

# Германское наблюдательное исследование переносимости кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты и его описание в отечественных публикациях 2009-2018 гг.

**Бельдиев С. Н.**

*к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии*

**Березина Е. И.**

*к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии*

**Гавриленко Н. Г.**

*к.ф.н., доцент, кафедра иностранных и латинского языков*

**Егорова И. В.**

*к.м.н., ассистент, кафедра терапии и кардиологии*

**Медведева И. В.**

*к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии*

**Платонов Д. Ю.**

*д.м.н., заведующий, кафедра терапии и кардиологии*

*ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России*

**Автор для корреспонденции:** Бельдиев Сергей Николаевич; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Аннотация

В статье обсуждаются неточности, допущенные в некоторых отечественных публикациях при цитировании немецкоязычной работы, в которой представлены результаты двухлетнего наблюдательного исследования переносимости ацетилсалициловой кислоты, покрытой кишечнорастворимой оболочкой.

**Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота, кишечнорастворимая форма, переносимость, наблюдательное исследование, достоверность, эквивалентность перевода

**doi:**

## Введение

В 2018 г. в трех номерах журнала «Кардиология» опубликованы статьи [1-3], авторы которых, обсуждая проблему переносимости низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), приводят данные исследования, продемонстрировавшего существенное уменьшение частоты диспепсических жалоб у пациентов, переведенных с приема

обычной (незащищенной) АСК на прием АСК, покрытой кишечнорастворимой (КР) оболочкой.

В 1-й статье отмечается, что среди исследований, посвященных переносимости различных форм АСК, «самым крупным опубликованным исследованием на сегодняшний день является проспективное эпидемиологическое исследование переносимости препарата Аспирин Кардио» [1]. Вслед за этим указано: «В рамках данного исследования более 1,5 тысяч пациентов, принимавших незащищенную АСК, перевели на Аспирин Кардио и продолжили наблюдение за ними в течение 2 лет. Уже через 3 месяца отмечалось выраженное снижение количества жалоб на такие симптомы, как дискомфорт в желудке или изжога. Через 2 года количество упомянутых жалоб снизилось на 85 и 78% соответственно» [1].

Во 2-й статье сообщается: «По данным выполненного в Германии проспективного эпидемиологического исследования, после перевода пациентов, изначально получавших незащищенную АСК, на прием АСК в КР оболочке доля больных с жалобами на изжогу через 3 мес. лечения достоверно снизилась с 37,5 до 19,1%, а через 2 года терапии сократилась до 10,5%. Доля пациентов, испытывающих дискомфорт в желудке, за 3 мес. и 2 года лечения снизилась с 42 до 23,5 и 17,9% соответственно» [2].

В 3-й статье говорится о «многоцентровом проспективном эпидемиологическом исследовании с участием 577 врачей из разных регионов Германии, в котором была изучена безопасность КР формы АСК» [3]. При этом отмечается: «При приеме КР формы АСК было обнаружено достоверное снижение распространенности изжоги, чувства переполнения и наличия болей в желудке. Таким образом, в исследовании была выявлена лучшая переносимость КР формы АСК по сравнению с обычной формой АСК, что может обеспечить более высокую приверженность пациентов к приему препарата» [3].

Обращает внимание, что показатели, приведенные в 1-й и 2-й статьях, не соответствуют друг другу. Снижение частоты изжоги с 37,5% исходно до 10,5% через 2 года терапии свидетельствует о том, что за 2 года частота изжоги уменьшилась, по отношению к исходной, на 72%, а не на 78%, как указано в 1-й статье:  $((37,5 - 10,5) / 37,5) \times 100\% = 72\%$ . Аналогичным образом, сокращение доли пациентов, испытывающих дискомфорт в желудке, с 42% исходно до 17,9% через 2 года лечения означает, что распространенность данной жалобы уменьшилась по отношению к исходному уровню на 57%, а не на 85%, как указано в 1-й статье:  $((42 - 17,9) / 42) \times 100\% = 57,4\% \approx 57\%$ .

Помимо несоответствия относительных показателей, имеются и другие несоответствия. В 1-й и 2-й статьях говорится о «дискомфорт в желудке», в 3-й статье – о «чувстве переполнения и наличии болей в желудке». Во 2-й и 3-й статьях выявленное в исследовании снижение частоты симптомов названо «достоверным», в 1-й статье – «выраженным», без упоминания о достоверности.

И, наконец, не соответствуют друг другу библиографические источники, на которые ссылаются авторы статей, сообщая о результатах исследования. В 1-й статье приведена ссылка на опубликованную в 1999 г. работу с описанием двух небольших исследований с участием здоровых добровольцев, у которых оценивалось влияние краткосрочного приема КР формы АСК на эндоскопическую картину гастродуоденальной зоны [4]. Во 2-й статье дана ссылка на клинические рекомендации Немецкого кардиологического общества (Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – DGK) по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца (ИБС), опубликованные в «Zeitschrift für Kardiologie» («Журнале кардиологии») в 2003 г. [5]. В 3-й статье приведена ссылка на обзор, посвященный роли АСК в первичной профилактике ИБС, который опубликован в том же «Zeitschrift für Kardiologie», но уже в 2005 г. [6]. При непосредственном обращении к трем указанным источникам выясняется, что ни в одном из них нет сведений о выполненном в Германии проспективном эпидемиологическом исследовании переносимости КР формы АСК.

## Описание исследования в отечественных публикациях 2009-2017 гг.

Сведения о германском исследовании, не полностью соответствующие друг другу, встречаются и в отечественных работах, появившихся в период до 2018 г. Так, в одной из статей, опубликованной в 2009 г. в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», сообщается следующее (использованная в оригинале аббревиатура «КРА» означает «КР форма АСК»):

«В многоцентровом, проспективном, эпидемиологическом исследовании с участием 577 врачей из разных регионов Германии была изучена безопасность КРА. В исследование были включены 1156 пациентов, изначально получавших КРА для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, и 1570 пациентов, которые изначально получали обычную АСК, а затем были переведены на прием КРА. Пациенты наблюдались в клинике через 3 мес, 1 и 2 года после назначения КРА...

В ходе исследования было установлено снижение частоты развития нежелательных реакций после замены обычной АСК на КРА. К началу исследования 37,6% пациентов жаловались на изжогу. Во время исследования доля пациентов, жаловавшихся на изжогу, достоверно снизилась с 37,5% до 19,1% после 3-месячного приема КРА и до 10,5% после 2 лет терапии... При приеме КРА было констатировано достоверное снижение распространенности чувства переполнения / наличия болей в желудке с 42%/42,1% до 23,5%/18,7% через 3 мес. терапии и до 17,9%/18,7% после 2 лет лечения» [7].

Процитированный фрагмент содержит ссылки на две упомянутые выше публикации в «Zeitschrift für Kardiologie»: рекомендации DGK по диагностике и лечению хронической ИБС (2003) [5] и обзор, посвященный роли АСК в первичной профилактике ИБС (2005) [6].

В 2010 г. в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» опубликована еще одна статья, в которой говорится о «крупном, проспективном, эпидемиологическом исследовании с участием 577 немецких врачей» [8]. Результаты исследования представлены в статье несколько иначе, чем в публикации 2009 г.: «В ходе наблюдения выявлено существенное снижение частоты симптомов диспепсии после замены обычной АСК на КР форму (Аспирин® Кардио). В начале исследования среди больных, принимавших обычную АСК, на изжогу и боли в желудке жаловались 37,6% и 42,1% больных соответственно, а в дальнейшем на фоне приема КР формы АСК число таких больных уменьшилось до 10,5% и 10,1% соответственно через 2 года лечения» [8]. На помещенном в статье рисунке показано, что после двух лет терапии Аспирином® Кардио частота изжоги снизилась на 72% (с 37,6 до 10,5%), а частота болей в желудке – на 81% (с 42,1 до 10,1%) [8]. Приведенные данные подкреплены ссылкой на рекомендации DGK (2003) [5].

Очевидно, что в статье 2010 г. показатели частоты болей в желудке (42,1% исходно и 10,1% через 2 года) не полностью соответствуют показателям из статьи 2009 г. (42,1% исходно и 18,7% через 2 года). Кроме того, показатели, приведенные на рисунке, не согласуются друг с другом: снижение частоты болей в желудке с 42,1 до 10,1% означает, что за 2 года терапии частота болей уменьшилась, по отношению к исходной, на 76%, а не на 81%:  $((42,1 - 10,1) / 42,1) \times 100\% = 76\%$ .

Еще один вариант описания результатов германского исследования содержится в пресс-релизе компании Bayer, размещенном в 2017 г. в 10-м номере журнала «Consilium medicum»: «На сегодняшний день самым крупным опубликованным исследованием, подтверждающим снижение риска повреждения желудочно-кишечного тракта при использовании АСК в КР оболочке, является проспективное эпидемиологическое исследование переносимости препарата Аспирин® Кардио. В рамках данного исследования более 1,5 тыс. пациентов, принимавших незащищенную АСК, перевели на прием Аспирин® Кардио и продолжили за ними наблюдение в течение 2 лет. Уже через 3 мес. отмечалось выраженное снижение количества жалоб на такие симптомы, как дискомфорт в желудке или изжога. Спустя 2 года количество данных жалоб снизилось уже на 85 и 78% соответственно» [9].

Как видим, приведенное положение практически полностью совпадает с тем, что содержится в 1-й статье 2018 г., процитированной нами во «Введении». Отличие состоит в том, что в пресс-релизе описание исследования подкреплено ссылкой не на публикацию 1999 г. [4], как в 1-й статье, а на работу, опубликованную в 2006 г. в одном из номеров выходящего в Германии еженедельного журнала «Pharmazeutische Zeitung» (буквальный перевод названия – «Фармацевтическая газета») [10]. В данной работе подробно

представлено то самое исследование, о котором идет речь в отечественных статьях 2009-2018 гг. Внимательное изучение работы показывает, что ее содержание передано с той или иной степенью неточности как в процитированных статьях, так и в пресс-релизе компании Bayer.

## Дискомфорт в желудке

Как указано в работе 2006 г., исходно и затем каждые 3 месяца на протяжении двух лет приема КР формы АСК в исследовании регистрировалось наличие или отсутствие у пациентов следующих желудочно-кишечных симптомов: изжога (Sodbrennen), чувство переполнения (Völlegefühl), дискомфорт в желудке (Magenbeschwerden), тошнота (Übelkeit), рвота (Erbrechen), запор (Obstipation), диарея (Diarrhö), черный стул (schwarzer Stuhl) [10].

В представленном перечне нет слова «Magenschmerzen» (от Magen – желудок и Schmerzen – боли), которое можно было бы перевести с немецкого языка на русский как «боли в желудке». В перечне присутствует слово, характеризующее более широкий спектр беспокоящих ощущений в области желудка, а не только боль – «Magenbeschwerden» (от Magen – желудок и Beschwerden – жалобы). Для иллюстрации различий между «Magenschmerzen» и «Magenbeschwerden» уместна аналогия с теми ощущениями, которые пациенты испытывают во время приступа стенокардии, не всегда описывая их врачу как боль. В рекомендациях Европейского кардиологического общества по ведению стабильной ИБС (2013) эти ощущения именуются «chest discomfort» [11]. В русскоязычной версии европейских рекомендаций, опубликованной в «Российском кардиологическом журнале», выражение «chest discomfort» переведено как «дискомфорт в грудной клетке» [12], а в немецкоязычной версии, размещенной на сайте DGK [13] – как «Brustbeschwerden» (от Brust – грудь, грудная клетка и Beschwerden – жалобы). В тех же европейских рекомендациях в числе побочных эффектов триметазидина и аллопуринола указан «gastric discomfort» [11], которому в русскоязычной версии соответствует «дискомфорт в желудке» [12], а в немецкоязычной версии – «Magenbeschwerden» [13].

Таким образом, перевод слова «Magenbeschwerden» как «боли в желудке», использованный в отечественных статьях 2009-2010 гг. и в 3-й статье 2018 г., недостаточно эквивалентен оригинальному термину и фактически соответствует ему лишь частично. Более корректным и наиболее полно сохраняющим содержание оригинала представляется вариант перевода, использованный в пресс-релизе компании Bayer и в 1-2-й статьях 2018 г. – «дискомфорт в желудке».

## Проценты

В работе 2006 г. показатели частоты симптомов изложены в тексте и лишь частично представлены на трех разных диаграммах, что делает несколько затруднительным целостное восприятие. Для наглядности приводим сведения о частоте изжоги, чувства переполнения и дискомфорта в желудке в форме в таблицы (табл. 1). Сравнив эти сведения с теми, что содержатся в процитированных выше фрагментах, нетрудно убедиться, что в отечественных статьях 2009-2010 гг. [7,8] и во 2-й статье 2018 г. [2] допущен ряд неточностей.

**Таблица 1. Частота (%) некоторых диспепсических симптомов в германском наблюдательном исследовании переносимости КР формы АСК**

| Симптом              | Все пациенты, принимавшие в течение 2 лет КР-АСК (n = 2726) | в том числе                               |   |
|----------------------|---|---|---|
|                      |   | переведенные с О-АСК на КР-АСК (n = 1570) | впервые начавшие прием КР-АСК и не получавшие до этого АСК (n = 1156) |
| Изжога               |   |   |   |
| исходно              | 37,6  | 50,7                                      | 19,8  |
| через 3 мес.         | 19,1  | 23,5                                      | 13,3  |
| через 2 года         | 10,5  | 10,8                                      | 11,1  |
| Чувство переполнения |   |   |   |
| исходно              | 42,0  | 53,7                                      | 26,2  |
| через 3 мес.         | 23,5  | 27,3                                      | 18,2  |
| через 2 года         | 17,9  | 18,8                                      | 16,7  |
| Дискомфорт в желудке |   |   |   |
| исходно              | 42,1  | 59,0                                      | 19,2  |
| через 3 мес.         | 18,7  | 23,5                                      | 12,6  |
| через 2 года         | 8,1   | 8,9                                       | 7,0   |

АСК – ацетилсалициловая кислота; КР-АСК – кишечнорастворимая форма АСК; О-АСК – обычная форма АСК. Адаптировано из [10].

В статье 2009 г. вместо одного исходного показателя частоты изжоги (37,6%) фигурируют сразу два (37,6% и 37,5%). Кроме того, утверждается, что за 2 года приема КР формы АСК распространенность «болей» в желудке уменьшилась с 42,1% до 18,7%, тогда как в работе 2006 г. указано, что распространенность дискомфорта в желудке уменьшилась с 42,1% до 8,1% (табл. 1).

В статье 2010 г. частота «болей» в желудке, зарегистрированная через 2 года приема КР формы АСК, тоже приведена неверно – 10,1% вместо 8,1%. И это объясняет, почему на помещенном в статью рисунке данные о частоте «болей» противоречат друг другу. Если

10,1% заменить корректным показателем 8,1%, то противоречие исчезает: снижение частоты «болей» (а точнее, дискомфорта) в желудке с 42,1% до 8,1% теперь соответствует указанному на рисунке уменьшению распространенности данной жалобы на 81%:  $((42,1 - 8,1) / 42,1) \times 100\% = 80,76\% \approx 81\%$ .

Во 2-й статье 2018 г. неточно обозначена исходная частота изжоги – 37,5% вместо 37,6%. Кроме того, перепутано название второго симптома: показатели 42% исходно, 23,5% через 3 месяца и 17,9% через 2 года отражают наблюдавшееся в исследовании снижение распространенности чувства переполнения (Völlegefühl), а не дискомфорта в желудке (Magenbeschwerden).

И, наконец, во всех трех статьях ошибочно отмечено, что перечисленные в них процентные показатели зарегистрированы в группе пациентов, переведенных с приема обычной (незащищенной) АСК на прием АСК в КР оболочке. Из работы 2006 г. следует, что это обобщенные показатели, отражающие изменения частоты симптомов у всех включенных в исследование пациентов, в том числе и тех, кто ранее не принимал АСК (табл. 1).

В отличие от статей 2009-2010 гг. и 2-й статьи 2018 г., в пресс-релизе компании Bayer [9] и в 1-й статье 2018 г. [1] допущена только одна неточность в описании процентных показателей. В группе пациентов, переведенных с приема обычной АСК на прием АСК в КР оболочке, частота жалоб на изжогу за 2 года снизилась с 50,7% до 10,8% (табл. 1), то есть на 78,7%, по отношению к исходному уровню:  $((50,7 - 10,8) / 50,7) \times 100\% = 78,7\%$ . Показатель 78,7% следовало бы округлить не до 78%, как сделано в пресс-релизе и в 1-й статье 2018 г., а до 79%. Второй показатель, присутствующий в обеих публикациях, округлен до 85% корректно. В группе пациентов, переведенных с приема обычной АСК на прием АСК в КР оболочке, частота дискомфорта в желудке за 2 года снизилась с 59% до 8,9% (табл. 1), то есть на 84,9% по отношению к исходному уровню:  $((59,0 - 8,9) / 59,0) \times 100\% = 84,9\% \approx 85\%$ .

## Наблюдательное исследование

В работе 2006 г. неоднократно отмечается, что исследование переносимости КР формы АСК является наблюдательным, и этот факт отражен в названии работы [10], содержащем слово «Anwendungsbeobachtung» (дословный перевод – «наблюдение за применением»: от Anwendung – применение, использование и Beobachtung – наблюдение). В немецкоязычной литературе данным словом обозначаются наблюдательные исследования (множественное число – «Anwendungsbeobachtungen»), проводимые в период после регистрации лекарственного препарата [14,15].



В тексте работы 2006 г. присутствует только одна фраза, в которой указано, что исследование переносимости КР формы АСК является «проспективным эпидемиологическим» (prospektiven epidemiologischen). Причем в этой же фразе говорится и о том, что оно «наблюдательное» (Beobachtungsstudie: от Beobachtung – наблюдение и Studie – исследование): «An der prospektiven epidemiologischen Beobachtungsstudie beteiligten sich 577 Allgemeinmediziner und Internisten» («В проспективном эпидемиологическом наблюдательном исследовании приняли участие 577 врачей общей практики и терапевтов») [10].

В работах отечественных экспертов не раз подчеркивалось, что в иерархии доказательств результаты наблюдательных исследований располагаются ниже результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ); вместе с тем, хорошо организованные проспективные наблюдательные исследования обладают большей доказательной способностью, по сравнению с ретроспективными [16-18]. В процитированных выше публикациях 2009-2018 гг. не обсуждается, насколько хорошо организовано исследование переносимости КР формы АСК, и нет прямых указаний на то, что оно является наблюдательным. Сообщается лишь о том, что исследование «проспективное эпидемиологическое» [1-3, 7-9], в результате чего оказались выделенными достоинства исследования (проспективное), но не его ограничения (наблюдательное).

## Достоверность

Как отмечают российские эксперты, «не все наблюдательные исследования обладают одинаковой степенью внутренней валидности, в каждом случае требуется детальное изучение методов исследования» [17].

Детальное изучение работы 2006 г. показывает, что в германском исследовании снижение частоты диспепсических симптомов наблюдалось не только у пациентов, переведенных с обычной АСК на АСК в КР оболочке, но и у пациентов, которые впервые начали принимать АСК в КР оболочке и не получали до этого никаких препаратов АСК [10]. В последней группе за 2 года наблюдения частота изжоги уменьшилась на 44% (с 19,8 до 11,1%), чувства переполнения – на 36% (с 26,2 до 16,7%) и дискомфорта в желудке – на 64% (с 19,2 до 7,0%), по отношению к исходным показателям (табл. 1). Кроме того, как сообщается в работе, симптом «черный стул» (schwarzer Stuhl), указывающий на возможное желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), был выявлен в начале исследования у 0,2% пациентов данной группы, а в последующие 2 года наблюдения его частота варьировала от 0,2% до 0% (в оригинале: «der Prozentsatz initial bei 0,2 Prozent, und variierte im Verlauf der Untersuchung zwischen 0,2 und null Prozent») [10]. В группе пациентов, переведенных с обычной АСК на АСК в КР оболочке, благоприятная динамика оказалась более выраженной: частота «черного стула» составляла исходно 2,6% и



сократилась через 2 года наблюдения «практически до нуля процентов» (в оригинале «auf praktisch null Prozent») [10]. В целом в обеих группах жалобы на «черный стул» в начале исследования предъявляли 1,6% пациентов, а через 3 месяца и 2 года – 0,3% и 0,1% соответственно [10], то есть за 2 года приема КР формы АСК частота «черного стула» уменьшилась в 16 раз, или на 94%, по отношению к исходному уровню.

Приведенные результаты представляются неожиданными и, кроме того, не согласуются с результатами РКИ и ретроспективных наблюдательных исследований. Вряд ли можно ожидать, что само по себе назначение АСК, пусть даже и в КР оболочке, приведет к снижению частоты изжоги, чувства переполнения и дискомфорта в желудке у пациентов, не принимавших до этого АСК. Общеизвестно, что прием профилактических доз АСК сопровождается увеличением частоты ЖКК, по сравнению с приемом плацебо [19], и этот факт в очередной раз подтвердился в трех недавно завершенных крупных РКИ (ARRIVE, ASPREE, ASCEND), в которых использовались предоставленные компанией Bayer препарат АСК в КР оболочке (100 мг/сут) и соответствующее плацебо [20-22]. В германском наблюдательном исследовании тоже использовался препарат АСК в КР оболочке (100 мг/сут) компании Bayer – Aspirin® protect 100 mg [10], известный в России под торговым наименованием Аспирин® Кардио. И следовало бы ожидать, что при назначении препарата пациентам, не принимавшим до этого АСК, частота жалоб на «черный стул» возрастет, а не будет варьировать в диапазоне от исходного уровня (0,2%) и до нуля процентов. В ряде ретроспективных исследований показано, что риск развития ЖКК при приеме АСК в КР оболочке повышается примерно в такой же степени, как при приеме обычной АСК [23], и эти данные явно не согласуются с результатами германского исследования, в котором назначение АСК в КР оболочке вместо обычной АСК сопровождалось многократным уменьшением частоты жалоб на «черный стул» в течение последующих двух лет наблюдения.

Резонно предположить, что на результаты исследования могли повлиять вмешивающиеся факторы, например, назначение или усиление сопутствующей терапии, направленной на купирование желудочно-кишечных симптомов и профилактику ЖКК (ингибиторы протонной помпы, эрадикация *H. pylori* и т.д.). Анализ данных исследования с поправкой на наиболее вероятные вмешивающиеся факторы дал бы возможность уточнить, какой вклад в снижение частоты желудочно-кишечных симптомов внесла АСК в КР оболочке. Правда, и в этом случае полученные результаты оставались бы недостаточно надежными и требующими подтверждения в РКИ. Ведь, как подчеркивают российские эксперты, применение даже самых сложных статистических подходов не позволяет полностью решить проблему систематических ошибок, свойственных наблюдательным исследованиям [16-18].

В работе 2006 г. не сделано попыток учесть влияние вмешивающихся факторов на достигнутые в исследовании результаты. Например, сообщается, что исходно 38,8% пациентов получали терапию по поводу желудочно-кишечных симптомов, но не указано, оставались ли неизменными в течение последующих 2 лет количество таких пациентов и

назначенная им терапия [10]. Из всех методов статистического анализа в работе использован только один – вычисление относительных показателей (процентов). В разделе «Обсуждение результатов» (Diskussion der Ergebnisse) не обсуждаются ограничения исследования и систематические ошибки, потенциально способные привести к завышенной оценке безопасности КР формы АСК и ее преимуществ перед обычной формой. Отмечается лишь, что высокая внутренняя валидность (hohe interne Validität) свойственна РКИ, а не наблюдательным исследованиям [10].

Перечисленные особенности работы 2006 г. и описанного в ней исследования не нашли отражения в отечественных публикациях 2009-2018 гг. При этом в статье 2009 г. [7] и во 2-3-й статьях 2018 г. [2,3] обнаруженное в исследовании снижение частоты диспепсических симптомов охарактеризовано как «достоверное». По-видимому, под «достоверным» авторы статей подразумевают «статистически значимое» снижение, однако не приводят соответствующие показатели (например, значения  $p$ ). Поскольку в работе 2006 г. эти показатели тоже отсутствуют, утверждение о «достоверном» (в смысле «статистически значимом») снижении, будучи, по сути, корректным, с формальной точки зрения, остается необоснованным. Не обоснованным не только формально, но и по существу, данное утверждение становится, если предположить, что под «достоверностью» подразумевается «внутренняя валидность», степень которой, как известно, определяется наличием и выраженностью не только случайных, но и систематических ошибок [24]. На наш взгляд, влияние последних на результаты германского исследования не вызывает сомнений. Поэтому корректнее было бы говорить о том, что выраженные различия в частоте изжоги, чувства переполнения и дискомфорта в желудке, появившиеся после перевода пациентов с обычной АСК на АСК в КР оболочке, статистически значимы, но не могут быть приписаны только факту замены одного препарата другим, в связи с чем гипотеза о лучшей переносимости КР формы АСК, по сравнению с обычной формой АСК, требует подтверждения в хорошо спланированных исследованиях.

## Библиографические источники

Как уже отмечалось, в пяти статьях 2009-2018 гг. [1-3,7,8], сведения о германском исследовании подкреплены ссылками на библиографические источники [4-6], в которых соответствующих сведений нет. Ошибка, допущенная в 1-й статье 2018 г., скорее всего, появилась вследствие опечатки. В тексте статьи после слов о «проспективном эпидемиологическом исследовании переносимости препарата Аспирин Кардио» в квадратных скобках дана ссылка на библиографический источник номер 18, тогда как в списке литературы работа 2006 г. расположена под номером 16 [1].

В остальных четырех статьях в списках литературы работа 2006 г. отсутствует, поэтому допущенные ошибки не могут быть объяснены опечатками. По-видимому, ошибки стали следствием некорректных заимствований из списка литературы (Literatur), приведенного

в работе 2006 г. [10]. В данном списке первым идет обзор, посвященный роли АСК в первичной профилактике ИБС (2005) [6], а под вторым номером значатся клинические рекомендации DGK по диагностике и лечению хронической ИБС [5]. Автор, проф. Н. Darius, ссылается на эти два источника уже в первых строках работы, сообщая читателям о том, что Немецкое кардиологическое общество (DGK) рекомендует применение АСК в суточной дозе 100 мг [10]. Примечательно, что вопреки утверждению автора, в обзоре не упоминаются ни рекомендации DGK, ни название общества [6], а в рекомендациях DGK не указано, что предпочтительной является именно доза АСК 100 мг/сут, и говорится только о том, что в диапазоне доз 75-325 мг/сут различий в эффективности АСК не обнаружено [5].

В отечественной статье 2009 г. [7] оба библиографических источника, на которые некорректно сослался автор работы 2006 г., включены в список литературы, но ошибочно представлены в тексте как источники, в которых, якобы, приведены результаты германского исследования. Аналогичные ошибки сделаны в статье 2010 г. [8] и во 2-3-й статьях 2018 г. [2,3], отличие состоит лишь в том, что в статье 2009 г. присутствуют в списке литературы и «цитируются» оба источника, тогда как в остальных трех статьях – какой-либо один из двух. Из-за допущенных ошибок результаты германского исследования стали выглядеть как заслуживающие особого доверия. Ведь, как следует из статей 2009-2010 гг. и 2-й статьи 2018 г., эти результаты приведены в рекомендациях DGK. Соответственно, читатель вправе предположить, что эксперты DGK сочли полученные в исследовании данные настолько убедительными, что даже включили их в клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической ИБС.

## Заключение

Недостаточно корректные сведения о германском исследовании, аналогичные приведенным в статье 2009 г. [7], встречаются еще в нескольких отечественных публикациях, появившихся в период после 2009 г. [25-30]. Однотипность допущенных ошибок дает основание предполагать, что при описании результатов исследования отечественные авторы опирались не столько на немецкоязычный первоисточник, сколько на русскоязычный вторичный источник, содержащий недостаточно корректно переведенные фрагменты первоисточника. Надеемся, что изложенные в настоящей работе сведения помогут читателям составить более точное представление о полученных в исследовании данных и их значении для клинической практики.

## Список литературы

1. Архипов М.В. Выбор антитромбоцитарной терапии у пациентов со стабильной стенокардией. *Кардиология* 2018; 58(S1): 36-41. doi: 10.18087/cardio.2402.
2. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Антиагреганты в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и профилактике атеротромбоза у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца: аспекты эффективности и безопасности. *Кардиология* 2018; 58(2): 55-67. doi: 10.18087/cardio.2018.2.10035.
3. Тарловская Е.И. Формы выпуска и дозы ацетилсалициловой кислоты: значение для клинической практики. *Кардиология* 2018; 58(S5): 4-12. doi: 10.18087/cardio.2466.
4. Dammann H.G., Burkhardt F., Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(8): 1109-14. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00588.x.
5. Dietz R., Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* 2003; 92(6): 501-521. doi: 10.1007/s00392-003-0960-1.
6. Kübler W., Darius H. Primäre Prävention der koronaren Herzkrankheit mit Aspirin. *Z Kardiol* 2005; 94(Suppl 3): III/66-73. doi: 10.1007/s00392-005-1309-8.
7. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(7): 102-7.
8. Небиеридзе Д.В., Мелия А. Пациенты высокого риска: современная стратегия лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 9(6): 97-101.
9. Длительное применение ацетилсалициловой кислоты. Подходы к повышению приверженности терапии. *Consilium Medicum* 2017; 19(10): 144-5.
10. Darius H. Aspirin protect: Anwendungsbeobachtung dokumentiert gute Verträglichkeit. *Pharmazeutische Zeitung* 2006; 151(34): 3090-98.
11. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296.
12. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., et al. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 7:7-79. doi: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79.
13. DGK. ESC Pocket Guidelines: Management der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK) (Version 2013). Available at: <https://leitlinien.dgk.org/2015/pocket-leitlinie-management-der-stabilen-koronaren-herzkrankheit-khk/>. Cited 08.02.2019.
14. de Mey C. Sinn und Unsinn von Anwendungsbeobachtungen. *Medizinische Klinik* 2000; 95(1): 56-62. doi: 10.1007/BF03044984.
15. Dietrich E.S. Die meisten deutschen Anwendungsbeobachtungen sind zur Generierung wissenschaftlich valider Erkenntnisse nicht geeignet. *PharmacoEconomics – German Research Articles* 2009; 7(1): 3-14. doi: 10.1007/BF03320755.
16. Данишевский К.Д. Виды исследований в доказательной медицине. *Медицина* 2015; (1): 18-30.

17. Арутюнов Г.П., Архипов М.В., Бакалов С.А., Бокарев И.Н., Вышлов Е.В., Гиляревский С.Р. и др. Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательствах. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2016; 15(6): 441-7. doi:10.18087/rhj.2016.6.2297.
18. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 12(5): 567-573. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573.
19. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9678): 1849-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
20. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. 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. *Lancet* 2018; 392(10152): 1036-46. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
21. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., Tonkin A.M., Donnan G.A., Nelson M.R. et al; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1509-18. doi: 10.1056/NEJMoa1805819.
22. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1529-39. doi: 10.1056/NEJMoa1804988.
23. Walker J., Robinson J., Stewart J., Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007; 6(4): 519-22. doi: 10.1510/icvts.2007.155788.
24. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
25. Аверков О.В. Ацетилсалициловая кислота как антитромбоцитарное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительны с позиций доказательной медицины? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 9(2): 61-8.
26. Бубнова М.Г. Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца. *Российский кардиологический журнал* 2010; 15(4): 115-22. doi: 10.15829/1560-4071-2010-4-115-121.
27. Мычка В.Б. Особенности антиагрегантной терапии у женщин. *Эффективная фармакотерапия* 2011; 16: 6-10.
28. Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Лукина Ю.В., Воронина В.П., Киселева Н.В., Бойченко Е.С. и др. Сравнительная оценка антиагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препаратов кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты (результаты клинического исследования ИКАР). *Кардиология* 2012; 1: 74-82.
29. Стрижаков Л.А. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете: значение аспирина. *Российский кардиологический журнал* 2012; 2: 94-9. doi:10.15829/1560-4071-2012-2-94-99.
30. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2014; 79 (5): 298-302. doi: 10.18087/rhj.2014.5.1987.

## German observational study of the tolerability of enteric-coated acetylsalicylic acid and its presentation in Russian publications 2009-2018

**Bel'diev S. N.**

*PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology*

**Berezina E. I.**

*PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology*

**Gavrilenko N. G.**

*PhD, Associate Professor, Chair for Foreign Languages and Latin*

**Egorova I. V.**

*PhD, Assistant, Chair for Therapy and Cardiology*

**Medvedeva I. V.**

*PhD, Associate Professor, Chair for Therapy and Cardiology*

**Platonov D. Ju.**

*Doctor of Medicine, Head, Chair for Therapy and Cardiology*

*Tver State Medical University, Tver, Russia*

**Corresponding Author:** Bel'diev Sergej; **e-mail:** sbeldiev@yandex.ru

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Summary

The article discusses the inaccuracies made in some Russian publications when quoting a German-language paper presenting the results of a two-year observational study of the tolerability of enteric-coated acetylsalicylic acid.

**Keywords:** acetylsalicylic acid, enteric-coated form, tolerability, observational study, validity, translation equivalence

### References

1. Arkhipov M.V. Vybór antitrombocitarnoj terapii u pacientov so stabil'noj stenokardiej [Selection of antiplatelet therapy for patients with stable angina]. *Kardiologia [Cardiology]* 2018; 58(S1): 36-41. doi: 10.18087/cardio.2402. (In Russ.)
2. Perepech N.B., Mikhailova I.E. Antiagreganty v pervichnoj profilaktike serdečno-sosudistyh zabolevanij i profilaktike aterotromboza u bol'nyh so stabil'noj formoj ishemičeskoj bolezni serdca: aspekty jeffektivnosti i bezopasnosti [Antiaggregants in primary prevention of cardiovascular diseases and in prevention of atherothrombosis in patients with stable ischemic heart disease: aspects of efficacy and safety]. *Kardiologija [Cardiology]* 2018; 58(2): 55-67. doi: 10.18087/cardio.2018.2.10035. (In Russ.)
3. Tarlovskaya E.I. Formy vypuska i dozy acetilsalicilovoj kisloty: znachenie dlja kliničeskoj praktiki [Dosage forms and doses of acetylsalicylic acid: significance for clinical practice]. *Kardiologija [Cardiology]* 2018; 58(S5): 4-12. doi: 10.18087/cardio.2466. (In Russ.)
4. Dammann H.G., Burkhardt F., Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(8): 1109-14. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00588.x.



5. Dietz R., Rauch B. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. Issued by the executive committee of the German Society of Cardiology – Heart Circulation Research. *Z Kardiol* 2003; 92(6): 501-21. doi: 10.1007/s00392-003-0960-1. (In Germ.)
6. Kübler W., Darius H. Primary prevention of coronary heart disease with aspirin. *Z Kardiol* 2005; 94(Suppl 3): III/66-73. doi: 10.1007/s00392-005-1309-8. (In Germ.)
7. Rafalsky V.V., Krikova A.V., Baglikov A.N. Osobennosti klinicheskoy farmakologii acetilsalicilovoy kisloty kak antitromboticheskogo preparata [Clinical pharmacology of acetylsalicylic acid as an antithrombotic agent]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2009; 8(7): 102-7. (In Russ.)
8. Nebieridze D.V., Meliya A. Pacienty vysokogo riska: sovremennaja strategija lechenija. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2010; 9(6): 97-101. (In Russ.)
9. Dlitel'noe primenenie acetilsalicilovoy kisloty. Podhody k povysheniju priverzhennosti terapii [Long-term use of acetylsalicylic acid. Approaches to increasing adherence to therapy]. *Consilium Medicum* 2017; 19(10): 144-5. (In Russ.)
10. Darius H. Documentation of good tolerability of Aspirin protect in an observational study. *Pharm Zeit* 2006; 151(34): 3090-98. (In Germ.)
11. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296.
12. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. Rekomendacii po lecheniju stabil'noj ishemicheskoj bolezni serdca. ESC 2013 [2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2014; 7: 7-79. doi: 10.15829/1560-4071-2014-7-7-79. (In Russ.)
13. DGK. ESC Pocket Guidelines: Management der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK) (Version 2013). Available at: <https://leitlinien.dgk.org/2015/pocket-leitlinie-management-der-stabilen-koronaren-herzkrankheit-khk/>. Cited 08.02.2019 (In Germ.)
14. de Mey C. Sense and nonsense in post-authorization surveillance. *Med Klin (Munich)* 2000; 95(1): 56-62. doi: 10.1007/BF03044984. (In Germ.)
15. Dietrich E.S. Most post-marketing surveillance studies in Germany are not useful to generate valid scientific evidence. *PharmacoEconomics – German Research Articles* 2009; 7(1): 3-14. doi: 10.1007/BF03320755. (In Germ.)
16. Danishevskiy K.D. Vidy issledovanij v dokazatel'noj medicine [Types of studies in evidence-based medicine]. *Medicina [Medicine]* 2015; (1): 18-30. (In Russ.)
17. Arutyunov G.P., Arhipov M.V., Bakalov S.A., Bokarev I.N., Vyshlov E.V., Gilyarevskiy S.R. et al. Mesto i znachenie nabljudatel'nyh issledovanij NOAK u pacientov s neklapannoj fibrilljaciej predserdij s pozicii mediciny, osnovanno na dokazatel'stvah [Place and significance of observational studies of NOACs in patients with non-valvular atrial fibrillation from the standpoint of evidence-based medicine]. *Serdce: zhurnal dlja praktikujushhih vrachej [Russian Heart Journal]* 2016; 15(6): 441-7. doi: 10.18087/rhj.2016.6.2297. (In Russ.)
18. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Randomizirovannye klinicheskie issledovanija i nabljudatel'nye issledovanija: sootnoshenie v ierarhii dokazatel'stv jeffektivnosti lekarstv [Randomised clinical trials and observational studies: the ratio in the hierarchy of evidence of the efficacy of drugs]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]* 2016; 12(5): 567-573. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573. (In Russ.)



19. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9678): 1849-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
20. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. 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. *Lancet* 2018; 392(10152): 1036-46. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
21. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., Tonkin A.M., Donnan G.A., Nelson M.R. et al; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1509-18. doi: 10.1056/NEJMoa1805819.
22. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1529-39. doi: 10.1056/NEJMoa1804988.
23. Walker J., Robinson J., Stewart J., Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007; 6(4): 519-22. doi: 10.1510/icvts.2007.155788.
24. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. *Klinicheskaja jepidemiologija. Osnovy dokazatel'noj mediciny [Clinical epidemiology. The essentials].* Moscow: Media Sfera, 1998. 352 p. (In Russ.)
25. Averkov O.V. Acetilsalicilovaja kislota kak antitrombocitarnoe sredstvo: kakie lekarstvennye formy preparata predpochtitel'ny s pozicij dokazatel'noj mediciny? [Acetylsalicylic acid as an anti-platelet agent: what forms should be used, according to evidence-based medicine?] *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]* 2010; 9(2): 61-8. (In Russ.)
26. Bubnova M.G. Aspirin v profilaktike aterotromboza i koronarnoj bolezni serdca [Aspirin in the prevention of atherothrombosis and coronary heart disease]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2010; (4): 115-21. doi: 10.15829/1560-4071-2010-4-115-121. (In Russ.)
27. Mychka V.B. Osobennosti antiagregantnoj terapii u zhenshhin [Features of antiplatelet therapy in women]. *Jeffektivnaja farmakoterapija [Effective Pharmacotherapy]* 2011; 16: 6-10. (In Russ.)
28. Martsevich S.Yu., Tolpygina S.N., Lukina Yu.V. Voronina V.P., Kiseleva N.V., Boychenko E.S. et al. Sravnitel'naja ocenka antiagregantnoj jeffektivnosti original'nogo i vosproizvedennogo preparatov kishechnorastvorimoj formy acetilsalicilovoj kisloty (rezul'taty klinicheskogo issledovanija IKAR) [Comparative evaluation of antiplatelet effectiveness drugs of original and reproduced enteric forms of acetylsalicylic acid (clinical study ICAR)]. *Kardiologija [Cardiology]* 2012; 1: 74-82. (In Russ.)
29. Strizhakov L.A. Profilaktika serdechno-sosudistyh oslozhhenij pri saharanom diabete: znachenie aspirina [Prevention of cardiovascular complications in diabetes mellitus: the role of aspirin]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]* 2012; 2: 94-9. doi:10.15829/1560-4071-2012-2-94-99. (In Russ.)
30. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Acetilsalicilovaja kislota v pervichnoj profilaktike serdechno-sosudistyh zabojevanij [Acetylsalicylic acid in primary prevention of cardiovascular diseases]. *Serdce: zhurnal dlja praktikujushhh vrachej [Russian Heart Journal]* 2014; 79(5): 298-302. doi:10.18087/rhj.2014.5.1987. (In Russ.)