

Некрасов А. А.¹, Тимощенко Е. С.², Петелина И. С.², Карпущина Е. В.¹

¹ – ФГБОУ ВО «НижГМА» МЗ РФ, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² – ГБУЗ НО «ГКБ № 5», 603005, Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ АСК У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС И ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИЙ ПО ДАННЫМ ОДНОМОМЕНТНОГО ПОПЕРЕЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ключевые слова: препараты ацетилсалициловой кислоты, безопасность, комплаентность, желудочно-кишечные расстройства

Ссылка для цитирования: Некрасов А. А., Тимощенко Е. С., Петелина И. С., Карпущина Е. В. Безопасность и эффективность длительного применения различных форм АСК у больных со стабильной ИБС и высоким риском развития гастропатий по данным одномоментного поперечного исследования. *Кардиология* 2017;57(3):24–31

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить показатели эффективности, безопасности и приверженности к лечению при применении различных препаратов АСК (Аспирин-Кардио, Кардиомагнил, Тромбо-Асс) при стабильной ИБС. **Материалы и методы.** Проведено одномоментное открытое исследование, в ходе которого были сопоставлены три группы по 200 больных, имевших стабильную ИБС и повышенный риск желудочно-кишечных расстройств, которые длительно получали антиагрегантную монотерапию одним из препаратов АСК (1-я группа – Аспирин-Кардио, 2-я – Тромбо-Асс, 3-я – Кардиомагнил). Эффективность, безопасность и приверженность к лечению оценивали с помощью стандартных тестов и аналоговых шкал; для оценки симптомов диспепсии была дополнительно разработана специальная анкета. **Результаты.** На фоне Аспирин-Кардио были ниже средний балл выраженности желудочно-кишечных симптомов по результатам анкетирования (в 1,4–1,6 раза, $p=0,001$), нуждаемость в назначении ингибиторов протонной помпы ($p=0,002$) и в эндоскопии в период приема АСК ($p=0,001$), а также доля неприверженных к терапии лиц по тесту Мориски ($p=0,0001$). По данным ROC-анализа, средний балл по анкете желудочно-кишечных симптомов ≥ 3 предсказывал факт неприверженности или недостаточной приверженности к терапии с диагностической чувствительностью 58,9% и специфичностью 56,3% ($p=0,002$), что делает это значение пороговым в плане постановки вопроса о модификации лечения. **Выводы.** Аспирин-Кардио характеризуется большей безопасностью в плане влияния на желудочно-кишечную симптоматику, лучшими показателями приверженности к лечению на фоне длительной профилактической терапии. Предложенная анкета оценки желудочно-кишечных симптомов может быть использована для уточнения показаний к модификации тактики лечения пациента.

Nekrasov A. A.¹, Timoshchenko E. S.², Petelina I. S.², Karpukhina E. V.¹

¹ – Nizhny Novgorod State Medical Academy, pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod 603005

² – Municipal Clinical Hospital #5, Nesterova 34, Nizhny Novgorod 603005

SAFETY AND EFFICACY OF LONG-TERM TREATMENT WITH DIFFERENT ASA FORMS IN PATIENTS WITH STABLE IHD AND A HIGH RISK FOR DEVELOPMENT OF GASTROPATHY BY DATA FROM A CROSS-SECTIONALS STUDY

Keywords: acetylsalicylic acid preparations, safety, compliance, gastrointestinal disorders

For citation: Nekrasov A. A., Timoshchenko E. S., Petelina I. S., Karpukhina E. V. Safety and efficacy of long-term treatment with different ASA forms in patients with stable IHD and a high risk for development of gastropathy by data from a cross-sectionals study. *Kardiologiya*. 2017;57(3):24–31

SUMMARY

Aim. To study indexes of efficacy, safety and compliance for different ASA forms (Aspirin-Cardio, Cardiomagnyl, Thrombo ASS) used in stable IHD. **Materials and methods.** An open, cross-sectional study compared three groups of patients consisting of 200 patients each who had stable IHD and a high risk of gastrointestinal disorders and who received a long-term antiaggregant monotherapy with one of ASA drugs (group 1, Aspirin Cardio; group 2, Thrombo ASS; group 3, Cardiomagnyl). Efficacy, safety and compliance with the treatment were evaluated using standard tests and analogue scales; dyspepsia symptoms were evaluated using a special, additionally developed questionnaire. **Results.** The Aspirin-Cardio treatment reduced the mean score of GI symptom severity from the questionnaire (1.4–1.6 times, $p=0.001$), requirement for proton pump inhibitors ($p=0.002$) and endoscopy during the ASA treatment ($p=0.001$), and proportion of non-compliant patients according to the Morisky test ($p=0.0001$). The ROC analysis showed that

the mean score of GI symptom questionnaire >3 predicted non-compliance or insufficient compliance with a diagnostic sensitivity of 58.9% and specificity of 56.3% ($p=0.002$), which makes this value a threshold for considering a modification of the treatment. *Conclusion.* Aspirin-Cardio is characterized by better safety in respect of GI symptoms and better compliance with the treatment during long-term prophylactic therapy. The proposed questionnaire for evaluation of GI symptoms can be used for specifying indications and modifying the treatment tactics.

Атеротромбоз является одной из главных причин инвалидизации и преждевременной смертности, его развитие наиболее актуально у пациентов с уже имеющимся ССЗ [1–3]. В основе профилактики повторных коронарных событий лежит антитромбоцитарная терапия, направленная на предотвращение образования тромба в артериях.

Наиболее полно изучено и доказано положительное действие ацетилсалициловой кислоты (АСК), эффективность которой в снижении риска ишемических событий доказана в многочисленных рандомизированных клинических испытаниях и крупных мета-анализах [4].

В исследовании ISIS-2 впервые была убедительно продемонстрирована способность аспирина снижать риск повторного ИМ и СС смерти на 45 и 23% соответственно у пациентов, перенесших ОКС [5].

У стабильных пациентов с ИБС и стенокардией назначение АСК также приводит к значительному снижению риска осложнений ССЗ, что было продемонстрировано в таких исследованиях, как American Physicians Health Study и SAPAT (Swedish Angina Pectoris Trial) [6–8].

АСК является незаменимым компонентом двойной антиагрегантной терапии в сочетании с блокаторами P2Y₁₂ (клопидогрелом, прасугрелом, тикагрелором) у пациентов после ОКС вне зависимости от стратегии ведения пациентов [9–11].

Однако вторичная профилактика осуществляется длительно, в идеале – в течение десятков лет. И это одно из главных отличий реальной практики от клинических исследований, где срок наблюдения всегда существенно ограничен. В то же время длительный период приема лекарств диктует необходимость повышения безопасности их применения и не должен оказывать выраженного негативного влияния на качество жизни, так как это приведет к неизбежной отмене препарата.

Известно, что при использовании АСК развивается ряд побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Развитие их связано как с местнораздражающим действием АСК, так и с необратимым ингибированием фермента циклооксигеназы – ЦОГ-1 (РГН-синтетаза), участвующим в биосинтезе простагландинов и других эйкозаноидов, снижение уровня которых нарушает цитопротективные свойства слизистой оболочки ЖКТ, что характерно и для большей части других НПВП [12–14]. Основными проблемами являются диспепсические нарушения. К НПВП-ассоциированной диспеп-

сии относят все неприятные симптомы, возникающие со стороны верхних отделов ЖКТ, кроме изжоги и рефлюкса, и эрозивно-язвенные поражения: гастро-, дуодено- и энтеропатии, ассоциированные с приемом НПВП [15, 16]. Причем, несмотря на то, что эрозивные поражения ЖКТ выглядят более значимо, для того, чтобы отказаться от приема АСК и значительно увеличить свой риск осложнений ССЗ, пациенту вполне достаточно диспепсии. Она не угрожает жизни больных, но существенно влияет на ее качество и является основным субъективным критерием переносимости НПВП [17, 18]. Таким образом субъективно неприятные, но неопасные симптомы могут косвенно, через отказ от приема АСК, негативно влиять на прогноз жизни, особенно если учесть, что диспепсия – наиболее частое осложнение, связанное с приемом любых НПВП, которое возникает или усиливается у 20–30% больных, регулярно принимающих НПВП, в т.ч. АСК [16].

Согласно результатам крупного российского наблюдательного исследования наиболее частой (47,1%) причиной отказа пациентов, перенесших ОКС от терапии АСК были опасение или развитие проявлений гастропатии [19]. В Европе ситуация немногим лучше: по данным популяционного исследования Nova Scotia Health Service Survey, лишь 55% больных, перенесших ИМ, принимают АСК [20].

Представляется естественным, что мотивация к постоянному приему АСК будет еще ниже у стабильных больных, особенно без предшествующего ИМ. Изучение особенностей применения АСК в этой группе представляется актуальным.

Есть вопросы и в оценке риска возможных осложнений, прежде всего со стороны ЖКТ, у пациентов, длительно принимающих АСК. Безусловно, риск развития гастропатии выше у лиц с ФР НПВП-гастропатии, к которым традиционно относят наличие в анамнезе язвенной болезни, возраст старше 65 лет, сопутствующий прием кортикостероидов [21]. С другой стороны, ФР неравноценны: одни ассоциируются с умеренной, другие – с высокой (язвенный анамнез, наличие в анамнезе желудочно-кишечных (ЖК) кровотечений) вероятностью развития осложнений. Понятно, что именно последние будут иметь наибольшее значение при планировании стратегии применения АСК. Но в соответствии с современными клиническими рекомендациями ежедневный прием малых доз АСК сам по себе уже

предполагает высокий риск развития ЖК осложнений [16]. Риск осложнений может быть существенно снижен при использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП). Однако их следует использовать лишь при наличии четких показаний, поскольку они имеют собственные «класс-специфические» побочные эффекты [22]. Для дополнительной безопасности созданы разные формы АСК, имеющие защитную, растворимую в кишечнике оболочку, а также комбинации АСК с невсасывающимся антацидом – гидроксидом магния.

Выделение из когорты пациентов со стабильной стенокардией лиц с наибольшим риском развития побочных эффектов и изучение тактики применения АСК с определением наиболее благоприятной для этих больных лекарственной формы были главными задачами проведенного исследования.

Целью работы явилось изучение показателей эффективности, безопасности и приверженности к лечению при применении различных препаратов АСК (Аспирин-Кардио, Кардиомагнил, Тромбо-Асс) у больных со стабильной ИБС.

Материалы и методы

Дизайн работы предполагал проведение открытого сравнительного исследования, которое включало поперечную и проспективную фазы. В данной части работы представлены результаты одномоментного поперечного исследования, посвященного оценке эффективности, безопасности и приверженности к лечению больных стабильной ИБС в условиях длительного приема различных лекарственных форм АСК.

В исследовании участвовали 3 группы пациентов по 200 больных в каждой: в группе 1 все больные получали Аспирин-Кардио, в группе 2 – Тромбо-Асс и в группе 3 – Кардиомагнил в стандартных дозировках. Все больные находились на амбулаторном лечении и имели подтвержденный диагноз ИБС, стабильной стенокардии II–III ФК и/или перенесенный не менее чем 12 месяцев назад ИМ в анамнезе. Все они постоянно получали антиагрегантную монотерапию по стандартной схеме одним из перечисленных препаратов АСК. Все пациенты имели повышенный риск развития ЖК расстройств в силу выявления хотя бы 1 из следующих критериев: наличия в анамнезе язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки (ЯБ), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), хронического гастрита (ХГ), ЖК кровотечения любого генеза, диспепсических явлений при несистемном применении НПВС, ревматоидного артрита с приемом НПВС, глюкокортикостероидов или метотрексата; возраст старше 75 лет, курение, сопутствующий СД, повышение ИМТ. Критериями исключения из исследования были повышенная чувствительность к АСК; ИМ в анам-

незе менее чем за 12 месяцев до начала исследования; острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до начала исследования; онкологические и лимфопролиферативные заболевания, тяжелые декомпенсированные соматические болезни; беременность; лактация; наркотическая или алкогольная зависимость; участие в другом клиническом исследовании; нежелание или невозможность применения пациентами обоих полов методов контрацепции.

Оценка эффективности исследуемого препарата в ходе одномоментного поперечного исследования проводилась по показателям удовлетворенности общим состоянием здоровья и проводимым лечением, а также по критериям комплаентности и приверженности к терапии на фоне длительного профилактического приема АСК. Для определения комплаентности и удовлетворенности лечением была использована 10-балльная визуальная аналоговая шкала (ВАШ 1), при помощи которой пациенты указывали, насколько строго они соблюдают режим приема препарата (0 баллов – не руководствовался предписаниями лечащего врача; 10 баллов – полностью соблюдал все предписания и рекомендации лечащего врача). Аналогичным образом пациенту предлагалось оценить общее состояние своего здоровья (ВАШ 2). Для оценки приверженности пациентов к терапии был использован стандартный вариант теста Мориски.

Безопасность терапии оценивали по ЖК проявлениям, включая частоту ЖК осложнений и оценку выраженности ЖК симптомов. При этом для оценки симптомов диспепсии была разработана специальная анкета. Она была построена на основании описания пациентом тяжести ЖК симптомов по аналоговой шкале от 0 до 3 баллов (боль, дискомфорт в эпигастриальной области, вздутие живота, отрыжка, расстройство стула, изжога, тошнота, рвота, другие ЖК проявления). Анкета заполнялась следующим образом: 0 баллов – симптома нет; 1 балл – симптом слабый; 2 балла – симптом средней силы; 3 балла – симптом выражен. Рассчитывался средний суммарный балл как по отдельным симптомам, так и в целом по всем симптомам диспепсии. Дополнительными критериями безопасности терапии были шкалы риска кровотечений CRUSADE и HAS-BLED, которые оценивались у части пациентов (CRUSADE – у 291 больного – 84, 92 и 115 пациентов в группах 1, 2 и 3 наблюдения соответственно), HAS-BLED – у 332 больных (115, 104 и 113 человек в группах 1, 2 и 3 соответственно).

При сравнении выборок использовали статистический метод Крускала–Уоллиса для количественных показателей и критерий χ^2 для качественных параметров. Для определения порогового суммарного балла выраженности ЖК симптомов, связанного с риском неэффективности и неприверженности к терапии, использовали



Ксарелто®: уверенность, основанная на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике¹⁻³

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 28 миллионов пациентов^{4,5}
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире⁶

 **Ксарелто®**
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиагопидиридинами – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); – профилактика венозной тромбэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); – для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписаксан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). **Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью, лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; **Дополнительно для таблеток 10 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на

головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе). – При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбозов; – У пациентов, получающих известные лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – У пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. **Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может при-

водить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НПР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзима, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома. **Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 26.01.2017. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Camm J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking Rivaroxaban. Clin. Cardiol. 2015; 38(2): 63–8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Расчеты проводились на основе базы данных IMS Health Midas: объем продаж в 4 кв. 2016 г. 6. IMS MIDAS, Database: MonthlySales January 2017.

L.RU.MKT.06.2017.0295

ROC-анализ; при этом «точка отсечения» должна была характеризоваться приемлемой диагностической специфичностью, чувствительностью, площадью под кривой и статистической значимостью. При проведении корреляционного анализа использовали метод Спирмена. Для описания выборок применяли среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно представленным в таблице 1 данным пациенты, получавшие различные лекарственные формы АСК, были сопоставимы по возрасту, полу и антропометрическим данным, включая ИМТ. Между ними не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий по длительности предшествующей антитромбоцитарной терапии препаратами АСК, продолжительность которой в среднем составила 2,2–2,5 года, при значительных индивидуальных колебаниях (от 6 месяцев до 26 лет). Лица, получавшие разные препараты АСК, не имели существенных отличий по ФК стенокардии и недостаточности кровообращения (ФК стенокардии и ФК недостаточности кровообращения; $p > 0,05$), что подтверждает определенное сходство течения основных заболеваний –

стабильной формы ИБС и ХСН. На момент включения в исследование пациенты всех групп имели сопоставимые риски осложнений по индексу «крупных» кровотечений CRUSADE и по шкале HAS-BLED; оценка их средних групповых и индивидуальных значений говорила об умеренном риске кровотечений у большинства больных. Группы наблюдения не различались и по основным лабораторным данным, включая прогностически важные для определения риска осложнений уровни креатинина, гематокрита и содержания тромбоцитов (табл. 1). Сопоставимость групп наблюдения по тяжести стенокардии и ХСН, срокам профилактической терапии, общеклиническим показателям и исходному риску кровотечений была важной предпосылкой для последующего сравнения эффективности и безопасности различных препаратов АСК у лиц со стабильным течением ИБС.

При оценке данных медицинского анамнеза учитывались все сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения, имевшие место в течение жизни больного (а не только ограниченные сроками приема определенной лекарственной формы АСК). Согласно полученным результатам среди пациентов, принимавших Аспирин Кардио и Кардиомагнил, было больше лиц с артериальной гипертензией ($p = 0,006$) и острыми сердечно-сосуди-

Таблица 1. Клиническая характеристика 3 основных групп наблюдения

Признак	Группа 1 (Асп-Кардио) n=200	Группа 2 (ТромбоАсс) n=200	Группа 3 (КардиоМаг) n=200	P
Возраст, лет	63,5±9,75	64,1±8,77	62,7±9,61	0,33
Пол (абс,%)				0,92
• мужской	96 (48,0%)	94 (47,0%)	98 (49,0%)	
• женский	104 (52,0%)	106 (53,0%)	102 (51,0%)	
ИМТ, кг/м ²	27,8±3,56	27,9±3,08	28,0±3,33	0,64
ФК стенокардии	2,4±0,48	2,4±0,49	2,3±0,47	0,65
ФК недостаточности кровообращения	1,4±0,57	1,5±0,58	1,4±0,56	0,59
Прием АСК (лет)	2,3±1,93	2,5±2,86	2,2±1,84	0,50
CRUSADE (балл)	31,2±8,40	33,9±10,33	32,4±10,16	0,30
HAS-BLED (балл)	1,9±0,45	2,0±0,52	1,8±0,58	0,28
Мед. анамнез (абс,%)				
• Сердечно-сосудистые события в анамнезе	96 (48,0%)	78 (39,0%)	102 (51,0%)	0,043
• Инсульт	2 (1,0%)	6 (3,0%)	8 (4,0%)	0,16
• ИМ	92 (46,0%)	64 (32,0%)	85 (42,5%)	0,012
• АГ	190 (95,0%)	187 (93,5%)	199 (99,5%)	0,006
• СД 2 типа	22 (11,0%)	28 (14,0%)	23 (11,5%)	0,62
Болезни ЖКТ (абс,%)				
• ЯБ	23 (11,5%)	25 (12,5%)	27 (13,5%)	0,83
• ГЭРБ	8 (4,0%)	16 (8,0%)	12 (6,0%)	0,24
• Дуоденит	4 (2,0%)	27 (13,5%)	20 (10,0%)	0,001
• Гастрит	116 (58,0%)	127 (63,5%)	122 (61,0%)	0,52
Гематокрит, %	40,2±5,10	38,8±3,31	38,6±2,79	0,057
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	231,3±36,05	229,3±36,26	235,7±28,82	0,070
Креатинин, мкмоль/л	91,1±15,05	89,2±15,58	93,1±17,87	0,13
Болезни ЖКТ в период приема АСК (абс,%)	22 (11,0%)	57 (28,5%)	26 (13,0%)	0,001
Эндоскопия (абс,%)	44 (22,0%)	60 (30,0%)	74 (37,0%)	0,005
• во время пр. АСК	3 (1,5%)	20 (10,0%)	5 (2,5%)	0,001
Прием ИПП (абс,%)	89 (44,5%)	124 (62,0%)	100 (50,0%)	0,002

стыми событиями ($p=0,043$), особенно с ИМ, перенесенным почти половиной больных 1-й группы наблюдения ($p=0,010$). Последнее указывало на высокую частоту постинфарктного кардиосклероза и не исключало негативного влияния на результаты лечения АСК.

Распространенность заболеваний ЖКТ была сходной во всех группах (кроме дуоденита, который чаще выявлялся на фоне приема Тромбо-Асса и Кардиомагнила; $p=0,001$). При этом доля лиц с кровотечениями и операциями на органах ЖКТ в анамнезе была небольшой (всего 5 больных, все во 2-й группе наблюдения). Среди иной значимой соматической патологии следует отметить болезни почек с ХПН 0–1 [2 (1,0%), 15 (7,5%) и 8 (4,0%), $p=0,010$ в группах 1, 2 и 3 соответственно] и гепатит В без проявлений печеночной недостаточности (по 2 пациента (1,0%) в каждой группе наблюдения; $p=1,0$).

Можно сделать заключение, что группы лиц, получавших профилактическую терапию разными препаратами АСК, при всем сходстве общих клинических данных, тяжести основного заболевания и сроков лечения, различались по некоторым важным аспектам медицинского анамнеза. Из них наиболее значимым представляется увеличение доли больных с постинфарктным кардиосклерозом в 1-й и 3-й группах, что могло негативно повлиять на исходы. Тем не менее уже предварительные данные сравнительного анализа на поперечном этапе исследования выявили противоположные тенденции: на фоне Аспирин-Кардио реже возникали ЖК осложнения ($p=0,001$), были меньше потребность в эндоскопии ($p=0,001$) и потребность в ИПП ($p=0,002$). Перечисленные особенности косвенно подтверждали большую безопасность Аспирин-

Кардио в плане риска развития заболеваний ЖКТ. В первую очередь обращает на себя внимание достоверная разница по показателю суммарной выраженности симптомов, связанных с нарушением функции ЖКТ, в пользу больных, находившихся на длительной терапии препаратом Аспирин-Кардио (средний балл выраженности симптомов по результатам анкетирования в 1,4–1,6 раза меньше, чем в группах сравнения; $p=0,001$). В 1-й группе были закономерно меньшими как выраженность отдельных жалоб со стороны ЖКТ, так и доля больных, которые эти жалобы предъявляли: в таблице 2 приведены данные по показателям интенсивности и частоты таких жалоб, как абдоминальная боль, дискомфорт, вздутие, отрыжка и изжога. Прочие симптомы со стороны ЖКТ оказались более редкими и во всех случаях характеризовались небольшой интенсивностью: например, легкая тошнота периодически беспокоила 2 (1%) пациентов в 1-й группе и 10 (5%) – во 2-й группе наблюдения, эпизоды диареи отмечали 6 (3%) и 2 (1%) больных соответственно. Тот факт, что в ходе поперечного исследования минимальная выраженность ЖК симптомов, а также их наименьшая распространенность выявлялась в 1-й группе, подтверждает относительно большую безопасность препарата Аспирин-Кардио при назначении длительной профилактической терапии АСК.

Как следует из таблицы 2, больные, принимавшие Аспирин-Кардио, также имели значимо лучшие показатели приверженности к лечению по тесту Мориски и по шкале ВАШ для оценки удовлетворенности лечением ($p<0,05$ как для средних баллов, так и для долей пациентов с недостаточной приверженностью к тера-

Таблица 2. Показатели приверженности к терапии, выраженности ЖК симптомов и удовлетворенности лечением в 3 основных группах наблюдения

Признак	Группа 1 (Асп-Кардио) n=200	Группа 2 (ТромбоАсс) n=200	Группа 3 (КардиоМаг) n=200	P
Сумм балл ЖКТ	1,8±1,47	2,8±1,54	2,5±1,52	0,0001
Боль в животе, %	89 (44,5%)	144 (70,0%)	123 (61,5%)	0,0001
Боль в животе, балл	0,48±0,567	0,87±0,768	0,68±0,627	0,001
Чувство тяж, %	34 (17,0%)	72 (36%)	69 (34,5%)	0,001
Чувство тяж, балл	0,14±0,347	0,53±0,825	0,46±0,728	0,001
Вздутие, %	48 (24,0%)	73 (36,5%)	60 (30,0%)	0,024
Вздутие, балл	0,23±0,422	0,38±0,525	0,34±0,532	0,018
Изжога, %	87 (43,5%)	113 (56,5%)	126 (63,0%)	0,001
Изжога, балл	0,80±0,852	0,83±0,828	0,88±0,803	0,46
Отрыжка, %	15 (7,5%)	17 (8,5%)	28 (14,0%)	0,066
Отрыжка, балл	0,08±0,264	0,09±0,304	0,16±0,402	0,067
Тест Мориски, балл	3,5±0,87	3,1±1,29	3,2±1,26	0,002
% по рез. Мориски				
• 1–2 – неприверж.	27 (13,5%)	58 (29,0%)	55 (27,5%)	0,0001
• 3 – недост. прив.	17 (8,5%)	10 (5,0%)	5 (2,5%)	0,027
• 4 – приверж.	156 (78,0%)	132 (66,0%)	140 (70,0%)	0,026
ВАШ 1 (удовл. леч.)	70,3±10,29	67,6±10,58	69,7±11,13	0,014
ВАШ 2 (здоровье)	70,7±11,47	65,4±11,74	68,7±11,09	0,001

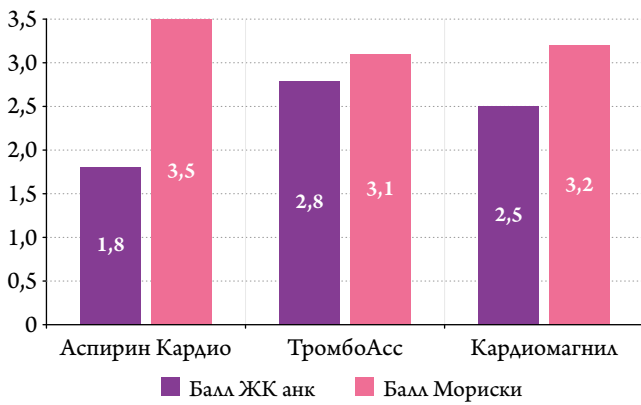


Рис. 1. Суммарные баллы выраженности желудочно-кишечных симптомов по результатам анкетирования и показатели теста Мориски в 1, 2 и 3-й группах наблюдения

пии). При этом доля лиц, неприверженных к терапии по тесту Мориски, среди них была в 2 раза ниже, чем в обеих группах сравнения. С учетом результатов анкетирования и теста Мориски представляются закономерными и достоверно более высокие показатели индекса ВАШ 2 для общей оценки состояния здоровья в группе Аспирин-Кардио ($p=0,001$).

При анализе результатов представлялась очевидной взаимосвязь выраженности ЖК симптомов, с одной стороны, и показателей приверженности и удовлетворенности терапией – с другой (рис. 1). В частности, по данным корреляционного анализа, средний балл выраженности жалоб со стороны ЖКТ был обратно взаимосвязан с баллом приверженности к терапии по Мориски ($R=-0,20$; $p<0,0001$), с индексом удовлетворенности лечением ВАШ 1 ($R=-0,33$; $p<0,00001$) и с показателем

общей оценки состояния здоровья по ВАШ 2 ($R=-0,44$; $p<0,000001$). Такая взаимосвязь создает предпосылки для более широкого использования анкеты по оценке симптомов ЖКТ в практике врача-кардиолога: высокий балл, по данным анкетирования, предполагает значительную вероятность низкой приверженности больного к терапии и его неудовлетворенность лечением. Соответственно, для повышения эффективности профилактической терапии АСК может быть целесообразной смена препарата либо дополнительное назначение ИПП. При этом, по данным ROC-анализа, средний балл по анкете ЖК симптомов ≥ 3 предсказывал факт неприверженности и/или недостаточной приверженности к терапии по тесту Мориски с диагностической чувствительностью 58,9%, специфичностью 56,3%, при площади под кривой 0,602 и $p=0,002$. Таким образом, суммарный балл анкетирования ≥ 3 можно считать пороговым для принятия врачом решения по модификации тактики лечения пациента.

Можно сделать заключение, что все препараты АСК характеризуются близкой эффективностью по данным медицинского анамнеза и по результатам оценки общего состояния здоровья пациента. В то же время препарат Аспирин-Кардио отличается большей безопасностью с точки зрения влияния на ЖК симптоматику и риск развития патологии ЖКТ. Кроме того, он характеризуется лучшими показателями приверженности к лечению и комплаентности на фоне длительной профилактической терапии. Предложенная анкета оценки выраженности симптомов со стороны ЖКТ может быть использована для уточнения показаний к переводу пациента на прием препарата Аспирин-Кардио. Суммарный балл анкетирования ≥ 3 можно считать пороговым для принятия врачом решения по модификации тактики лечения пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4 (1):4–9 [Shal'nova S. A., Deev A. D., Oganov R. G. Faktory', vliyayushhie na smertnost' ot serdechno-sosudisty'x zabolevanij v rossijskoj populyaczii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2005;4 (1):4–9].
2. Лепяхин В.К. Фармакология и лекарственная терапия. М.: Эксмо; 2009. 464 с [Lepaxin V.K. Farmakologiya i lekarstvennaya terapiya. M.: E'ksmo; 2009. 464 s].
3. Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник клинического фармаколога. Ростов-на-Дону: Феникс; 2011. 477 с [Kosarev V.V., Babanov S.A., Verbovoj A.F. Spravochnik klinicheskogo farmakologa. Rostov-na-Donu: Feniks; 2011. 477 s].
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324 (7329):71–86.
5. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 1988;2 (8607):349–60.
6. Говорин А.В., Филёв А.П. Ацетилсалициловая кислота в профилактике атеротромбоза. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8 (2):237–41 [Govorin A.V., Filyov A.P. Acetilsalicilovaya kislota v profilaktike aterotromboza. Racional' naya farmakoterapiya v kardiologii. 2012;8 (2):237–41].
7. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med. 1991;114 (10):835–9.
8. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet. 1992;340 (8833):1421–5.
9. Ежов М.В. Преимущества длительного применения клопидогрела у больных ишемической болезнью сердца. РМЖ. 2009;17 (18):1140–3 [Ezhov M.V. Preimushhestva dlitel'nogo primeneniya klopidoгрела u bol'ny'x ishemicheskoy bolezny'yu serdca. RMZh. 2009;17 (18):1140–3].

10. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37 (3):267–315. DOI:10.1093/eurheartj/ehv320.
11. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35 (37):2541–619. DOI:10.1093/eurheartj/ehu278.
12. Hawkey CJ, Langman MJS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut*. 2003;52 (4):600–8.
13. Яковенко Э.П., Иванов В.А., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Овчинникова Н.И., Алдиярова М.А. и др. Пептические язвы, патогенетические подходы к терапии. *Фарматека*. 2008; (13):62–8 [Yakovenko E. P., Ivanov V. A., Yakovenko A. V., Agafonova N. A., Ovchinnikova N. I., Aldiyarova M. A. i dr. Pepticheskie yazvy, patogeneticheskie podhody k terapii. *Farmateka*. 2008; (13):62–8].
14. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol*. 2012;18 (18):2147–60. DOI:10.3748/wjg.v18.i18.2147.
15. Feldman M, editor. *Sleisenger & Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease: in 2 vol. 6th ed.* Philadelphia: Saunders; 1998. 2046 p.
16. Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, Ivashkin VT, Chichasova NV, Alekseeva LI et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Modern Rheumatology Journal*. 2015; (1):4. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
17. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2011;27 (7):1359–66. DOI:10.1185/03007995.2011.581274.
18. Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data - a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49 Suppl 2: ii3–10. DOI:10.1093/rheumatology/keq058.
19. Багликов А.Н., Рафальский В.В. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: результаты исследования. *Кардиология*. 2012;52 (9):22–8 [Baglikov A. N., Rafal'skij V. V. Znachenie priverzhennosti paczientov k lecheniyu pri dlitel'nom prieme acetilsaliczilovoy kisloty u paczientov, perenesshix ostr'y'j koronarny'j sindrom: rezul'taty issledovaniya. *Kardiologiya*. 2012;52 (9):22–8].
20. Rojas-Fernandez CH, Kephart GC, Sketris IS, Kass K. Underuse of acetylsalicylic acid in individuals with myocardial infarction, ischemic heart disease or stroke: data from the 1995 population-based Nova Scotia Health Survey. *Can J Cardiol*. 1999;15 (3):291–6.
21. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д., Муротова С.А. Возможности снижения развития гастродуоденальных осложнений при длительном использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9 (4):41–4 [Bulaxova E. Yu., Korennova O. Yu., Kozy'reva V. A., Kurochkina S. D., Murotova S. A. Vozmozhnosti snizheniya razvitiya gastroduodenal'ny'x oslozhnenij pri dlitel'nom ispol'zovanii preparatov acetilsaliczilovoy kisloty. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2010;9 (4):41–4].
22. Каратеев А.Е. Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51 (3):332–40 [Karateev A. E. Shest' nozhej v spinu ingibitoram protonnoj pompy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51 (3):332–40].

Материал поступил в редакцию 19/05/2017