

# Перспективы применения ривароксабана в лечении больных с хронической ишемической болезнью сердца

**Н.Б. Перепеч**, ORCID: 0000-0003-4057-5813, e-mail: nikita\_perepech@mail.ru

Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

## Резюме

Обзор посвящен анализу способов воздействия на гемостаз с целью улучшения прогноза больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Обсуждены результаты наиболее значимых рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность применения двойной антитромбоцитарной терапии в лечении больных с хронической ИБС. Обосновано применение ривароксабана в дополнение к АСК с целью уменьшения риска развития сердечно-сосудистых событий у больных с хронической ИБС. Подробно рассмотрены результаты исследования COMPASS, в котором получено подтверждение положительного влияния на прогноз пациентов с хронической ИБС или заболеванием периферических артерий комбинированной терапии ривароксабаном в низкой дозе и АСК. Обсуждены аспекты безопасности этой терапии. Сопоставлены результаты применения двойной антитромбоцитарной терапии и комбинации ривароксабана с АСК у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда. Определена позиция ривароксабана в лечении больных с хронической ИБС и синусовым ритмом согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической ИБС 2019 г. Представлены критерии высокого ишемического и высокого геморрагического рисков, которые необходимо учитывать, принимая решение о добавлении ривароксабана к терапии АСК. Обоснована целесообразность широкого применения комбинации ривароксабана и АСК в составе комплексной фармакотерапии больных с хронической ИБС высокого ишемического риска для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений и снижения смертности.

**Ключевые слова:** хроническая ИБС, прогноз, эффективность и безопасность терапии, антиагреганты, ривароксабан.

**Для цитирования:** Перепеч Н.Б. Перспективы применения ривароксабана в лечении больных с хронической ишемической болезнью сердца. *Медицинский совет*. 2019;(21):44-50. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-44-50.

**Конфликт интересов:** публикация подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР». PP-XAR-RU-0293-1

# Prospects of rivaroxaban application in treatment of patients with chronic ischemic heart disease

**Nikita B. Perepech**, ORCID: 0000-0003-4057-5813, e-mail: nikita\_perepech@mail.ru

Saint-Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia

## Abstract

The review is devoted to the analysis of the methods of hemostasis treatment in order to improve the prognosis of patients with chronic ischemic heart disease (IHD). The results of the most significant randomized clinical studies, which evaluated the effectiveness and safety of double antiplatelet therapy in the treatment of patients with chronic IHD, were discussed. The use of rivaroxaban in addition to ASA was justified in order to reduce the risk of cardiovascular events in patients with chronic IHD. The results of the COMPASS study, which confirmed the positive effect on the prognosis of patients with chronic IHD or peripheral artery disease of low-dose rivaroxaban and ASA combination therapy, were reviewed in detail. Safety aspects of this therapy were discussed. The results of double antiplatelet therapy and the combination of rivaroxaban and ASA in patients who had previously undergone myocardial infarction are compared. The position of rivaroxaban in the treatment of patients with chronic IHD and sinus rhythm was determined in accordance with the recommendations of the European Society of Cardiologists for the diagnosis and treatment of chronic IHD in 2019. The criteria of high ischemic and high hemorrhagic risks, which should be taken into account when deciding to add rivaroxaban to the ASA therapy, were presented. The expediency of wide application of the combination of rivaroxaban and ASA as a part of complex pharmacotherapy of patients with chronic IHD with high ischemic risk for prevention of cardiovascular complications and reduction of mortality is justified.

**Keywords:** chronic IHD, prognosis, efficacy and safety of therapy, antiaggregants, rivaroxaban

**For citation:** Perepech N.B. Perspectives of rivaroxaban application in treatment of patients with chronic ischemic heart disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):44-50. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-44-50.

**Conflict of interest:** BAYER supported publication PP-XAR-RU-0293-1.

## ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин смерти населения промышленно развитых стран [1]. В Российской Федерации каждая вторая смерть от болезней системы кровообращения обусловлена ИБС. В связи с созданием сети сосудистых центров и повышением доступности чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) за последнее десятилетие в нашей стране отчетливо улучшились результаты лечения больных с острыми коронарными синдромами (ОКС). Однако для снижения смертности от болезней системы кровообращения имеет значение не столько успешное лечение пациентов с уже свершившимися сердечно-сосудистыми событиями, сколько их эффективное предотвращение.

Улучшение прогноза рассматривается как одна из основных целей лечения пациентов с хронической ИБС. Для уменьшения риска развития сердечно-сосудистых событий у больных с хронической ИБС рекомендуется изменение образа жизни, контроль факторов риска, обучение пациентов и основанная на доказательствах фармакотерапия. Поскольку основной причиной сердечно-сосудистых событий у больных с хронической ИБС является атеротромбоз, среди лекарственных препаратов, применяемых с целью улучшения прогноза при этом заболевании, ведущую позицию занимают средства, влияющие на систему свертывания крови. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 г. [2] применение АСК в низкой дозе рассматривается как обязательное у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или реваскуляризацию (класс рекомендаций I, уровень доказанности A). При непереносимости АСК рекомендуется применение клопидогрела (класс рекомендаций I, уровень доказанности B). У пациентов, не переносивших ИМ или реваскуляризацию, но имеющих подтверждения ИБС, полученные с помощью визуализирующих методов, применение АСК считается не обязательным, но возможным (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C). Добавление второго антитромботического средства к АСК для долговременной вторичной профилактики следует рассмотреть у пациентов высокого риска ишемических событий без высокого риска кровотечений (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности A) и можно рассмотреть у пациентов с умеренным риском ишемических событий без высокого геморрагического риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности A). Признаком высокого ишемического риска считается многососудистое поражение коронарных артерий в сочетании с сахарным диабетом (СД), требующим медикаментозной терапии, перенесенным ИМ, заболеванием периферических артерий (ЗПА), хронической сердечной недостаточностью или хронической болезнью почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 15–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Каждый из перечисленных критериев по отдельности рассматривается как признак умеренного ишемического риска. К критериям высокого геморрагического риска относятся: предшествующее внутримозговое кровоизлия-

ние или ишемический инсульт, другая патология в полости черепа в анамнезе, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия на фоне возможного желудочно-кишечного кровотечения, другая патология желудочно-кишечного тракта с повышенным риском кровотечения, печеночная недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатия, экстремально пожилой возраст, ХБП, требующая проведение диализной терапии, или СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. К числу препаратов, которые могут быть назначены в дополнение к АСК, относятся клопидогрел, тикагрелор, прасугрел и ривароксабан.

## ПРИМЕНЕНИЕ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС

Патофизиологической основой ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у больных ИБС является образование внутрисосудистого тромба. На начальном этапе тромбообразования после повреждения атеросклеротической бляшки происходят активация и агрегация тромбоцитов, поэтому до последнего времени внимание исследователей было сосредоточено главным образом на изучении эффективности антитромбоцитарных средств, в частности двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ).

ДАТТ (АСК в сочетании с блокатором P2Y<sub>12</sub> рецепторов) с успехом применяется для вторичной профилактики ИБС у пациентов, перенесших ОКС, вне зависимости от избранной стратегии лечения в течение 6–12 месяцев после индексного события при отсутствии высокого риска кровотечения [3, 4]. Гипотеза о том, что проведение ДАТТ через один год и более после развития ИМ, т.е. в фазе стабильного течения ИБС, может уменьшить риск атеротромбоза, проверялась в ряде исследований. В крупном исследовании PEGASUS TIMI 54 [5] было показано, что применение комбинации АСК и тикагрелора по сравнению с применением только АСК обеспечивает достоверное снижение риска событий первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт): с 9,04% в группе монотерапии АСК до 7,85% в группе комбинированной терапии с дозой тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки (ОР 0,75; 95% ДИ 0,75–0,96; p = 0,008) и до 7,77% в группе комбинированной терапии с дозой тикагрелора 60 мг два раза в сутки (ОР 0,74; 95% ДИ 0,74–0,95; p = 0,004). Вместе с тем ДАТТ сопровождалась увеличением частоты больших и прочих кровотечений по классификации TIMI. Сопоставление частоты атеротромботических событий и больших кровотечений у больных сравниваемых групп позволило прийти к заключению о целесообразности применения комбинации АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки спустя один год после развития ИМ у пациентов с высоким риском атеротромбоза и низким риском геморрагических осложнений. Результаты этого исследования нашли свое отражение в рекомендациях по оказанию медицинской помощи больным ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST [3, 4].

Применение двух антитромбоцитарных препаратов с разными механизмами действия для улучшения прогноза больных с хронической ИБС, которые не переносили в ближайшем прошлом ИМ, оказалось результативным только в отношении пациентов, подвергавшихся плановому ЧКВ со стентированием коронарных артерий. По этому показанию лечение комбинацией АСК и блокатора P2Y<sub>12</sub> рецепторов рекомендуется проводить в течение 12 месяцев после вмешательства при отсутствии высокого риска кровотечения [6, 7]. ДАТТ у больных с хронической ИБС вне связи с ЧКВ в выполненных исследованиях не обеспечивала более надежного предотвращения атеротромботических событий по сравнению с применением только АСК. Так, в исследовании CHARISMA [8] у пациентов с хронической ИБС терапия комбинацией клопидогрела и АСК по сравнению с однокомпонентным лечением не приводила к улучшению прогноза, но сопровождалась увеличением числа кровотечений. Лишь у больных с документированными атеротромботическими осложнениями в анамнезе ДАТТ приносила некоторую дополнительную пользу [9]. В исследовании TRA2P-TIMI 50 [10] было показано, что присоединение к стандартной терапии АСК ингибитора PAR-1 рецепторов ворапаксара у пациентов с атеросклерозом периферических артерий, ИМ или ишемическим инсультом в анамнезе приводило к уменьшению частоты событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт), но не влияло на сердечно-сосудистую и общую смертность, сопровождаясь достоверным увеличением частоты кровотечений, в том числе внутричерепных (1,0% против 0,5%,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, при стабильном течении ИБС, за исключением пациентов, перенесших ИМ или плановое ЧКВ, добавление к АСК второго антитромбоцитарного препарата не обеспечивает клинически значимого снижения риска развития отдельных сердечно-сосудистых событий, но повышает риск геморрагических осложнений.

### ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС

Тромбин способствует превращению фибриногена в фибрин и индуцирует активацию тромбоцитов, т.е. воздействует на два основных механизма формирования артериального тромба. Ослабление прокоагулянтного действия тромбина в течение продолжительного времени возможно путем применения лекарственных средств, предназначенных для приема внутрь и обеспечивающих либо прямую ингибицию тромбина (ксимелагатран, дабигатран), либо подавление образования в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (антагонисты витамина К), либо селективную прямую ингибицию Ха фактора свертывания крови (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан). Вместе с тем очевидно, что добавление антикоагулянта к базовой антитромбоцитарной терапии неизбежно увеличит

геморрагический риск. Сочетанное применение лекарственных препаратов, влияющих на клеточное и гуморальное звенья гемостаза, можно считать целесообразным только при условии значимого преобладания снижения ишемического риска по сравнению с повышением риска кровотечения.

Ривароксабан широко применяется в клинической практике для профилактики и лечения венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Аналогичные показания к применению зарегистрированы для дабигатрана, апиксабана и эдоксабана. В отличие от других прямых пероральных антикоагулянтов ривароксабан обладает доказанной способностью улучшать прогноз больных, перенесших ОКС. В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 [11] препарат назначался больным с ОКС в дозах 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в сутки после завершения парентерального введения антикоагулянтов на фоне применения антиагрегантов (у большинства больных – ДАТТ АСК и клопидогрелом). Средняя длительность наблюдения за больными, включенными в это исследование, составила 13 месяцев. Лечение ривароксабаном обеспечило достоверное уменьшение частоты событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) по сравнению с плацебо в целом на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96;  $p = 0,002$ ) и ее компонентов – сердечно-сосудистой смерти ( $p = 0,04$ ) и ИМ ( $p = 0,047$ ), а также частоты тромбозов стента ( $p = 0,016$ ). На фоне терапии ривароксабаном повышалась частота больших кровотечений и геморрагических инсультов. Вместе с тем по частоте фатальных внутричерепных кровотечений группы пациентов, получавших ривароксабан и плацебо, не различались. Доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки оказалась достаточной для достоверного по сравнению с плацебо снижения частоты первичной конечной точки, а также сердечно-сосудистой и общей смертности. У больных, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, частота больших кровотечений была недостоверно, но меньше, а фатальные кровотечения отмечались достоверно реже, чем в группе больных, которым ривароксабан назначался в дозе 5 мг 2 раза в сутки. В современных рекомендациях по лечению больных ИМ и реваскуляризации миокарда [3, 4, 6] отмечается, что ривароксабан в низкой дозе может быть назначен пациентам, перенесшим ОКС, на срок до двух лет с целью снижения риска ишемических событий (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности В).

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИВАРОКСАБАНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС

Способность ривароксабана улучшать прогноз больных с хронической ИБС была доказана в исследовании COMPASS. Цель этого исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии ривароксабаном и АСК или монотерапии ривароксабаном по сравнению с монотерапией АСК для профилак-

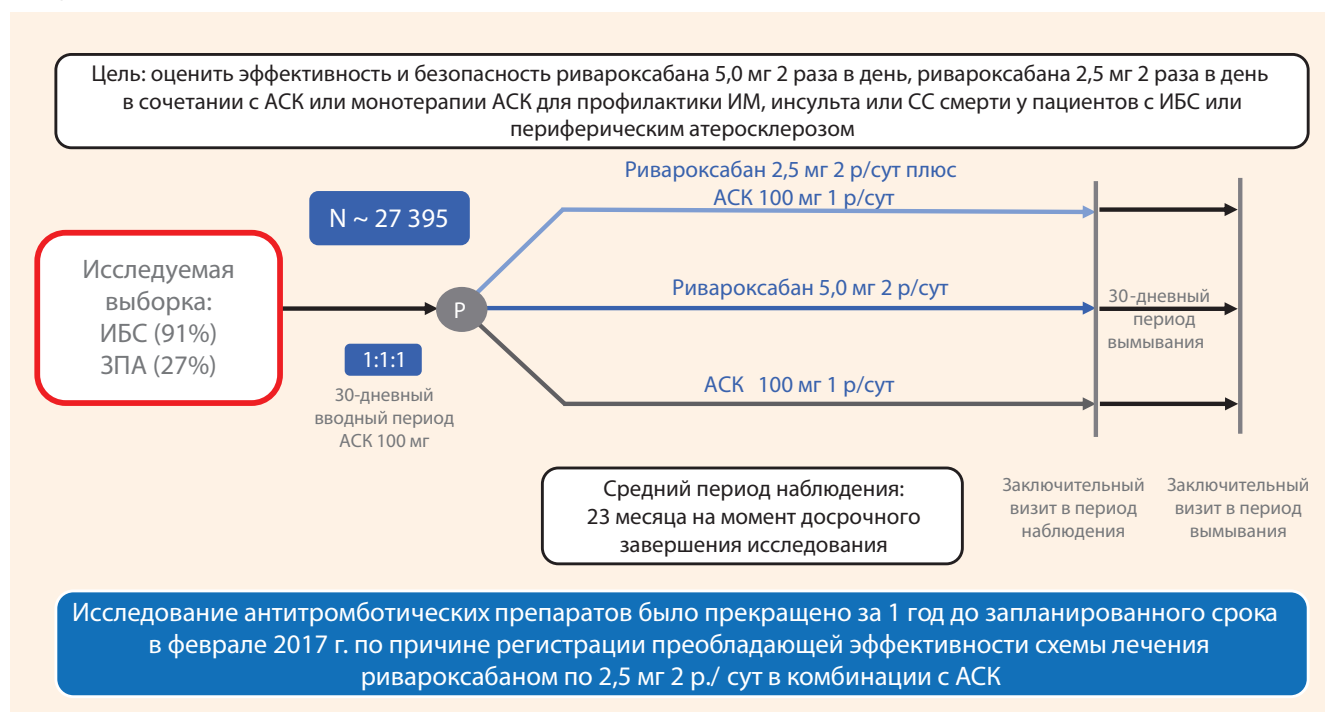
тики ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с хронической ИБС или ЗПА [12]. В исследование включались пациенты с достоверными диагностическими признаками ИБС, ЗПА или обоих этих заболеваний. Для больных ИБС моложе 65 лет обязательным условием были документированный атеросклероз двух и более коронарных артерий или наличие по крайней мере двух дополнительных факторов риска (продолжающееся курение, СД, СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сердечная недостаточность, нелакунарный инсульт более 1 месяца назад). В исследование не включались больные с высоким риском кровотечения, недавно перенесенным инсультом, геморрагическим либо лакунарным инсультом в анамнезе, тяжелой сердечной недостаточностью, выраженным нарушением функции почек с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, фибрилляцией предсердий, а также пациенты, получающие ДАТТ и антикоагулянты. Всего в исследование было включено 27 395 больных, из которых у 91% была диагностирована ИБС и у 27% – ЗПА. Пациенты случайным образом распределялись в три группы для проведения терапии либо ривароксабаном по 2,5 мг 2 р/сут в сочетании с АСК по 100 мг/сут, либо ривароксабаном по 5 мг 2 р/сут с плацебо, либо АСК по 100 мг/сут с плацебо. Первичная конечная точка эффективности включала сердечно-сосудистую смерть, инсульт и ИМ. Первичной конечной точкой безопасности служили большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH (Международного общества тромбоза и гемостаза), включавшие смертельные кровотечения, кровотечения в критические органы, кровотечения в области хирургического

вмешательства, по поводу которых требовалась повторная операция, и кровотечения, приводившие к госпитализации, к которым относились и случаи кратковременного пребывания в отделении неотложной помощи. Исследование было завершено досрочно по причине превосходящей эффективности комбинированной антитромботической терапии над монотерапией АСК. Средняя длительность наблюдения за больными составила 23 месяца (рис. 1).

События первичной конечной точки были зарегистрированы у 4,1% больных, рандомизированных в группу комбинированной терапии ривароксабаном и АСК, 4,9% больных, рандомизированных в группу монотерапии ривароксабаном, и 5,4% больных, рандомизированных в группу монотерапии АСК. По сравнению с пациентами, получавшими монотерапию АСК, снижение риска событий первичной конечной точки у пациентов, получавших комбинированную терапию ривароксабаном и АСК, составило 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,66–0,86;  $p < 0,001$ ). У пациентов, получавших монотерапию ривароксабаном, снижение риска событий первичной конечной точки составило 10% и было статистически незначимым (рис. 2). В отличие от исследований, в которых изучалась эффективность ДААТ в сравнении с монотерапией АСК у пациентов с хронической ИБС, в исследовании COMPASS применение комбинации ривароксабана и АСК сопровождалось значимым снижением частоты смерти по любой причине (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,96;  $p = 0,01$ ) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96;  $p = 0,02$ ).

В группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК большие кровотечения отмечались чаще, чем в

- **Рисунок 1.** Исследование COMPASS: изучение эффективности и безопасности двойного воздействия на тромбообразование у пациентов с хронической ИБС/ЗПА
- **Figure 1.** COMPASS trial: efficacy and safety of dual-pathway inhibition on thrombus development in chronic CAD/PAD patients



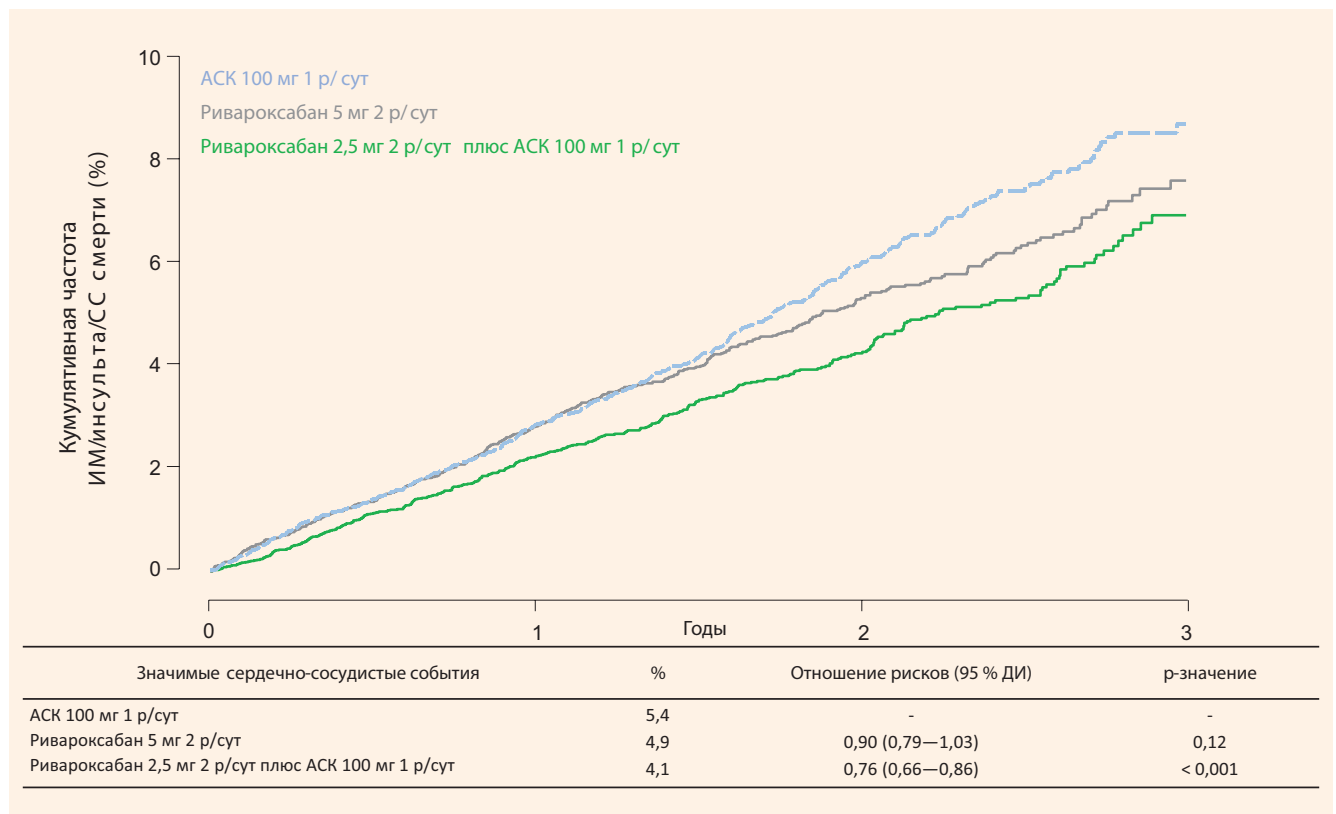
группе монотерапии АСК – соответственно у 3,1% и 1,9% больных (ОР 1,70; 95% ДИ 1,40–2,05;  $p < 0,001$ ). Эта разница в основном была обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями. Значимых различий между группами комбинированной терапии и монотерапии АСК по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровотечений и кровотечений в критические органы, сопровождавшихся клиническими проявлениями, не было. У пациентов, получавших монотерапию ривароксабаном, большие кровотечения также регистрировались чаще, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК: 2,8 и 1,9% (ОР 1,51; 95% ДИ 1,25–1,84;  $p < 0,001$ ). Разница между этими группами была обусловлена главным образом кровотечениями в критические органы, сопровождающимися клиническими проявлениями, и кровотечениями, приводившими к госпитализации.

Следует обратить внимание на то, что при статистически достоверной разнице по риску больших кровотечений их абсолютная частота во всех сравниваемых группах была невысокой. Так, на фоне комбинированной терапии ривароксабаном и АСК большие кровотечения регистрировались у 3 больных из 100, а на фоне монотерапии АСК – у 2 больных из 100. И эта разница оказалась существенно меньше разницы по частоте предотвращенных сердечно-сосудистых событий. Показатель чистой клинической выгоды, учитывающий частоту таких собы-

тий, как сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ, смертельные кровотечения, кровотечения в критические органы, сопровождавшиеся клиническими проявлениями, в группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК был достоверно лучше, чем в группе монотерапии АСК (ОР 0,80; 95% ДИ 0,70–0,91;  $p < 0,001$ ). Группы монотерапии ривароксабаном и монотерапии АСК по величине этого показателя не различались (таблица).

Результаты оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в подгруппе пациентов с ИБС, вне зависимости от наличия ЗПА, соответствовали результатам, которые были получены при анализе всей совокупности больных, включенных в исследование COMPASS [13]. Хроническая ИБС была диагностирована у 24 824 больных. События первичной конечной точки были зарегистрированы у 4, 5 и 6% больных, рандомизированных к приему комбинации ривароксабана и АСК, только ривароксабана и только АСК соответственно. По сравнению с группой монотерапии АСК снижение риска событий первичной конечной точки в группе комбинированной терапии составило 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65–0,86;  $p < 0,0001$ ). В группе монотерапии ривароксабаном снижение риска событий первичной конечной точки по сравнению с группой монотерапии АСК составило 11%, что не было статистически значимым. У пациентов, получавших лечение комбинацией

- **Рисунок 2.** Исследование COMPASS: риск больших сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с хронической ИБС/ЗПА
- **Figure 2.** COMPASS trial: risk of MACE (CV death, stroke, myocardial infarction) in chronic CAD/PAD patients



● **Таблица.** Исследование COMPASS: частота кровотечений и общая клиническая выгода у пациентов, получавших АСК и комбинацию АСК с ривароксабаном

● **Table.** COMPASS trial: bleedings and net clinical benefit in patients received rivaroxaban plus ASA or only ASA

Нескорректированная частота для среднего периода наблюдения длительностью 23 месяца	АСК n (%)	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут + АСК n (%)	Отношение рисков (95% ДИ)	p-значение
Первичная конечная точка безопасности: большие кровотечения	170 (1,9)	288 (3,1)	1,70 (1,40–2,05)	<0,001
Фатальные кровотечения	10 (0,1)	15 (0,2)	1,49 (0,67–3,33)	0,32
Нефатальное симптомное ВЧК	21 (0,2)	19 (0,2)	1,10 (0,59–2,04)	0,77
Не связанное с ВЧК нефатальное симптомное кровотечение в критический орган	29 (0,3)	42 (0,5)	1,43 (0,89–2,29)	0,14
Другие большие кровотечения, приведшие к госпитализации	112 (1,2)	210 (2,3)	1,88 (1,49–2,36)	<0,001
Чистая клиническая выгода (частота смертельных исходов по причине ССЗ, инсультов, ИМ, фатальных кровотечений или клинически выраженных кровотечений в критические органы)	534 (5,9)	431 (4,7)	0,80 (0,70–0,91)	<0,001
Общая смертность	378 (4,1)	313 (3,4)	0,82 (0,71–0,96)	0,01

ривароксабана и АСК, по сравнению с больными, получавшими монотерапию АСК, риск инсульта снижался на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,42–0,76;  $p < 0,0001$ ), риск событий вторичной комбинированной конечной точки, включавшей ИМ, ишемический инсульт, смерть в связи с ИБС, острую ишемию конечностей – на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,62–0,83;  $p < 0,0001$ ), риск событий вторичной комбинированной конечной точки, включавшей ИМ, ишемический инсульт, сердечно-сосудистую смерть, острую ишемию конечностей – на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,64–0,84;  $p < 0,0001$ ). Риск смерти от любых причин в группе больных, получавших комбинированную терапию, оказался на 23% меньше, чем в группе больных, получавших монотерапию АСК (ОР 0,27; 95% ДИ 0,65–0,90;  $p < 0,0012$ ). В группах больных, получавших монотерапию ривароксабаном и монотерапию АСК, смертность от любых причин была одинаковой.

Большие кровотечения были зарегистрированы у 3% больных, получавших комбинированную терапию, и 2% больных, получавших монотерапию АСК (ОР 1,66; 95% ДИ 1,37–2,03;  $p < 0,0001$ ). У пациентов, получавших комбинированное лечение ривароксабаном и АСК, наиболее часто диагностировались желудочно-кишечные кровотечения. Достоверной разницы по частоте внутричерепных и фатальных кровотечений между группами больных, получавших комбинированную терапию и монотерапию АСК, не было. В группе больных, получавших монотерапию ривароксабаном, частота больших и внутричерепных кровотечений была больше, чем у больных, получавших монотерапию АСК (ОР 1,51; 95% ДИ 1,23–1,84;  $p < 0,0001$ ).

Результаты post-hoc этапного анализа показали, что на фоне применения комбинации ривароксабана и АСК по сравнению с применением только АСК риск кровотечений значимо возрастает в течение первого года терапии, а затем – на втором году и спустя два года после начала терапии – снижается, и разница между группами становится недостоверной. В то же

время снижение риска событий первичной конечной точки остается неизменным на всех оценивавшихся временных интервалах лечения. Показатель чистой клинической выгоды в группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК был достоверно лучше, чем в группе монотерапии АСК (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69–0,90;  $p < 0,0003$ ). Польза от применения комбинированной терапии отмечалась как у больных, в лечении которых не полностью соблюдались требования современных рекомендаций, так и у пациентов, получавших оптимальное медикаментозное лечение. Эти данные показывают, что применение ривароксабана в низкой дозе позволяет не только компенсировать недостатки базовой терапии, но и снизить резидуальный риск сердечно-сосудистых событий, сохраняющийся даже в случаях правильного выбора средств вторичной профилактики ИБС. Снижение частоты возникновения событий первичной конечной точки было выражено в одинаковой степени как у больных, ранее перенесших ИМ, так и у больных без ИМ в анамнезе, а также у пациентов, ранее подвергавшихся и не подвергавшихся ЧКВ. Степень снижения риска событий первичной конечной точки в подгруппах больных, перенесших ИМ за 2 года, 2–5 лет и более чем за 5 лет до включения в исследование, на фоне комбинированной терапии ривароксабаном и АСК была одинаковой. Независимость клинического эффекта добавления ривароксабана к АСК от давности предшествующего ИМ – важное преимущество этого препарата перед тикагрелором. Как показал анализ результатов исследования PEGASUS TIMI 54 [14], комбинация тикагрелора и АСК положительно влияла на прогноз главным образом в случаях, когда она назначалась непосредственно вслед за ДАТТ, проводившейся по поводу ОКС, или после небольшого перерыва. Если состояние пациента оставалось стабильным в течение года после завершения ДАТТ на фоне монотерапии АСК, назначение тикагрелора не приносило дополнительной пользы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут к базовой терапии АСК в дозе 100 мг/сут может позволить значительно уменьшить риск сердечно-сосудистых событий у широкого круга больных с хронической ИБС. Положительный эффект комбинированной терапии отмечается у пациентов с наличием и отсутствием сердечно-сосудистых событий в анамнезе и не определяется временем, прошедшим после перенесенного ишемического события. Обусловленное усилением воздействия на гемостаз повышение риска кровотечений выражено в меньшей степени, чем снижение риска сердечно-сосуди-

стых событий. Кроме того, по мере увеличения продолжительности лечения больных комбинацией ривароксабана и АСК риск кровотечений снижается, в то время как профилактический эффект терапии не ослабевает. Применение комбинации ривароксабана и АСК в исследованных дозах в течение продолжительного времени может рассматриваться как реальный способ снижения смертности больных с хронической ИБС, а учитывая медико-социальное значение этого заболевания – и смертности от болезней системы кровообращения в целом.



Поступила / Received 08.11.2019

Поступила после рецензирования / Revised 20.11.2019

Принята в печать / Accepted 28.11.2019

## Список литературы / References

- Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R., et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., et al. 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). *Eur Heart J*. ehz425. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–1800; doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
- Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., et al. 2018 ESC/EACT Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A., et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
- Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706–1717; doi: 10.1056/NEJMoa060989.
- Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E., et al. 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.
- Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P., Ameriso S.F., Dalby A.J., Fish M.P., et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366:1404–1413. doi: 10.1056/NEJMoa1200933.
- Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.-P., Bhatt D.L., Bode C., et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
- Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O., et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
- Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dagenais G., Dyal L., Lanan F., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205–218. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
- Bonaca M.P., Bhatt D.L., Steg G., Storey R.F., Cohen M., Im K., et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time prior from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37(14):1133–1142. doi: 10.1093/eurheartj/ehv531.

### Информация об авторе:

**Перепеч Никита Борисович**, д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра «Кардиология». Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; e-mail: nikita\_pererech@mail.ru

### Information about the author:

**Nikita B. Perepech**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Cardiology Research and Educational Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University»; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia; e-mail: nikita\_pererech@mail.ru