

Некрасов А. А.¹, Тимощенко Е. С.², Ерофеева С. Г.², Карпухина Е. В.¹

¹ – ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,

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

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ АСК У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИБС И ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИЙ ПО ДАННЫМ 6-МЕСЯЧНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ключевые слова: препараты ацетилсалициловой кислоты, безопасность, комплаентность, длительное применение

Ссылка для цитирования: Некрасов А. А., Тимощенко Е. С., Ерофеева С. Г., Карпухина Е. В.

Безопасность и эффективность применения различных форм АСК у больных стабильной ИБС и высоким риском развития гастропатий по данным 6-месячного проспективного исследования. Кардиология. 2019;59(3S):43–51

РЕЗЮМЕ

Цель работы. Изучить эффективность, безопасность и приверженность лечению при применении разных препаратов АСК (Аспирин Кардио, Кардиомагнил, Тромбо Асс) в ходе 6-месячного исследования. **Материалы и методы.** Проспективное 6-месячное открытое сравнительное исследование, в которое исходно были включены 600 больных с ИБС, стабильной стенокардией, находящихся на длительной терапии различными формами аспирина. В проспективную часть работы эти больные были включены, будучи подразделенными на 4 группы: первую составили 200 больных, переведенных на прием Аспирин-Кардио; вторую – 200 больных, находящихся на длительной терапии этим препаратом; третью – 100 лиц, продолжающих прием Тромбо Асс, и группу 4–100 больных, длительно принимавших Кардиомагнил. Эффективность, безопасность и приверженность к лечению оценивали посредством стандартных тестов и аналоговых шкал; для оценки симптомов диспепсии дополнительно разработали специальную анкету. Перевод на прием Аспирин Кардио (группа 1) осуществлялся по решению лечащего врача, при наличии в анамнезе желудочно-кишечных (ЖК) осложнений или значимых диспепсических проявлений. **Результаты.** Все группы показали сходную эффективность в профилактике сердечно-сосудистых событий. Не зарегистрировано «больших» или «небольших клинически значимых» кровотечений по стандартам ISTH. Доли лиц с «малыми» кровотечениями были близки во всех группах при тенденции к их уменьшению на фоне Аспирин Кардио. Отмечена положительная динамика выраженности желудочно-кишечных симптомов по результатам анкетирования после перевода на препарат Аспирин Кардио; достоверное улучшение приверженности по индексу удовлетворенности лечением в группах 1 и 2; снижение доли лиц, не приверженных к терапии АСК, в 1,7 раза. По данным ROC-анализа, средний балл по анкете ЖК симптомов ≥ 3 предсказывал улучшение приверженности к терапии в случае перевода на Аспирин Кардио с диагностической чувствительностью 72,3% и специфичностью 51,1% ($p=0,012$), а также смягчение симптоматики со стороны ЖКТ (чувствительность 74,5%, специфичность 63,8%, $p=0,001$). **Выводы.** Аспирин Кардио характеризуется хорошей переносимостью и меньшим, по сравнению с другими лекарственными формами аспирина, влиянием на желудочно-кишечную симптоматику, что обеспечивает высокую приверженность к лечению на фоне длительной профилактической терапии. Проведенное исследование подтвердило целесообразность использования предложенной анкеты по оценке ЖК симптомов для уточнения прогноза и модификации терапии.

Nekrasov A. A.¹, Timoshchenko E. S.², Erofeeva S. G.², Karpukhina E. V.¹

¹ – Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950,

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

PREDICTORS FOR DEVELOPMENT OF MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN ELDERLY PATIENTS WITH SEVERE AND EXTREMELY SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH EARLY STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Keywords: acetylsalicylic acid preparations, safety, compliance, chronic therapy

For citation: Nekrasov A. A.¹, Timoshchenko E. S.², Erofeeva S. G.², Karpukhina E. V.

Predictors for development of major cardiovascular events in elderly patients with severe and extremely severe chronic obstructive pulmonary disease in combination with early stages of chronic kidney disease. Kardiologiya. 2019;59(3S):43–51

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate efficacy, safety and treatment compliance for different ASA forms (Aspirin Cardio, Cardiomagnyl and Trombo Ass) in a 6-month study. **Materials and methods.** A prospective 6-month open, comparative study originally included

600 patients with IHD and stable angina who received chronic therapy with different forms of aspirin. In the prospective part of the study, these patients were subdivided into four groups: group 1 consisted of 200 patients switched to Aspirin Cardio; group 2 – 200 patients receiving chronic therapy with this drug; group 3 – 100 patients continuing on the Trombo Ass treatment; and group 4 – 100 patients who had been treated with Cardiomagnyl for a long time. Efficacy, safety and compliance to the treatment were evaluated using standard tests and analogue scales; symptoms of dyspepsia were evaluated with a study-specific questionnaire. Switching to Aspirin Cardio (group 1) was on discretion of the physician in charge based on the history of gastrointestinal (GI) complications or significant manifestations of dyspepsia. *Results.* The efficacy in prevention of cardiovascular events was similar in all groups. No “major” or “minor, clinically significant” bleeding (ISTH) were observed. Proportions of patients with “minor” bleeding were similar in all groups with a tendency towards their decrease under the Aspirin Cardio treatment. After switching to Aspirin Cardio, positive changes in severity of GI symptoms by *results* of the questionnaire: a significant improvement of compliance by the treatment satisfaction index in group 1 and 2; and a 1.7 time decrease in the proportion of ASA-noncompliant patients were observed. According to the results of ROC analysis an average GI symptom score ≥ 3 predicted an improvement of compliance in case of switching to Aspirin Cardio with a diagnostic sensitivity of 72.3% and specificity of 51.1% ($p=0.012$) as well as alleviation of GI symptoms (sensitivity, 74.5%; specificity, 63.8%, $p=0.001$). *Conclusions.* Different dosage forms of ASA are characterized with similar efficacy in prevention of cardiovascular events and effects on the risk of bleeding. Aspirin Cardio showed a better tolerability due to a less effect on GI symptoms. It provided a better compliance to chronic treatment. This study confirmed advisability of using the proposed questionnaire to evaluate GI symptoms for specification of prediction and modification of therapy.

Information about the corresponding author:

Nekrasov A.A., e-mail: anekrassov@mail.ru

Пациенты с ССЗ подвержены высокому риску атеротромбоза, что является одной из главных причин смерти [1–3] и определяет потребность в антитромбоцитарной терапии. Доказано положительное действие ацетилсалициловой кислоты (АСК) на риск сердечно-сосудистых событий [4–6], в том числе при стабильной стенокардии [7–9]. Монотерапия другими антитромбоцитарными агентами не показала значительно большей эффективности [4], а в случае двойной антитромбоцитарной терапии их назначают в дополнение к АСК [10, 11].

Длительный прием лекарств не должен снижать качество жизни, иначе это приведет к их неизбежной отмене. При приеме АСК могут развиваться побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) из-за местного раздражающего действия и ингибирования циклооксигеназы-1, что нарушает цитопротективные свойства слизистой [12–14]. Даже у больных с исходно низким риском желудочно-кишечных кровотечений их вероятность на фоне длительного приема АСК оказалась хоть и небольшой, но все же достоверно более высокой, чем в группе плацебо [15]. Как и при приеме других НПВП, при использовании АСК может развиваться НПВП-ассоциированная диспепсия, к которой относят все симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, в том числе изжогу и рефлюкс, существует и опасность эрозивно-язвенных поражений [16, 17]. Для того чтобы отказаться от приема АСК и, как следствие, увеличить свой риск осложнений ССЗ, пациенту достаточно диспепсии [18, 19]. В итоге изначально неопасные симптомы могут косвенно, путем отказа от приема АСК, негативно повлиять на прогноз жизни. Вероятность гастропатии увеличивается при наличии ФР (язвенная болезнь в анамнезе,

возраст старше 65 лет, прием кортикостероидов) и снижается при назначении лекарственных форм аспирина с защитной оболочкой [20] или ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые, однако, имеют собственные побочные эффекты [21].

В силу перечисленных причин низкая приверженность к длительному приему АСК представляет собой распространенное явление [22, 23].

С учетом этого были созданы разные формы АСК, имеющие защитную, растворимую в кишечнике оболочку, а также комбинации АСК с невсасывающимся антацидом гидроксидом магния. Исследование возможностей их применения у лиц с высоким риском нарушений со стороны ЖКТ является важной социально-медицинской проблемой.

Цель работы: изучить эффективность, безопасность и приверженность лечению при применении разных препаратов АСК (Аспирин Кардио, Кардиомагнил, Тромбо Асс) в ходе 6-месячного продольного исследования.

Материалы и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НО «ГКБ № 5», Нижнего Новгорода (протокол № 6 от 28.04.2015). Все включенные в исследование пациенты дали информированное согласие на участие в его проведении.

Дизайн работы предполагал проведение открытого сравнительного проспективного исследования (рис. 1). На начальном этапе в него были включены и сопоставлены три страты пациентов по 200 больных: в страте А все получали Аспирин Кардио, в страте В – Тромбо Асс и в страте С – Кардиомагнил в стандартных дозировках. В ходе второго этапа работы (проспективная фаза) все

пациенты наблюдались в течение полугода, будучи за это время четырежды обследованы в динамике (исходно, через 1, 3 и 6 месяцев после включения в исследование). При этом в начале проспективной фазы 200 больных (по 100 человек из числа ранее получавших Кардиомагнил и Тромбо Асс) были переведены на прием препарата Аспирин Кардио с последующей оценкой динамики изучаемых показателей. Параллельно наблюдались лица, продолжающие лечение препаратами Аспирин Кардио, Тромбо Асс и Кардиомагнил. Соответственно, в проспективном исследовании участвовали 4 новые группы больных. Группу 1 составили 200 больных, переведенных на прием Аспирин-Кардио; в группу 2 вошло 200 больных, находящихся на длительной терапии этим препаратом; в группу 3–100 лиц, продолжающих прием Тромбо Асс, и в группу 4–100 больных, длительно принимавших Кардиомагнил.

В исследование включались пациенты, находящиеся на амбулаторном лечении, имевшие диагноз ИБС, стабильной стенокардии II–III ФК и/или перенесшие не менее 12 месяцев назад ИМ, получавшие антиагрегантную монотерапию одним из препаратов АСК. У всех имелся хотя бы один критерий высокого риска желудочно-кишечных расстройств (анамнез язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, хронического гастрита, желудочно-кишечного кровотечения, диспепсических явлений при несистемном приеме НПВС, ревматоидного артрита с приемом НПВС, глюкокортикостероидов или метотрексата; возраст старше 75 лет; курение; СД; повышение ИМТ). Критериями исключения были повышенная чувствительность к АСК; ИМ менее чем за 12 месяцев или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до исследования; лимфопролиферативные, онкологические и тяжелые декомпенсированные соматические болезни; беременность; лактация; наркотическая и алкогольная зависимость; участие в другом исследовании; отказ применять методы контрацепции.

Пациенты страт А, В и С были сопоставимы по основным характеристикам (табл. 1), хотя несколько различались по долям лиц с АГ и ИМ в анамнезе. Распространенность заболеваний ЖКТ была сходной, кроме дуоденита. Число лиц с кровотечениями и операциями на органах ЖКТ в анамнезе было небольшим (5 больных, все – в страте В). Тем не менее во время приема Аспирин Кардио реже возникали желудочно-кишечные (ЖК) осложнения, была меньше потребность в ИПП. Перечисленные исходные характеристики косвенно подтверждали лучшую переносимость Аспирин Кардио в плане заболеваний ЖКТ, что, однако, предполагалось уточнить в проспективной части исследования.

Рис. 1. Дизайн проспективной фазы исследования



Оценка эффективности препарата проводилась по частоте любых острых сердечно-сосудистых событий (включая ИМ и сердечно-сосудистую смерть). Учитывались показатели приверженности к терапии при длительном приеме АСК. Для определения приверженности и удовлетворенности лечением была использована 10-балльная визуальная аналоговая шкала (ВАШ 1), на которой пациенты указывали, насколько строго они соблюдают режим приема препарата (0 баллов – не руководствовались предписаниями лечащего врача; 10 баллов – полностью соблюдал все рекомендации лечащего врача). Аналогично, всем предлагали оценить общее состояние здоровья (ВАШ 2). Кроме того, для оценки приверженности пациентов к терапии использовали стандартный тест Мориски–Грин. Шкала Мориски–Грин состоит из четырех пунктов, касающихся отношения пациента к приему препарата. Она заполняется самим пациентом; каждый пункт оценивается по принципу «Да-Нет», при этом ответ «Да» оценивается в 0 баллов, а ответ «Нет» – в 1 балл. Приверженными к лечению считаются больные, набравшие 4 балла, недостаточно приверженными – набравшие 3 балла, не приверженными – набравшие 2 балла и менее [24]. Безопасность терапии оценивали по частоте нежелательных явлений, прежде всего по наличию кровотечений и по ЖК проявлениям, включая их частоту и оценку выраженности ЖК симптомов исходно и в динамике. Для оценки симптомов диспепсии была использована разработанная авторами анкета, построенная на основании описания пациентом тяжести ЖК симптомов по аналоговой шкале от 0 до 3 баллов (боль, дискомфорт в эпигастральной области, вздутие живота, отрыжка, расстройство стула, изжога, тошнота, рвота, другие ЖК проявления). Анкета заполнялась исходно и через 1, 3, 6 месяцев по следующему принципу: 0 баллов – симптома нет; 1 балл – симптом слабый; 2 балла – симптом средней силы; 3 балла – симптом выражен.

Рассчитывался суммарный балл по симптомам диспепсии. Нарастание симптоматики по данным анкеты в динамике рассматривалось, наряду с другими ЖК осложнениями, как одна из конечных точек для оценки безопасности терапии препаратами АСК.

При этом проведенный на начальном этапе работы ROC-анализ показал, что суммарный балл анкеты ≥ 3 достоверно предсказывает факт неприверженности и/или недостаточной приверженности с диагностической чувствительностью 58,9%, специфичностью 56,3% при площади под кривой 0,602 и $p=0,002$. Соответственно, суммарный балл ≥ 3 можно было считать пороговым для постановки врачом вопроса о целесообразности модификации тактики лечения пациента.

При переходе к проспективной фазе исследования решение о смене препарата АСК принималось лечащими врачами в интересах больного, исходя из его жалоб, анамнеза и с его согласия. Чаще всего перевод на прием Аспирина Кардио осуществляли при наличии в анамнезе ЖК осложнений, при появлении новых ЖК симпто-

мов в период приема АСК или при наличии выраженных диспепсических проявлений на момент обследования (по данным анкеты, суммарный балл ≥ 3). Таким образом, в группу 1 («перевод на Аспирин Кардио») заведомо попадали лица с наиболее высоким риском ЖК осложнений и/или с наибольшей выраженностью симптомов диспепсии. Набор больных во все группы наблюдения был длительным и продолжался до достижения запланированного при разработке дизайна исследования числа пациентов.

Для оценки количественных показателей использовали статистический метод Крускала-Уоллиса, позволяющий сравнивать несколько выборок и критерий χ^2 для качественных параметров. При оценке динамики показателя внутри выборки применялась ANOVA Фридмана (для множественных измерений). Применяли критерий Мак Немара для сравнения частот бинарного признака в динамике. Для определения порогового суммарного балла выраженности ЖК симптомов, связанного с риском неэффективности терапии, использовали ROC-анализ;

Таблица 1. Клинические, демографические и лабораторные показатели у больных страт А, В и С на момент начала исследования

Признак	Страта А (Аспирин Кардио) n=200	Страта В (Тромбо Асс) n=200	Страта С (Кардиомагнил) n=200	p
Возраст, лет	63,5±9,8	64,1±8,8	62,7±9,6	0,33
Пол, n (%):				
мужчины	96 (48,0)	94 (47,0)	98 (49,0)	0,92
женщины	104 (52,0)	106 (53,0)	102 (54,0)	
ИМТ, кг/м ²	27,8±3,56	27,9±3,08	28,0±3,33	0,64
ФК стенокардии	2 [2,0; 3,0]	2 [2,0; 3,0]	2 [2,0; 3,0]	0,65
ФК НК	1 [1,0; 2,0]	1 [1,0; 2,0]	1 [1,0; 2,0]	0,59
Прием АСК (лет)	2 [1,0; 3,0]	2 [1,0; 3,0]	2 [1,0; 2,75]	0,50
CRUSADE (балл)	31 [27,5; 33,0]	32 [30,0; 35,0]	31 [30,0; 33,0]	0,30
HAS-BLED (балл)	1,9±0,5	2,0±0,5	1,8±0,6	0,28
Медицинский анамнез, n, (%)				
СС события	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
Заболевания ЖКТ, n (%)				
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 [36,0; 41,0]	39 [37,0; 40,0]	39 [36,0; 40,0]	0,057
Тромбоциты, 109/л	240 [210; 260]	226 [210; 253]	240 [215; 256,5]	0,070
Креатинин, мкмоль/л	94 [79; 100]	95 [80; 100]	96 [83; 103]	0,13
Заболевания ЖКТ в период приема АСК, n (%)	22 (11,0)	57 (28,5)	26 (13,0)	0,001
Эндоскопия, n (%)	44 (22,0)	60 (30,0)	74 (37,0)	0,005
Во время приема АСК	3 (1,5)	20 (10,0)	5 (2,5)	0,001
Прием ИПП, n (%)	89 (44,5)	124 (62,0)	100 (50,0)	0,002

НК – недостаточность кровообращения, СС – сердечно-сосудистые, АСК – ацетилсалициловая кислота, АГ – артериальная гипертензия, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 2. Показатели эффективности, безопасности и приверженности к терапии в динамике при полугодовом наблюдении

Признак	1. Перевод на Аспирин Кардио (n=200)	2. Продолжает прием Аспирина Кардио (n=200)	3. Продолжает прием Тромбо Асс (n=100)	4. Продолжает прием Кардиомагнила (n=100)	p
Визуально-аналоговая шкала 2 (состояние здоровья)					
Исходно	70 [60,0; 75]	71 [63,0; 80,0]	65 [60,0; 70]	69,5 [60; 78]	
1 мес.	70 [64,0; 77]	70 [64,0; 80,0]	65 [61,0; 70]	70 [64,5; 77]	0,0001
3 мес.	75 [68,0; 79]	71 [65,0; 80,0]	66 [60,0; 71]	70 [65; 80]	0,0001
6 мес.	75 [68,5; 80]	71 [65,0; 80,0]	65 [60,0; 70]	70 [65; 80]	0,0001
P динамика	0,17	0,002	0,024	0,020	0,0001
Суммарный балл ЖКТ					
Исходно	2,9±1,6	1,8±1,5	2,6±1,2	2,1±1,5	
1 мес.	1,9±1,6	1,5±1,4	2,3±1,1	1,9±1,3	0,0001
3 мес.	1,8±1,6	1,5±1,4	1,9±1,3	1,6±1,4	0,0001
6 мес.	1,8±1,6	1,7±1,5	1,9±1,1	1,8±1,5	0,036
P динамика	0,12	0,061	0,20	0,060	0,15
Балл Мориски-Грин					
Исходно	2,9±1,4	3,5±0,9	3,4±1,1	3,3±1,2	
1 мес.	3,1±1,3	3,7±0,8	3,5±0,9	3,5±1,0	0,0001
3 мес.	3,1±1,4	3,7±0,7	3,6±0,9	3,5±1,0	0,0001
6 мес.	3,4±1,1	3,6±0,8	3,4±1,1	3,3±1,2	0,0001
P динамика	0,09	0,048	0,019	0,030	0,20
Неприверженные больные по Мориски-Грин, n (%)					
Исходно	71 (35,5)	27 (13,5)	17 (17,0)	25 (25,0)	
6 мес.	43 (21,5)	22 (11,0)	19 (19,0)	21 (21,0)	0,0001
P динамика	0,01	0,22	0,48	0,37	0,036
Визуально-аналоговая шкала 1 (удовлетворенность лечением)					
Исходно	70 [64,5; 80]	70 [65,0; 80,0]	65 [60; 70,0]	70 [60; 78]	
1 мес.	73,5 [65; 80]	70 [60,5; 78,0]	65 [62,0; 70]	70 [64; 77]	0,0001
3 мес.	75 [68,5; 80]	71 [65,5; 78,0]	65 [61,0; 70]	69,5 [65; 80]	0,0001
6 мес.	75 [66,5; 80]	69,5 [61,0; 80]	65 [60,0; 69]	70 [60; 76]	0,0001
P динамика	0,044	0,049	0,051	0,056	0,0001
Прием ингибиторов протонной помпы, n (%)					
Исходно	100 (50,0)	89 (44,5)	69 (69,0)	55 (55,0)	
6 мес./	96 (48,0)	90 (45,0)	77 (77,0)	68 (68,0)	0,0001
P динамика	0,62	0,99	0,023	0,001	0,0001
СС исходы, n (%)					
– СС смерть	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (1,0)	1 (1,0)	0,78
– Нелетальный ИМ	2 (1,0)	1 (0,5)	2 (2,0)	3 (3,0)	0,40
– Госпитализация в кардиологическое отделение	7 (3,5)	8 (4,0)	6 (6,0)	5 (5,0)	0,99
ЖКТ исходы, n (%)					
– ЖК кровотечение	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0%)	–
– «Новое» ЖК заболевание	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (2,0)	3 (3,0)	0,092
– Эндоскопия	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (2,0)	2 (2,0)	0,52
– Проведено лечение гастроэнтерологом	4 (2,0%)	5 (2,5)	8 (5,0)	7 (7,0)	0,026

СС – сердечно-сосудистая, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

при этом «точка отсечения» должна была характеризоваться приемлемой диагностической специфичностью, чувствительностью, площадью под кривой и статистической значимостью. Характер распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для описания выборок применяли среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$); медиану, верхний и нижний квартили ($Me [25; 75]$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные о динамике изучаемых показателей в четырех основных группах больных в ходе 6-месячного наблюдения представлены в таблице 2.

Прежде всего все четыре группы показали сходную эффективность терапии по конечным точкам, связанным с сердечно-сосудистыми событиями, в том числе не было выявлено межгрупповых различий по показателям сердечно-сосудистой смертности, долям лиц с нефатальным

ИМ, а также по числу госпитализированных в кардиологический стационар больных.

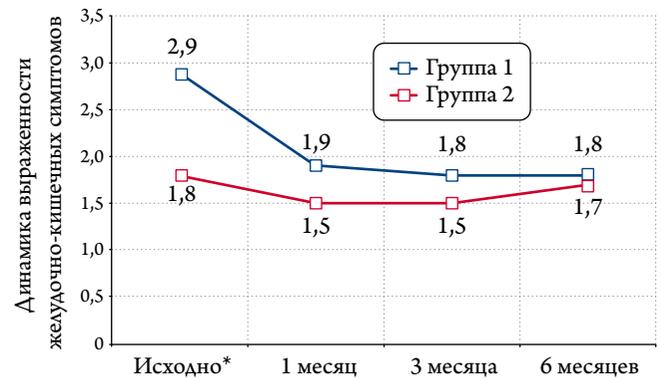
При сопоставлении конечных точек безопасности проводимой терапии обращало на себя внимание отсутствие ЖК кровотечений любой тяжести во всех группах динамического наблюдения. Также не было случаев кровотечений другой локализации, которые соответствовали бы критериям «больших» или «небольших клинически значимых» кровотечений по стандартам Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). «Малые» кровотечения были зарегистрированы у 6 пациентов (3 носовых кровотечения, 2 подкожные гематомы и 1 кровотечение из десен). Доли пациентов с «малыми» кровотечениями были близки во всех группах динамического наблюдения, при некоторой тенденции к их уменьшению на фоне приема Аспирина Кардио: 1 (0,5%), 0 (0,0%), 2 (2,0%) и 3 (3,0%) пациентов в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно, $p=0,092$. Средние значения индексов риска кровотечений по CRUSADE и HAS-BLED к концу периода наблюдения также не обнаруживали межгрупповых различий: индекс CRUSADE в 1, 2, 3 и 4 группах составил $31 \pm 10,4$, $30 \pm 8,8$, $30 \pm 8,1$ и $34 \pm 11,3$ балла ($p=0,29$), HAS-BLED – $1,5 \pm 0,68$, $1,5 \pm 0,67$, $1,2 \pm 0,42$, $1,5 \pm 0,74$ балла соответственно ($p=0,26$).

Полученные данные о частоте кровотечений различной локализации и о значениях индексов риска их развития в целом говорят о достаточной безопасности применения всех лекарственных форм АСК с точки зрения их воздействия на гемостаз. При этом, однако, не следует и преуменьшать соответствующие риски в условиях длительного приема АСК: по литературным данным, вероятность ЖК кровотечений в таких случаях, даже будучи небольшой, все же достоверно превышает показатели группы плацебо [15].

При оценке конечных точек воздействия на ЖКТ различия касались доли больных, получавших лечение у гастроэнтеролога (в том числе стационарное), которых было достоверно меньше среди лиц, использовавших Аспирин Кардио ($p=0,026$); при этом не выявлялось различий по числу пациентов, нуждавшихся в проведении диагностической эндоскопии и больных с вновь выявленной патологией ЖКТ (табл. 2).

При оценке промежуточных точек воздействия на ЖКТ отмечалась явная положительная динамика тяжести ЖК симптомов по результатам анкетирования после перевода на препарат Аспирин Кардио. Если исходно суммарный балл выраженности ЖК проявлений был закономерно выше в группе 1 ($p=0,0001$), то уже через полгода достоверных различий между группами динамического наблюдения не было ($p=0,15$). Было отмечено и то, что выраженность ЖК симптомов у лиц, переве-

Рис. 2. Динамика выраженности желудочно-кишечных симптомов по данным анкетирования в группе 1 («перевод на препарат Аспирин Кардио») и группе 2 («длительный прием препарата Аспирин Кардио»)



p_{1-2} исходно – 0,001; p_{1-2} 1 мес. – 0,008; p_{1-2} 3 мес. – 0,047; p_{1-2} 6 мес. – 0,53

денных на Аспирин Кардио, к концу исследования практически сравнялась с аналогичными показателями больных, постоянно принимавших данный препарат (рис. 2). В целом эти результаты хорошо соотносятся с полученными ранее отечественными исследователями данными [20] и дополняют их.

Результаты исследования подтверждают как лучшую переносимость Аспирина Кардио, с точки зрения предотвращения негативной ЖК симптоматики, так и достаточно быстрое развитие этих положительных изменений после его назначения.

Следует также отметить, что недостоверная тенденция к смягчению ЖК симптомов прослеживалась во всех группах, что отчасти может быть связано с улучшением мотивации больных к лечению на фоне частых контактов с врачом и, возможно, с увеличением доли больных, принимающих ИПП в 3-й и 4-й группах динамического наблюдения.

Как видно из таблицы 2, в динамике наблюдалось достоверное улучшение приверженности больных к лечению по индексу ВАШ 1 (удовлетворенность лечением) в группах 1 и 2, то есть на фоне недавнего и длительного приема препарата Аспирин Кардио. В то же время при использовании других форм АСК колебания ВАШ 1 были разнонаправленными и не являлись статистически значимыми.

Параллельно возрастала приверженность к терапии среди больных, получавших Аспирин Кардио, по индексу Мориски–Грин. При приеме других форм АСК динамика этого показателя была неоднозначной (улучшение на промежуточных визитах и ухудшение к моменту завершения исследования). В итоге имевшиеся исходно межгрупповые различия по приверженности к терапии нивелировались за счет ее улучшения в группе перевода на Аспирин Кардио. Более того, среди этих пациентов к концу исследования наиболее значимо (почти в 1,7 раза) снизилась

Выбирая Ксарелто® сегодня, вы можете защитить ваших пациентов с ТГВ или ТЭЛА завтра



Монотерапия ВТЭО с 1-го дня без использования инъекционных антикоагулянтов^{1-3,5}



Благоприятный профиль эффективности в течение всего курса лечения ТГВ/ТЭЛА, включая первые 3 недели самого высокого риска рецидива¹⁻⁵



Возможность снижения риска больших кровотечений в ~2 раза* по сравнению с эноксапарином + АВК, в том числе у ослабленных пациентов³**



или

Единственный ПОАК с удобным однократным приемом^a и возможностью выбора дозировки после 6 месяцев лечения^b ТГВ/ТЭЛА⁵⁻⁷

ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ВТЭО – венозные тромбозоболочечные осложнения; АВК – антагонисты витамина К.
^a После 21-го дня лечения. ^b После как минимум 6 месяцев лечения тромбоза, в зависимости от соотношения риска рецидива ТГВ/ТЭЛА и риска кровотечения.
^{*} 40 случаев больших кровотечений в группе ривароксабана и 72 случая в группе эноксапарина + АВК. ^{**} Пациенты старше 75 лет, с массой тела <=50кг, КлКр <50 мл/мин.

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, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиклопидином или клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг) – профилактика венозной тромбозоболочки (ВТЭО) у пациентов, подвергавшихся большому ортопедическим операциям вмешательству на нижних конечностях (для таблеток 10 мг) – профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбозоболочки легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА (для таблеток 10 мг) – профилактика инсульта и системной тромбозоболочки у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг) – лечение тромбоза глубоких вен и тромбозоболочки легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутримозговое кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние), заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр < 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, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФ^a назначенется 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:** лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** 2,5 мг сироз 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, имеющиеся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутримозговое кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии сосудов головного или спинного мозга). **СОСТОРОЖНОСТЬ:** – 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 язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, при бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе) – При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови. – При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин). – Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противорвотными препаратами азоловой группы (например, этеконазолом) или ингибиторами протонной помпы (например, ритонавиром). – Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противорвотными препаратами азоловой группы или ингибиторами протонной помпы, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиаг-

ганты, другие антитромботические средства или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противорвотными препаратами азоловой группы или ингибиторами протонной помпы ВПЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **Дополнительно для таблеток 10/2,5 мг:** недавно перенесенное внутримозговое кровоизлияние, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, степени тяжести или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^a, диарея, рвота^a, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боли в конечностях^a, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^b), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины крови^b), лихорадка^a, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), повышение активности печеночных трансаминаз, кровотечения по схеме медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома, ^a наблюдались после больших ортопедических операций, ^b регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин моложе 55 лет.

Регистрационный номер: для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318, Актуальная версия инструкции от 23.04.2018; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09, Актуальная версия инструкции от 28.08.2018; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457, Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение и производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. The EINSTEIN-PE Investigators: Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366:1287–1297. 2. The EINSTEIN Investigators: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363:2499–2510. 3. Prins M.H., Lensing A.W.A., Bauersachs R. et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis J. 2013; 11(1): 21. 4. Limone B.L., Hernandez A.V., Michalak D., Bookhart B.K., Coleman C.L. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res. 2013; 132:420–26. 5. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 15, 20 мг от 17.08.2018. 6. Инструкция по применению препарата для медицинского применения Ксарелто® 10 мг от 28.08.2018. 7. Weitz J.J., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017; 376(13): 1211–22.

доля лиц, не приверженных к терапии АСК (табл. 2). Показатели времени нахождения на терапии были одинаковы во всех группах наблюдения в силу отсутствия случаев прекращения приема АСК по любым причинам.

Дополнительно проанализировали возможность применения анкеты выраженности ЖК проявлений для определения критериев перевода больного на Аспирин Кардио в плоскости прогнозирования улучшения показателей приверженности к лечению по тесту Мориски–Грин и положительного влияния на состояние ЖКТ.

По данным ROC-анализа, средний балл по анкете ЖК симптомов ≥ 3 предсказывал улучшение приверженности к терапии в случае перевода на Аспирин Кардио с диагностической чувствительностью 72,3%, специфичностью 51,1%, при площади под кривой 0,637 и $p=0,012$. Это же пороговое значение позволяло прогнозировать смягчение симптоматики со стороны ЖКТ (чувствительность 74,5%, специфичность 63,8%, площадь под кривой 0,736 и $p=0,001$). Полученные данные хорошо согласуются с мнением экспертов об актуальности устранения диспепсий в свете их негативного влияния на приверженность к АСК и через нее на прогноз кардиологического больного [18, 19].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factors influencing cardiovascular mortality in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4 (1):4–9. [Russian: 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]
- White SJ, Newby AC, Johnson TW. Endothelial erosion of plaques as a substrate for coronary thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;115(03):509–19. DOI: 10.1160/th15-09-0765
- Ducrocq G, Bhatt D, Labreuche J, Corbalan R, Porath A, Gao R et al. Geographic differences in outcomes in outpatients with established atherothrombotic disease: results from the REACH Registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(12):1509–16. DOI: 10.1177/2047487313501278
- 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 (Clinical research ed.)*. 2002;324(7329):71–86. PMID: 11786451
- 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 (London, England)*. 1988;2(8607):349–60. PMID: 2899772
- Xing L, Yamamoto E, Sugiyama T, Jia H, Ma L, Hu S et al. EROSION Study (Effective Anti-Thrombotic Therapy without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography–Based Management in Plaque Erosion): A 1-Year Follow-Up Report. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(12):pii:e005860. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005860
- Komajda M, Weidinger F, Kerneis M, Cosentino F, Cremonesi A, Ferrari R et al. EURObservational Research Programme: the Chronic Ischaemic Cardiovascular Disease Registry: Pilot phase (CICD-PILOT). *European Heart Journal*. 2016;37(2):152–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv437
- Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Annals of Internal Medicine*. 1991;114(10):835–9. PMID: 2014943
- 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 (London, England)*. 1992;340(8833):1421–5. PMID: 1360557
- 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). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 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
- 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. PMID: 12631678
- Yakovenko E. P., Yakovenko A. V., Agafonova N. A., Ovchinnikova N. I., Ivanov A. N., Aldiyarova M. A. et al. Peptic ulcers, pathogenetic approaches to therapy. *Pharmateca*. 2008;13:62–8.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является относительно небольшая продолжительность периода динамического наблюдения (6 месяцев).

Конфликт интересов отсутствует.

- [Russian: Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Агафонова Н. А., Овчинникова Н. И., Иванов А. Н., Алдиярова М. А. и др. Пептические язвы, патогенетические подходы к терапии. Фарматека. 2008;13:62–8]
14. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(18):2147–60. DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2147
 15. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;392(10152):1036–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X
 16. Feldman M. Slesinger & Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease: in 2 vol. – Philadelphia: Saunders; 2046 p. ISBN 978-0-7216-6291-6
 17. Karateev A. E., Nasonov E. L., Yakhno N. N., Ivashkin V. T., Chichasova N. V., Alekseeva L. I. et al. Clinical guidelines “Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”. *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23. [Russian: Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н., Ивашкин В. Т., Чичасова Н. В., Алексеева Л. И. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
 18. 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. *Current Medical Research and Opinion*. 2011;27(7):1359–66. DOI: 10.1185/03007995.2011.581274
 19. Lanas A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(Suppl 2):ii3-10. DOI: 10.1093/rheumatology/keq058
 20. Bulakhova E. Yu., Korenova O. Yu., Kozyreva V. A., Kurochkina S. D., Murotova S. A. Reduction of gastro-intestinal adverse effect risk in long-term therapy with acetylsalicylic acid. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(4):41–4. [Russian: 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]
 21. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):28–35. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314605
 22. Baglikov A. N., Rafalsky V. V. The Value of Compliance During Chronic Administration of Acetylsalicylic Acid in Patients with Acute Coronary Syndrome: Results of The Study FORPOST. *Kardiologija*. 2012;52(9):22–8. [Russian: Багликов А. Н., Рафальский В. В. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: результаты исследования ФОРПОСТ. Кардиология. 2012;52(9):22-8]
 23. 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. *The Canadian Journal of Cardiology*. 1999;15(3):291–6. PMID: 10202192
 24. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*. 1986;24(1):67–74. PMID: 3945130

Статья поступила 15.06.18 (Received 15.06.18)