>120 \text{ кг}$ " [8]. Последние (2025г) рекомендации АСС/АНА по лечению острого коронарного синдрома также подтверждают, что "современные данные свидетельствуют в пользу использования низкой дозы АСК без кишечнорастворимого покрытия (75–100 мг) для ежедневной поддерживающей терапии" [41]. Кроме

того, по данным исследования Takada M, et al. (2014г) [29], риск появления гастрита, дуоденита, изъязвления слизистой желудочно-кишечного тракта и мелены был ниже в группе БА, чем в КРА как через 6, так и через 12 мес. Меньшее повреждающее действие БА может быть обусловлено как антацидным эффектом, когда небольшое количество нерастворимого антацида в составе препарата нейтрализует "добавленную" препаратом кислотность, так и ускорением всасывания АСК, в результате чего уменьшается время ее контакта со слизистой оболочкой желудка.

Таким образом, назначение БА признано предпочтительным для предотвращения ССО у больных с АССЗ.

Ограничения исследования. При проведении исследования источником данных являлись ЭМК, поэтому потенциальными ограничениями были:

1. Пропуски данных и некачественное заполнение экранных форм пользователями (ошибки ввода данных);
2. Часть данных в ЭМК представляют собой неструктурированные записи, и извлечение информации из неструктурированных данных ведет к повышению риска возникновения ошибок;
3. Отсутствие контроля за соблюдением пациентами рекомендаций по приему лекарственных препаратов;
4. Риск неполноты информации о пациентах, связанный с тем, что пациенты могут наблюдаться в нескольких амбулаторных медицинских организациях и поэтому иметь несколько ЭМК.

Однако исследователями были приняты меры, минимизирующие ущерб от этих ограничений:

1. Использование форматно-логического контроля для предотвращения поступления в базу данных платформы Webiomed некорректных значений;
2. Выполнение предобработки данных на начальном этапе проведения исследования.

Заключение

Терапия БА в сочетании с Аз/Аз+ХЛТ (Кардиомагнил® 75 мг + Эдарби/Эдарби Кло®) показала свою большую эффективность в плане предотвращения ССО по сравнению с терапией комбинацией КРА с другими блокаторами РААС и диуретиками в реальной клинической практике. Статистически значимо меньше было число 4-МАСЕ, ИМ, ишемических инсультов и число смертей от любых причин у пациентов, принимающих БА 75 мг + Аз/Аз+ХЛТ по сравнению с принимающими КРА 100 мг + блокаторы РААС + диуретики.

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

Литература/References

- Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. Combinations of coronary heart disease with other non-communicable diseases in the adult population: associations with age and risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(4):44-5. (In Russ.) Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. и др. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(4):44-5. doi:10.15829/1728-8800-2015-4-44-51.
- Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
- Pereverzeva KG, Lukyanov MM, Andreenko EYu, et al. Outpatient register of patients who have suffered a myocardial infarction (REGATA): prospective follow-up data and outcomes. *Kardiologiya*. 2022;62(2):12-9. (In Russ.) Переверзева К.Г., Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю. и др. Амбулаторный регистр пациентов, перенесших инфаркт миокарда (РЕГАТА): данные проспективного наблюдения и исходы. *Кардиология*. 2022;62(2):12-9. doi:10.18087/cardio.2022.2.n1712.
- Visseren FLG, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42:3227-37. doi:10.1093/eurheart/ehab484.
- Boytsov SA, Pogoseva NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова 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.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-67.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN GUEWLU.
- 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. EDN HHJJUT.
- Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, et al. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and metaanalysis of randomized trials. *BMJ*. 2017;356:j4. doi:10.1136/bmj.j4.
- Lip GY, Felmeden DC, Dwivedi G. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(12):CD003186. doi:10.1002/14651858.CD003186.pub3.
- Shantsila E, Koziet-Siofkowska M, Lip GY. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;7:CD003186. doi:10.1002/14651858.CD003186.pub4.
- Clerici B, Cattaneo M. Pharmacological Efficacy and Gastrointestinal Safety of Different Aspirin Formulations for Cardiovascular Prevention: A Narrative Review. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023;10:137.
- Sidorov AV. Antithrombotic effect of different acetylsalicylic acid drug formulations: is there a difference? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4734. (In Russ.) Сидоров А.В. Анти тромботический эффект препаратов ацетилсалициловой кислоты в разных лекарственных формах: есть ли разница? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4734. doi:10.15829/1560-4071-2021-4734.
- Chen R, Suchard MA, Krumholz HM, et al. Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. *Hypertension*. 2021;78(3):591-603. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667.
- King JB, Berchie RO, Derington CG, et al. New Users of Angiotensin II Receptor Blocker-Versus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Based Antihypertensive Medication Regimens and Cardiovascular Disease Events: A Secondary Analysis of ACCORD-BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(17):e030311. doi:10.1161/JAHA.123.030311.
- Wang JG, Zhang M, Feng YQ, et al. Is the newest angiotensin-receptor blocker azilsartan medoxomil more efficacious in lowering blood pressure than the older ones? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(5):901-14. doi:10.1111/jch.14227.
- Bakris GL, Sica D, White WB, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med*. 2012;125(12):1229. e1-1229.e10. doi:10.1016/j.amjmed.2012.05.023.
- Cushman WC, Bakris GL, White WB, et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. *Hypertension*. 2012;60:310-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188284.
- Kusuyama T, Ogata H, Takeshita H, et al. Effects of azilsartan compared to other angiotensin receptor blockers on left ventricular hypertrophy and the sympathetic nervous system in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2014;18(5):398-403. doi:10.1111/1744-9987.12168.
- White WB, Cuadra RH, Lloyd E, et al. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Hypertens*. 2016;34(4):788-97. doi:10.1097/HJH.0000000000000839.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97. doi:10.1001/jama.288.23.2981. Erratum in: *JAMA* 2003;289(2):178. Erratum in: *JAMA*. 2004;291(18):2196.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255-64.
- Ernst ME, Neaton JD, Grim RH, et al. For the MRFIT Research Group. Long-term effects of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor interventional trial. *Hypertension*. 2011;57:689-94. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181248.
- Ishani A, Hau C, Cushman WC, et al. Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide for Hypertension Treatment After Myocardial Infarction or Stroke: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(5):e2411081. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.11081.
- Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(5):6319. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(5):6319. doi:10.15829/1560-4071-2025-6319. EDN CXJUIB.
- Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6306. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6306. doi:10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN IVJCUK.
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177. Erratum in: *Eur Heart J*. 2025;46(16):1565. doi:10.1093/eurheartj/ehaf079.
- Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3538-700. doi:10.1093/eurheartj/ehae179.
- Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2014;52(3):181-91. doi:10.5414/CP201997.
- Clerici B, Cattaneo M. Pharmacological Efficacy and Gastrointestinal Safety of Different Aspirin Formulations for Cardiovascular Prevention: A Narrative Review. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2023;10:137.
- Dei Cas M, Rizzo J, Scavone M, et al. In-vitro and in-vivo metabolism of different aspirin formulations studied by a validated liquid chromatography tandem mass spectrometry method. *Sci Rep*. 2021;11(1):10370.
- Sagar K, Smyth MR. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography. *J Pharm Biomed Anal*. 1999;21(2):383-92.
- Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, et al. Enteric coating and aspirin nonresponsiveness in patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:603-12.
- Waller DG, Sampson AP. *Medical pharmacology therapeutics*. Fifth Edition 2018. Elsevier Limited.
- Kobalava ZhD, Pisaryuk AS, Filkova AA, et al. 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):5282. (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): одноцентровое наблюдательное сравнительное исследование. Российский кардиологический журнал. 2025;30(2):5282. doi:10.15829/1560-4071-2025-6282.
36. Buryachkovskaya LI, Lomakin NV, Rusanova AV, Vershinina MG. Acetylsalicylic acid resistance: Causes and effects. Russian Heart Journal. 2016;15(5):379-88. (In Russ.) Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Русанова А.В., Вершинина М.Г. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: причины и следствие. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(5):379-88. doi:10.18087/rhj.2016.5.2261.
 37. Haastrup PF, Grønlykke T, Jarbøl DE. Enteric Coating Can Lead to Reduced Antiplatelet Effect of Low-Dose Acetylsalicylic Acid. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2015;116:212-5.
 38. McCall M, Peace A, Tedesco AF, et al. Weight as an assay-independent predictor of poor response to enteric aspirin in cardiovascular patients. Platelets. 2020;31(4):530-5. doi:10.1080/09537104.2019.1667495.
 39. Kobalava ZhD, Tolkacheva VV, Kaftanov AN, Gavrilo DV. Effectiveness of buffered acetylsalicylic acid compared to other drugs in diseases patients in clinical practice: results of the CARDINAL observational retrospective study. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(12):5709. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Кафтанов А.Н., Гаврилов Д.В. Эффективность препарата буферной формы ацетилсалициловой кислоты по сравнению с другими препаратами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике: результаты наблюдательного ретроспективного исследования КАРДИНАЛ. Российский кардиологический журнал. 2023;28(12):5709. doi:10.15829/1560-4071-2023-5709. EDN GYMZDF.
 40. Rocca B, Fox KA, Ajjan RA, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. Eur Heart J. 2018;39:1672-86.
 41. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2025;151(13):e771-e862. doi:10.1161/CIR.0000000000001309. Erratum in: Circulation. 2025;151(13):e865. doi:10.1161/CIR.0000000000001328.