

Место ривароксабана в лечении пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца

О.В. Аверков✉, ORCID: 0000-0002-3010-755X, e-mail: oleg.averkov@gmail.com

Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова; 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

В аналитической статье обсуждаются замысел и результаты недавнего исследования COMPASS. Особое внимание уделено деталям сравнения эффективности и безопасности сочетания ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты с таковыми при использовании только ацетилсалициловой кислоты у больных со стабильной ишемической болезнью сердца. Среди аргументов в пользу достаточно широкого длительного использования комбинации антиагреганта и антикоагулянта, помимо существенного снижения риска суммы традиционно учитываемых событий (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность), выделено привлекательное влияние обсуждаемой антитромботической стратегии на общую смертность больных, приемлемое соотношение эффективности и геморрагической безопасности, прежде всего отсутствие увеличения риска кровотечений со смертельным исходом и риска внутричерепных кровотечений. Описаны подходы к отбору больных ишемической болезнью сердца для участия в длительном лечении сочетанием ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты. Упомянуты альтернативные возможности усиления вторично-профилактических эффектов ацетилсалициловой кислоты, приведены аргументы в пользу предпочтительности обсуждаемого в статье подхода.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, ацетилсалициловая кислота, ривароксабан, вторичная профилактика.

Для цитирования: Аверков О.В. Место ривароксабана в лечении пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца. *Медицинский совет*. 2019;(16):34-41. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-34-41.

Конфликт интересов: статья публикуется при поддержке компании АО «БАЙЕР» (PP-XAR-RU-0228-1).

The Role of Rivaroxaban in the Treatment of Patients with Stable Coronary Artery Disease

Oleg V. Averkov✉, ORCID: 0000-0002-3010-755X, e-mail: oleg.averkov@gmail.com

Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov; 23, Veshnyakovskaya UL., Moscow, 111539, Russia
Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova UL., Moscow, 117997, Russia

Abstract

An analytical article discusses the design and results of the recent COMPASS study. Particular attention is paid to the details of comparison of the efficacy and safety of rivaroxaban combined with acetylsalicylic acid and the efficacy and safety of drugs containing acetylsalicylic acid only in patients with stable coronary artery disease. In addition to a significant reduction in the risk of the sum of traditionally recognizable events (myocardial infarction, stroke, cardiovascular mortality), among the arguments in favour of fairly widespread prolonged use of the antiplatelet agent combined with anticoagulant is an attractive effect of the debated antithrombotic strategy on the overall mortality of patients, an acceptable ratio of efficacy and hemorrhagic safety, first of all the absence of the increased risk of fatal bleeding and the risk of intracranial bleeding. The article describes approaches to the selection of patients with coronary artery disease for the participation in the long-term treatment with rivaroxaban combined with acetylsalicylic acid. Alternative possibilities for enhancement of the secondary prophylactic effects of acetylsalicylic acid are mentioned, the arguments supporting the preference of the approach discussed in the article are presented.

Keywords: stable coronary artery disease, previous myocardial infarction, acetylsalicylic acid, rivaroxaban, secondary prevention

For citation: Averkov O.V. The Role of Rivaroxaban in the Treatment of Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):34-41. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-34-41.

Conflict of interest: The article is published with the support of BAYER (PP-XAR-RU-0228-1).

ВВЕДЕНИЕ

Стабильная ишемическая болезнь сердца (СИБС) – достаточно широкое понятие, включающее как больных со стабильной стенокардией, так и тех, кто не имеет симптомов ишемии миокарда, но пережил эпизод острого коронарного синдрома (ОКС) и/или реваскуляризацию миокарда (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ)), а иногда имеет только подтвержденное стенозирующее поражение коронарных артерий сердца (без клинических проявлений). Подразумевается, что общим морфологическим субстратом разных клинических вариантов СИБС является коронарный атеросклероз различной степени выраженности [1]. Еще одним важным поводом для выделения и совместного рассмотрения подобной популяции больных является общий комплекс немедикаментозных и лекарственных вмешательств, направленных на улучшение выживаемости таких больных, а также на снижение инвалидизации, вызванной острыми сосудистыми катастрофами (тромбозом коронарных артерий, артерий головного мозга и периферических артерий) и их последствиями.

Среди медикаментозных вмешательств, используемых для достижения этих целей, важнейшее место отводится «аспиринотерапии», многие годы являвшейся безальтернативным подходом к длительной, фактически пожизненной, профилактике тромбоза, осложняющего атеросклероз, прежде всего коронарный [2]. В последние годы, наряду с признанием неприемлемо высокой частоты атеротромботических событий и смертельных исходов при длительном наблюдении за больными с СИБС (чаще всего речь идет о больных, переживших инфаркт миокарда (ИМ)) [3], предпринимаются попытки усилить длительную антитромботическую терапию СИБС за счет присоединения к ацетилсалициловой кислоте (АСК) второго [4, 5] и даже третьего (в дополнение к АСК и клопидогрелу) [6] антитромботического средства.

Одной из достаточно успешных попыток подобного усиления антитромботического воздействия при СИБС является длительное сочетанное применение профилактической дозы АСК и минимальной дозы прямого ингибитора Ха-фактора ривароксабана. Возможности для успешного использования такого сочетания достаточно убедительно обозначены в результатах крупного многоцентрового исследования COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies – Сердечно-сосудистые исходы у людей при использовании антикоагулянтных стратегий) [7, 8].

ИССЛЕДОВАНИЕ COMPASS

Исследование III фазы COMPASS было задумано и реализовано как проспективное международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное и контролируемое. В него включались больные с СИБС и/или заболеваниями периферических артерий (ЗПА).

Основной идеей исследования была оценка возможности ривароксабана во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний при использовании его в сочетании с АСК и в виде монотерапии [7].

С позиции заявленного в названии статьи определения места ривароксабана в лечении пациентов с СИБС крайне важны детали отбора таких больных в обсуждаемое исследование [7]. Пациент с СИБС должен был иметь перенесенный ИМ (в пределах 20 лет до включения) или многососудистое поражение коронарного русла с клиникой стенокардии или с указаниями на стабильную или нестабильную стенокардию в прошлом, или многососудистую реваскуляризацию (ЧКВ или КШ) в прошлом. Отдельных разъяснений требует понятие «многососудистости», использованное в данном исследовании, позволяющее распространить результаты COMPASS на достаточно большую популяцию больных СИБС. Требовалось наличие стенозов, суживающих просвет двух и более крупных ветвей коронарных артерий сердца на 50 и более процентов от их внутреннего диаметра. Подтверждение этих сужений допускалось либо с помощью стандартной коронарографии, либо, предположительно, с помощью неинвазивного исследования в виде визуализации миокарда и/или результатов стресс-тестов (физической нагрузки или фармакологически), указывающих на значительную ишемию в двух и более «коронарных территориях»; или на одной «коронарной территории», если имелось подтверждение реваскуляризации в хотя бы еще одной альтернативной «коронарной территории». Не менее важным было то, что вышеперечисленных критериев было достаточно только для больных с СИБС в возрасте 65 лет и старше. Для включения в COMPASS больных моложе этой возрастной границы требовалось доказанное сопутствующее атеросклеротическое поражение артерий одного из периферических бассейнов – сонных артерий и артерий нижних конечностей (критерии – см. ниже). Но наличие мультифокального атеросклероза у больных с СИБС моложе 65 лет не было обязательным, если у них имелись два любых других фактора риска: курение (к началу участия в исследовании или прекращение в пределах ближайшего года), сахарный диабет, нарушение функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин), нетяжелая недостаточность кровообращения, нелакунарный ишемический инсульт давностью более 1 мес. Особую группу больных СИБС в исследовании COMPASS составили больные, включенные в него в пределах 4–14 дней после КШ (включение их было возможным не ранее чем через 24 часа после удаления дренажей и не ранее чем через 12 часов после применения любого антикоагулянта).

Отдельного обсуждения (за пределами данной статьи) требуют результаты COMPASS у больных без документированной СИБС, имеющих клинические/инструментальные признаки или проявления атеросклероза периферических артерий [9]. Критериями включения для этих больных были: реваскуляризация артерий ниж-

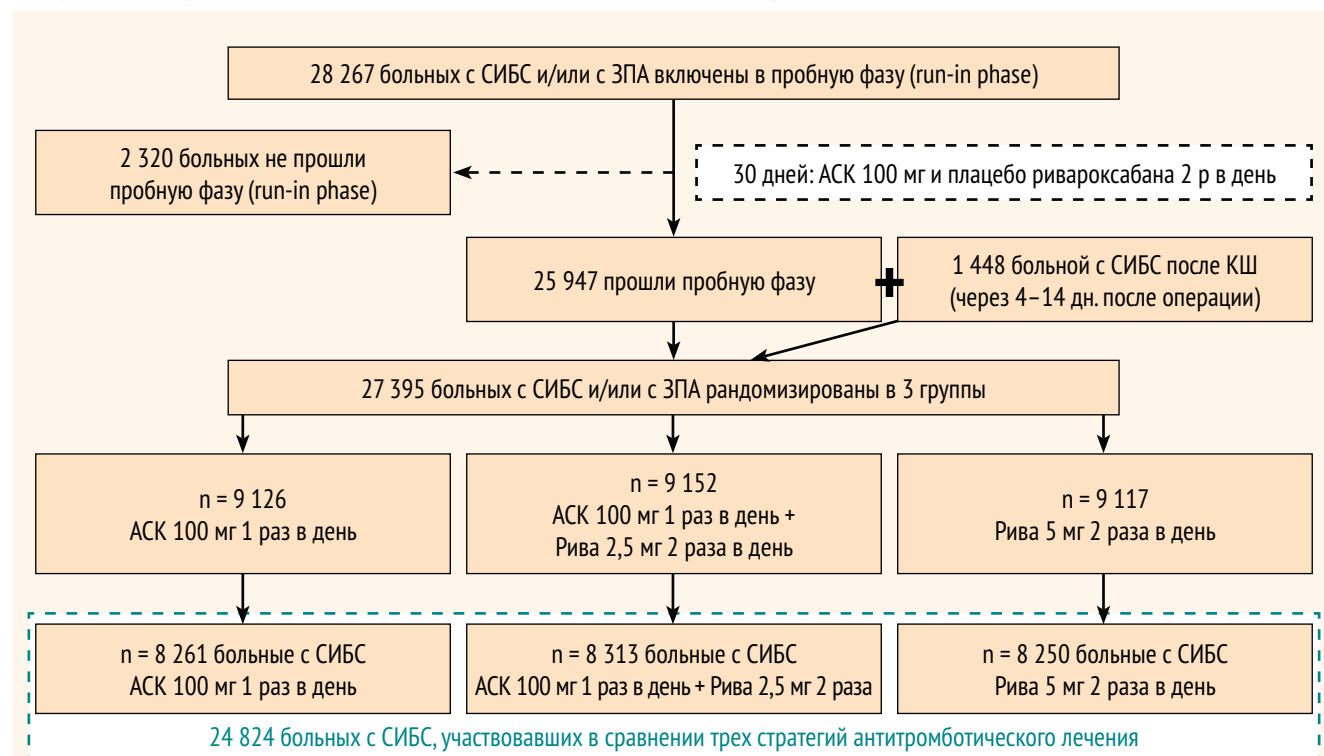
них конечностей в прошлом (аорто-бедренное шунтирование или шунтирование артерий нижних конечностей, чрескожное внутрисосудистое вмешательство на подвздошных артериях или артериях, расположенных ниже паховой связки), ампутация конечности в связи с заболеванием артерий, наличие перемежающейся хромоты. В случае перемежающейся хромоты требовалось сочетание ее как минимум с одним дополнительным критерием – низким лодыжечно-плечевым индексом (менее 0,90), подтвержденным при ангиографии или с помощью ультразвука сужением артерий нижних конечностей на 50 и более процентов, поражением каротидного бассейна (реваскуляризация или бессимптомный каротидный стеноз на 50 и более процентов по данным ультразвука или ангиографии).

Важной, редко упоминаемой деталью отбора больных в исследование COMPASS была так называемая пробная фаза (run-in phase), продолжавшаяся 30 дней и подразумевавшая обязательный прием АСК и плацебо ривароксабана практически у всех первоначально отобранных больных (исключение составили больные из особой группы с недавним КШ – см. выше) (рис. 1). Основной идеей этого «оценочного» периода было выявление больных с неспособностью следовать предписанной схеме приема препаратов (по итогам 30 дней производился подсчет принятых лекарств, и больные, принявшие менее 80% доз АСК или ривароксаба-

на, в последующие фазы исследования не включались). Эту фазу не смогли преодолеть более 2000 больных (рис. 1), большинство – по вышеуказанной причине. Но были и те, кто отозвал согласие на участие, у кого-то выявились критерии исключения (перечень их – см. ниже), у небольшой части потенциальных участников произошли неблагоприятные события, в том числе смертельные.

Среди состояний и заболеваний, не допускавших включения больных в исследование COMPASS (критериев исключения), были: высокий риск кровотечения, любой инсульт в пределах месяца (геморрагический инсульт и лакунарный инсульт – в любое время в прошлом), тяжелая сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка менее 30% или симптомы на уровне III–IV функциональных классов Нью-Йоркской Ассоциации Сердца, расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин, необходимость в двойной антитромбоцитарной терапии, антитромбоцитарной терапии, отличной от АСК, наличие других показаний к антикоагулянтной терапии, известное несердечно-сосудистое заболевание с плохим прогнозом (например, онкозаболевание с метастазами) или повышающее риск нежелательных реакций на вмешательства, предусмотренные исследованием, известная гиперчувствительность или известные противопоказания к ривароксабану, АСК, пантопрозолу и к наполните-

● **Рисунок 1.** Замысел, структура и распределение больных в группы сравнения в исследовании COMPASS
● **Figure 1.** Design, profile and distribution of patients to the comparison groups in the COMPASS study



СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца, ЗПА – заболевания периферических артерий, КШ – коронарное шунтирование, АСК – ацетилсалициловая кислота, Рива – ривароксабан.

лям их лекарственных форм, системное лечение сильными ингибиторами СYP 3A4 и р-гликопротеина (например, азольными противогрибковыми средствами и ВИЧ-протеазами), системное лечение сильными ингибиторами СYP 3A4 (например, рифампицин, рифабутин, фенobarбитал, фенитоин, карбамазепин), любое известное заболевание печени, связанное с коагулопатией, беременность и неадекватная контрацепция у женщин с детородным потенциалом [7].

Итоговая схема отбора и распределения больных по группам сравниваемых антитромботических стратегий представлена на *рисунке 1*.

Первоначально количество потенциальных включенных в исследование больных рассчитывалось таким образом, чтобы в течение 4 лет наблюдения ожидаемое число основных анализируемых неблагоприятных событий составило 2 200. В итоге в исследование, в котором приняли участие 602 учреждения из 33 стран, были рандомизированы 27 395 больных, в том числе 682 в 15 центрах в РФ.

После 30-дневного пробного периода больных со стабильным течением ИБС или ЗПА ($n = 27\,395$) рандомизировали в 3 группы лечения: ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут в дополнение к приему АСК 100 мг 1 р/сут; ривароксабан в дозе 5 мг 2 р/сут; АСК в дозе 100 мг 1 р/сут. Почти все рандомизированные пациенты прошли заключительный визит периода наблюдения, выбыли из наблюдения менее 1% больных.

Главной конечной точкой при сравнении трех подходов к вторичной антитромботической профилактике была сумма таких событий, как ИМ, инсульт и сердечно-сосудистая смерть (далее основные сердечно-сосудистые события – ОССС). Среди других (вторичных) конечных точек исследования – сочетание смертельных исходов, связанных с ИБС, случаи ИМ, ишемического инсульта и острой ишемии конечностей. Кроме этого, сравнивали частоту развития (суммарно) случаев ИМ, ишемического инсульта, сердечно-сосудистой смерти и острой ишемии конечности. Отдельно сравнивали частоту смертельных исходов с любой или неопределенной причиной (далее – общая смертность).

Главной конечной точкой безопасности были крупные кровотечения в соответствии с модифицированным определением Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH): фатальное кровотечение и (или) клинически очевидное кровотечение в критическую область или орган, включая внутричерепное кровотечение, кровотечения с локализацией в спинном мозге, глазах, ретроперитонеальном пространстве, суставах, перикарде или мышцах с развитием компартмент-синдрома, кровотечение в зоне хирургического вмешательства, требующее проведения повторной операции, и (или) кровотечение, требующее госпитализации.

Важнейшим итогом исследования COMPASS можно считать его досрочное прекращение (примерно на 1 год раньше расчетного срока). Произошло это из-за статистически значимого преимущества на уровне частоты ОССС

у сочетания ривароксабана с АСК по сравнению с «монотерапией» АСК. Сумма таких событий через почти два года от начала вмешательства составила 379 (4,1%) случаев в группе совместного применения ривароксабана и АСК и 496 (5,4%) случаев в группе лечения АСК (отношение рисков (ОР) по ОССС составило 0,76 (95% доверительный интервал (ДИ) от 0,66 до 0,86; $p < 0,001$). Группа больных, получавших только ривароксабан (5 мг 2 раза в день), по частоте этих событий заняла промежуточное положение – 448 (4,9%) случаев, которое не имело значимых отличий от двух других групп. Номинальное преимущество комбинации антиагреганта и антикоагулянта перед «монотерапией» АСК было зарегистрировано на уровне еще одного важного показателя – общей смертности: 313 (3,4%) случаев смерти в группе ривароксабана в сочетании с АСК и 378 (4,1%) случаев смерти в группе монотерапии АСК (ОР 0,82; 95% ДИ от 0,71 до 0,96; $p = 0,01$ – исходно заявленное пороговое значение p для официального подтверждения статистической значимой разницы – 0,0025, формально не достигнуто) [8].

Вполне ожидаемой платой за внушительное преимущество перед АСК у комбинированной терапии (АСК и ривароксабаном) оказалось увеличение частоты крупных кровотечений: (3,1% и 1,9% в группе сочетанной терапии и в группе АСК, соответственно; ОР 1,70; 95% ДИ от 1,40 до 2,05; $p < 0,001$). Плата эта выглядит вполне приемлемой, т. к. речь не идет о значимом увеличении риска фатальных кровотечений или кровотечений в структуры головного мозга. Основную разницу в частоте кровотечений обеспечили кровотечения, потребовавшие госпитализации или ведения больных в условиях отделений неотложной помощи. Большинство крупных геморрагических событий во всех трех группах составили кровотечения с локализацией в желудочно-кишечном тракте [8].

Результаты сравнения терапии ривароксабаном в сочетании с АСК и монотерапии АСК на уровне событий главной конечной точки и крупных кровотечений оказались сходными в большинстве подгрупп, выделенных на основании возраста, пола, географического региона, расовой или этнической принадлежности, массы тела, функции почек и факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (табакокурение, артериальная гипертензия, сахарный диабет или дислипидемия) [8].

В итоге сравнения трех антитромботических стратегий в исследовании COMPASS в целом наиболее удачным оказалось использование сочетания ривароксабана и АСК. Монотерапия ривароксабаном 5 мг 2 раза в день из-за отсутствия преимущества перед АСК на уровне ОССС, а главное, из-за явного проигрыша на уровне внутричерепных кровотечений, оказалась вне интересов производителя, а значит, и практических врачей. Поэтому в рамках заявленной в названии статьи темы далее речь пойдет в основном о преимуществах сочетания АСК и ривароксабана (в дозе 2,5 мг 2 раза в день) перед недавним многолетним стандартом вторичной профилактики у больных с СИБС – АСК.

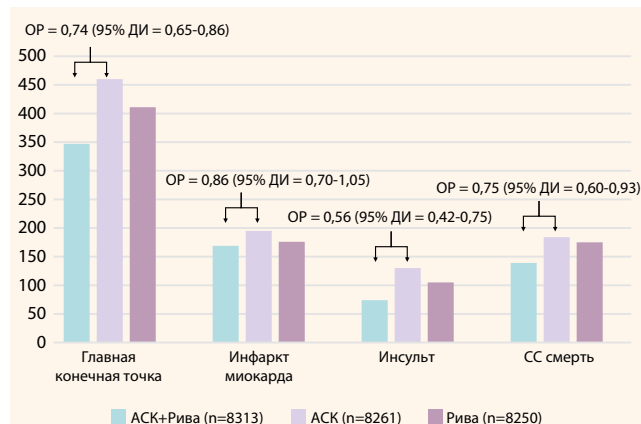
БОЛЬНЫЕ СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС В ИССЛЕДОВАНИИ COMPASS

Вполне ожидаемо больные с СИБС составили абсолютное большинство участников исследования COMPASS – почти 25 тыс. человек (рис. 1). Закономерно, что это группа больных была подвергнута отдельному, заранее запланированному анализу [10]. Для представления этих больных ниже приведены их основные усредненные характеристики, отчасти позволяющие соотнести их с больными, встречающимися в обычной врачебной практике. Средний возраст рандомизированных с СИБС – 69 лет, 80% из них мужского пола, 20% – действующие курильщики (еще почти 50% – бросившие курить), средний индекс массы тела выше нормы – 28,4 кг/м², 37% больных – с сахарным диабетом, 3/4 – с артериальной гипертензией, у каждого пятого – СИБС в сочетании с периферическим атеросклерозом, почти 70% перенесли ИМ, более 60% имеют множественное поражение коронарных артерий, почти 60% – подвергнуты ЧКВ, каждый третий – АКШ. Большинство (92%) получали гиплипидемическую терапию, 3/4 – бета-блокатор и ингибитор АПФ или блокатор рецепторов к ангиотензину [10].

Как и предполагалось, преимущество сочетанной анти тромботической терапии перед традиционным подходом с использованием АСК у больных с СИБС совпадало с таковым в исследовании COMPASS в целом. Так, ОССС случились у 347 больных из 8313 СИБС, рандомизированных в группу АСК в сочетании с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день (4,13%), тогда как в группе из 8261 больного, получавшего только АСК, эти события за тот же период времени произошли у 460 больных (5,57%) – ОР составило 0,74, а 95% ДИ – 0,65–0,86 (рис. 2). Значительное преимущество сочетанной терапии на уровне главной конечной точки обеспечило почти дву-

● **Рисунок 2.** Число клинических событий у больных с СИБС, рандомизированных в исследование COMPASS

● **Figure 2.** Number of clinical events in patients with SCAD randomized to the COMPASS study



Главная конечная точка – инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть. АСК+рива – больные, получавшие АСК в сочетании с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в день, АСК – больные, получавшие только АСК, Рива – больные, получавшие ривароксабан (без АСК) 5 мг 2 раза в день. ОР – отношение рисков. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

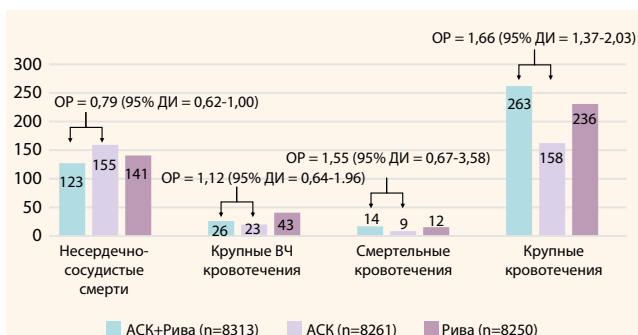
кратное снижение риска инсульта (рис. 2) и статистически значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти (рис. 2), тогда как тенденция к меньшей частоте случившихся ИМ в этой группе оказалась статистически незначимой (рис. 2) [10].

Преимущество сочетания ривароксабана с аспирином у больных с СИБС подтвердилось и на уровне вторичных конечных точек эффективности [10].

При сравнении геморрагической безопасности сравниваемых анти тромботических стратегий обошлось без неожиданных результатов. Группа больных, получавших сочетание АСК и ривароксабана, имела значительно больше крупных кровотечений, чем группа больных, получавших только АСК (рис. 3) [10]. Об относительной «безобидности» этой разницы свидетельствует отсутствие различий между этими группами по частоте кровотечений со смертельным исходом, по частоте внутричерепных кровотечений и по частоте случаев смерти от несердечных причин (рис. 3) [10]. Важно отметить, что избыток кровотечений в группе с СИБС отмечен только в первый год применения комбинированной терапии, а при последующем наблюдении лечение ривароксабаном 2,5 мг дважды в день в сочетании с АСК оказалось вполне сопоставимым по геморрагической безопасности с монотерапией АСК. В то же время влияние на риск значимых ишемических событий, а также смерти сохранялось на протяжении всего исследования.

● **Рисунок 3.** Число клинических событий, характеризующих безопасность лечения, у больных с СИБС, рандомизированных в исследование COMPASS

● **Figure 3.** Number of clinical events characterizing the safety of treatment in patients with SCAD randomized to the COMPASS study



АСК+рива – больные, получавшие АСК в сочетании с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в день, АСК – больные, получавшие только АСК, Рива – больные, получавшие ривароксабан (без АСК) 5 мг 2 раза в день. Крупные ВЧ кровотечения – крупные внутричерепные кровотечения. ОР – отношение рисков. 95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

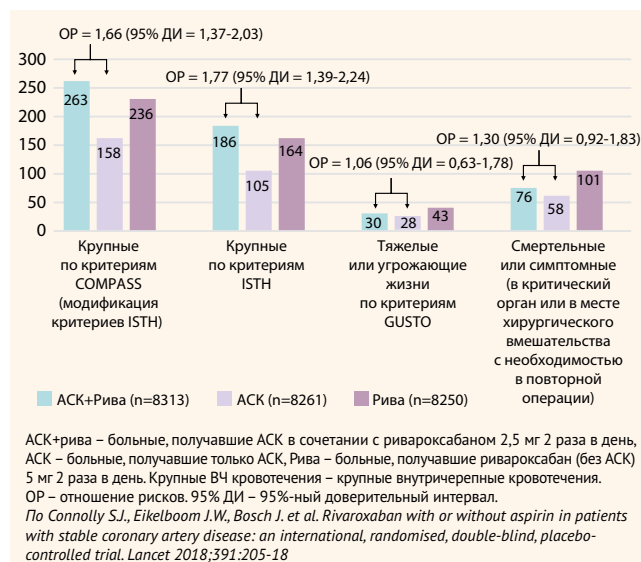
По Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;391:205-18

Обсуждая геморрагическую безопасность сравниваемых подходов, следует привлечь внимание к особому положению исследования COMPASS, в котором, в отличие от многих ранее реализованных исследований, определение крупного кровотечения было существенно изменено (по требованию регуляторных органов). Стандартное, пока нечасто используемое определение

ISTH было модифицировано, а по сути, расширено за счет включения в число крупных геморрагических событий, кровотечений в зоне хирургического вмешательства, потребовавших повторных операций, и кровотечений, приведших к госпитализации (включая обращения за неотложной помощью фактически без пребывания в стационаре, т. е. с выпиской в день обращения). Вполне закономерно это изменение определения крупного кровотечения привело к увеличению частоты крупных кровотечений во всех группах и привлекло внимание к соотношению геморрагической безопасности двух основных сравниваемых антитромботических стратегий (рис. 4, левая часть диаграммы – крупные кровотечения по критериям COMPASS). Использование альтернативных определений крупного (тяжелого) кровотечения позволяет более оптимистично смотреть на геморрагическую безопасность сочетанной антитромботической терапии – абсолютная разница в частоте кровотечений по исходным критериям ISTH между группами АСК и сочетанной терапии выглядит уже не столь зловеще, хотя и остается статистически значимой (рис. 4), а вот разница по смертельным и симптомным кровотечениям уже статистически незначима (рис. 4, правая часть диаграммы), тогда как при сравнении тяжелых или угрожающих жизни кровотечений по критериям GUSTO разница фактически отсутствует (рис. 4) [8].

● **Рисунок 4.** Крупные кровотечения с использованием различных критериев их диагностики у больных с СИБС, рандомизированных в исследование COMPASS

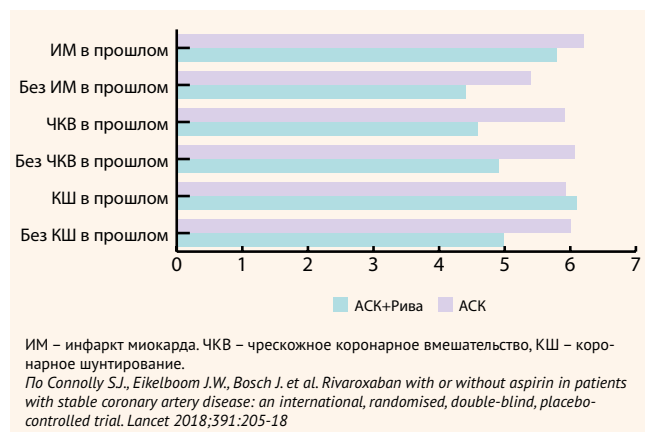
● **Figure 4.** Major bleeding using various criteria for their diagnosis in patients with SCAD randomized to the COMPASS study



Анализ сравнения эффективности в подгруппах у пациентов с СИБС показал, что применение комбинированной терапии низкой дозой ривароксабана в сочетании с АСК позволило снизить частоту событий первичной конечной точки эффективности как у пациентов,

● **Рисунок 5.** Частота событий (%) главной конечной точки эффективности (ИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) в подгруппах больных СИБС в исследовании COMPASS

● **Figure 5.** Frequency of events (%) of the main efficacy endpoint (MI, stroke, or cardiovascular death) in the subgroups of patients with SCAD in the COMPASS study



ранее перенесших ИМ (68% от всех больных группы СИБС), так и у больных без ИМ в прошлом (рис. 5). Преимущество комбинированной терапии перед монотерапией АСК не зависело от факта и способа реваскуляризации в прошлом (рис. 5). Более того, в подгруппе больных, фоновое ведение которых соответствовало основным современным стратегиям вторичной профилактики, фактически не оставляющим зазора для дальнейшего снижения риска с помощью лекарства (они не курят, получают β-адреноблокатор, ингибитор АПФ и гиполипидемический препарат), преимущество комбинированной терапии ривароксабаном и АСК перед лечением только АСК было сопоставимо с таковым у больных, где эти стратегии использовались неадекватно. Кроме этого, анализ в подгруппе больных, достаточно длительно пребывающих в стабильном состоянии (отсутствие ИМ или реваскуляризации миокарда в ближайшие к рандомизации два года, n = 18 207), показал, что преимущество добавления ривароксабана к АСК у этих больных было сходным с таковым у перенесших ИМ в предшествующие 2 года [8].

Таким образом, сочетание низкой дозы ривароксабана с АСК представляется одной из наиболее удачных стратегий усиленной антитромботической вторичной профилактики в достаточно широком спектре больных с СИБС. Это положение нашло отражение в свежих Европейских рекомендациях по хроническому коронарному синдрому [11]. В тексте этого документа буквально сказано: «добавление второго антитромботического препарата к АСК для долгосрочной вторичной профилактики следует рассматривать у пациентов с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений (класс IIa)». Среди возможных вариантов «второго антитромботического препарата» обозначен ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день. При этом высокий риск ишемических событий определен как наличие распространенного многососудистого пораже-

ния [коронарных артерий] в сочетании как минимум с одним из перечисленных ниже факторов: сахарный диабет, требующий медикаментозного лечения, неоднократный ИМ в прошлом, поражение периферических артерий, хроническая болезнь почек с расчетной СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м². К состояниям, указывающим на повышенный риск кровотечения, в данном документе отнесены: геморрагический или ишемический инсульт в прошлом, другая внутричерепная патология, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия, обусловленная возможной потерей крови на уровне желудочно-кишечного тракта, другая желудочно-кишечная патология с повышенным риском кровотечения, печеночная недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатия, крайние старость или хрупкость больного (extreme old age and frailty), почечная недостаточность, требующая диализа, или с СКФ менее 15–59 мл/мин/1,73 м².

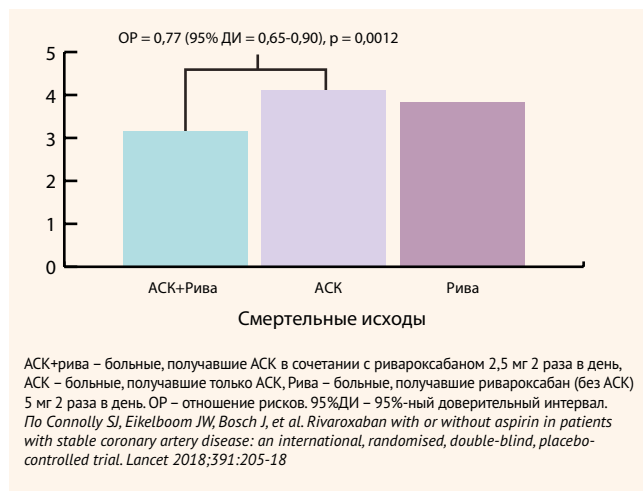
Говоря о конкурентных стратегиях, следует обсуждать отчасти успешные попытки усиливать действие АСК вторым антиагрегантом, как правило, представителем блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Здесь будет уместно указать, что в этих исследованиях дополнительное преимущество от присоединения второго антиагреганта реализовывалось в основном на уровне нефатальных событий, чаще всего на уровне снижения риска ИМ и без демонстрации заметного влияния на смертность больных [4, 5]. Кроме этого, более узкие критерии отбора больных в эти исследования привели к тому, что их результаты имеют отношение к достаточно небольшой доле больных из реальной практики. Например, к больным, перенесшим ИМ в ближайшие 2 года [5]. Критерии отбора больных СИБС в исследовании COMPASS существенно шире и позволяют переносить результаты исследования на гораздо большую часть больных СИБС из реальной клинической практики [12], где финальным аргументом в пользу предпочтительности использования сочетанного воздействия на тромбоциты и свертывание крови является достаточно убедительное снижение общей смертности (при сравнении с использованием только АСК), заметное даже на уровне подгруппы больных с СИБС (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования COMPASS обозначили новые возможности в снижении риска основных сердечно-сосудистых событий и смерти в достаточно широком спектре больных со стабильной ишемической болезнью сердца за счет длительного совместного применения низкой дозы ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты. Отбирая больных для потенциально успешной реализации такой стратегии, врачу придется руководствоваться в основном критериями отбора больных в исследование COMPASS. В качестве поводов для применения обсуждаемой выше двойной антитромботической терапии у лиц 65 лет и старше вполне

● **Рисунок 6.** Общая смертность у больных СИБС в основных группах исследования COMPASS

● **Figure 6.** Total mortality in patients with SCAD in the main groups of the COMPASS study



достаточно перенесенный инфаркт миокарда (фактически – любой давности) и реваскуляризированное/нереваскуляризированное многососудистое поражение коронарных артерий сердца, при этом наличие симптомов стенокардии или признаков ишемии миокарда не является обязательным. У лиц моложе 65 лет перенесенный ранее инфаркт миокарда и/или многососудистое поражение сосудов сердца должны сочетаться либо с атеросклерозом несердечной локализации (артерии нижних конечностей, сонные артерии), либо с несколькими (минимум двумя) усугубляющими прогноз состояниями (курение, сахарный диабет, серьезно нарушенная функция почек, умеренная сердечная недостаточность, ишемический инсульт в прошлом). Среди основных состояний, призванных воздержаться от длительного сочетанного применения низкой дозы ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты – недавний (менее 1 месяца назад) ишемический инсульт, любое внутричерепное кровотечение в прошлом, повышенный риск крупного кровотечения, необходимость применения двух антиагрегантов или антикоагулянта в лечебной дозе, тяжелое нарушение функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/ч).

Важным условием успешной реализации подобной стратегии должно быть максимально информированное конструктивное сотрудничество больного и врача, назначившего обсуждаемую терапию. При этом со стороны больного крайне важно осознание цели и длительности назначенной терапии без отмены других лекарств, предназначенных для вторичной профилактики, а со стороны врача (и отчасти со стороны больного) – понимание стабильного источника ривароксабана для длительной, фактически многолетней, терапии.



Поступила / Received 16.08.2019
Отрецензирована / Review 30.08.2019
Принята в печать / Accepted 03.09.2019

Список литературы / References

- Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481–3488. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878.
- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Alberts MJ, Bhatt D.L., Mas J.L., Ohman E.M., Hirsch A.T., Röther J., Salette G., Goto S., Smith Jr.S.C., Chiau-Suong Liao, Wilson P.W.F., Steg P.G. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REDuction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2318–2326. doi: 10.1093/eurheartj/ehp355.
- Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E., Cacoub P., Cohen E.A., Creager M.A., Easton J.D., Hamm C.W., Hankey G.J., Johnston S.C., Mak K.H., Mas J.L., Montalescot G., Pearson T.A., Steg P.G., Steinhubl S.R., Weber M.A., Fabry-Ribaud L., Hu T., Topol E.J., Fox K.A. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1982–1988. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
- Bonaca M.P., Bhatt D.L., Storey R.F., Steg P.G., Cohen M., Kuder J., Goodrich E., Nicolau J.C., Parkhomenko A., López-Sendón J., Dellborg M., Dalby A., Špinar J., Aylward P., Corbalán R., Abola M.T.B., Jensen E.C., Held P., Braunwald E., Sabatine M.S. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2719–2728. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.524.
- Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P., Ameriso S.F., Dalby A.J., Fish M.P., Fox K.A., Lipka L.J., Liu X., Nicolau J.C., Ophuis A.J., Paolasso E., Scirica B.M., Spinar J., Theroux P., Wiviott S.D., Strony J., Murphy S.A. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1404–1413. doi: 10.1056/NEJMoa1200933.
- Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bruns N.C., Lanius V., Yuan F., Misselwitz F., Chen E., Diaz R., Alings M., Lonn E.M., Widimsky P., Hori M., Avezum A., Piegas L.S., Bhatt D.L., Branch K.R.H., Probstfield J.L., Liang Y., Liu L., Zhu J., Maggioni A.P., Lopez-Jaramillo P., O'Donnell M., Fox K.A.A., Kakkar A., Parkhomenko A.N., Ertl G., Störk S., Keltai K., Keltai M., Ryden L., Dagenais G.R., Pogosova N., Dans A.L., Lanás F., Commerford P.J., Torp-Pedersen C., Guzik T.J., Verhamme P.B., Vinereanu D., Kim J.-H., Ha J.-W., Tonkin A.M., Varigos J.D., Lewis B.S., Felix C., Yusuf K., Steg P.G., Aboyans V., Metsarinne K.P., Anand S.S., Hart R.G., Lamy A., Moayyedi P., Leong D.P., Sharma, Yusuf S. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial. *Can J Cardiol*. 2017;33(8):1027–1035. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.001.
- Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovsky O., Diaz R., Alings M., Lonn E.M., Anand S.S., Widimsky P., Hori M., Avezum A., Piegas L.S., Branch K.R.H., Probstfield J., Bhatt D.L., Zhu J., Liang Y., Maggioni A.P., Lopez-Jaramillo P., O'Donnell M., Kakkar A.K., Fox K.A.A., Parkhomenko A.N., Ertl G., Störk S., Keltai M., Ryden L., Pogosova N., Dans A.L., Lanás F., Commerford P.J., Torp-Pedersen C., Guzik T.J., Verhamme P.B., Vinereanu D., Kim J.H., Tonkin A.M., Lewis B.S., Felix C., Yusuf K., Steg P.G., Metsarinne K.P., Cook Bruns N., Misselwitz F., Chen E., Leong D., Yusuf S. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
- Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Diaz R., Widimsky P., Aboyans V., Alings M., Kakkar A.K., Keltai K., Maggioni A.P., Lewis B.S., Störk S., Zhu J., Lopez-Jaramillo P., O'Donnell M., Commerford P.J., Vinereanu D., Pogosova N., Ryden L., Fox K.A.A., Bhatt D.L., Misselwitz F., Varigos J.D., Vanassche T., Avezum A.A., Chen E., Branch K., Leong D.P., Bangdiwala S.I., Hart R.G., Yusuf S. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(219–229). doi: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
- Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanás F., Metsarinne K., O'Donnell M., Dans A.L., Ha J.W., Parkhomenko A.N., Avezum A.A., Lonn E., Lisheng L., Torp-Pedersen C., Widimsky P., Maggioni A.P., Felix C., Keltai K., Hori M., Yusuf K., Guzik T.J., Bhatt D.L., Branch K.R.H., Cook Bruns N., Berkowitz S.D., Anand S.S., Varigos J.D., Fox K.A.A., Yusuf S. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(205–218). doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsson T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J., ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;ehz425. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Darmon A., Bhatt D.L., Elbez Y., Aboyans V., Anand S., Bosch J., Branch K.R., Connolly S.J., Dyal L., Eikelboom J.W., Fox K.A.A., Keltai K., Probstfield J., Yusuf S., Abtan J., Sorbets E., Eagle K.A., Ducrocq G., Steg P.G. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Eur Heart J*. 2018;39(9):750–757a. doi: 10.1093/eurheartj/ehx658.

Информация об авторе:

Аверков Олег Валерьевич, д.м.н., заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; 111539, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23; профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: oleg.averkov@gmail.com

Information about the author:

Oleg V. Averkov, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Head of Regional Vascular Center, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city «Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov, Department of Health of Moscow»; Veshnyakovskaya Ul., 23, Moscow, 111539, Russia; Professor, Chair for Hospital Therapy No. 1 at Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia; 1, Ostrovityanova Ul., Moscow, 117997, Russia; e-mail: oleg.averkov@gmail.com