

# Пути оптимизации лечения пациентов с различными формами ишемической болезни сердца

**М.Ю. Гиляров**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>, [gilarov@gmail.com](mailto:gilarov@gmail.com)

**Е.В. Константинова**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>, [katekons@mail.ru](mailto:katekons@mail.ru)

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Резюме

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности как в нашей стране, так и во многих странах мира. ИБС имеет многообразные острые и хронические клинические формы и может наблюдаться у пациентов с различной кардиальной и внекардиальной патологией. Для улучшения прогноза каждого пациента с ИБС необходима персонализация проводимой терапии. Данные исследования COMPASS показали, что у пациентов со стабильной ИБС, высоким риском тромботических осложнений и невысоким риском кровотечений для профилактики развития атеротромботических сердечно-сосудистых событий, наряду с длительным использованием ацетилсалициловой кислоты, целесообразно назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. Клиническая польза применения такой комбинированной терапии особенно высока при наличии у пациентов сахарного диабета. После выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациента с ИБС и фибрилляцией предсердий (ФП) встает задача минимизировать риск как атеротромботического события, включая возможность тромбоза стента, так и развитие ишемического инсульта, учитывая возрастающий вследствие проведения такой терапии риск развития кровотечения. Результаты исследования PIONEER AF-PCI послужили основанием рекомендовать ривароксабан в дозе 15 мг в составе комплексной анти тромботической терапии для этой группы пациентов с ФП. При наличии синусового ритма у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка и высоким тромбоэмболическим риском можно рассмотреть возможность добавления к терапии ривароксабана для снижения частоты неврологических событий, как это было показано в исследовании COMMANDER HF. Таким образом, накоплен большой объем доказательств возможности применения ривароксабана как важного компонента комплексной терапии пациентов с ИБС в различных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, ривароксабан, риск атеротромботических событий, геморрагический риск, фибрилляция предсердий, риск кардиоэмболий

**Для цитирования:** Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. Пути оптимизации лечения пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. *Медицинский совет.* 2022;16(6):273–279. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-273-279>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## How to optimize treatment in patients with different forms of coronary artery disease

**Mihail Yu. Gilyarov**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>, [gilarov@gmail.com](mailto:gilarov@gmail.com)

**Ekaterina V. Konstantinova**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>, [katekons@mail.ru](mailto:katekons@mail.ru)

<sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Coronary artery disease (CAD) retains top positions in terms of morbidity and mortality both in our country and many countries of the world. CAD takes many acute and chronic clinical forms and can be observed in patients with various cardiac and extracardiac pathologies. The therapy should be personalized to improve the prognosis for each patient with CAD. The COMPASS trial showed that administration of rivaroxaban at a dose of 2.5 mg twice daily combined with a long-term use of acetylsalicylic acid is reasonable in patients with stable coronary artery disease, a high risk of thrombotic complications and a low risk of bleeding to prevent the development of atherothrombotic cardiovascular events. The clinical benefit of this combination therapy is especially high in patients with diabetes mellitus. Once the percutaneous coronary intervention (PCI) is performed in a patient with CAD and atrial fibrillation (AF), we face the task to minimize the risk of atherothrombotic events, including the possibility of stent thrombosis, and the development of ischemic stroke, given the increased risk of bleeding due to such therapy. The results of PIONEER AF-PCI trial have become the grounds for recommendation of rivaroxaban 15 mg as part of combination antithrombotic therapy for this group of patients with AF. An option to add rivaroxaban to therapy may be considered in the presence of sinus rhythm in patients with reduced left ventricular ejection fraction and high thromboembolic risk to reduce the incidence of neurological events, as was shown in the COMMANDER HF trial.

So there is a wealth of evidence that rivaroxaban may be used as an important component of the combination therapy of patients with CAD in a variety of clinical situations.

**Keywords:** coronary heart disease, rivaroxaban, risk of atherothrombotic events, hemorrhagic risk, atrial fibrillation, risk of cardioembolism

**For citation:** Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V. How to optimize treatment in patients with different forms of coronary artery disease. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):273–279. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-273-279>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая патология, и прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимает первое место в структуре общей заболеваемости и смертности населения как в нашей стране, так и во многих странах мира [1–3].

Ведущей причиной развития различных форм ИБС является атеросклероз коронарных артерий [4–6; 7, с. 626–724]. Атеросклероз представляет собой неуклонно прогрессирующее заболевание, этапом развития которого является атеротромбоз, поэтому пациенту с верифицированной ИБС, наряду с постоянной липидснижающей, необходима антиагрегантная терапия, направленная на профилактику атеротромботических событий [4, 8]. С целью их профилактики всем пациентам со стабильными формами ИБС в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 75–100 мг в сутки [4, 9].

Установлено, что в некоторых группах пациентов с ИБС имеется особенно высокая вероятность тромботических осложнений прогрессирующего атеросклероза: при наличии сахарного диабета у пациентов, перенесших ранее инфаркт миокарда, у имеющих многососудистое поражение коронарных артерий или при комбинации двух и более сердечно-сосудистых факторов риска, таких как пожилой возраст, курение и др. [10–14].

АСК ингибирует тромбоцитарное звено гомеостаза, являющегося ключевым звеном патогенеза атеротромботического события, однако в группах пациентов высокого риска представляется целесообразным рассмотреть вопрос о дополнении антиагрегантной терапии препаратом, блокирующим активность тромбина. Тромбин имеет важное значение для внутрисосудистого тромбообразования за счет того, что он способствует трансформации фибриногена в фибрин, и, кроме того, тромбин вызывает активацию тромбоцитов. Таким образом, тромбин воздействует на два основных механизма формирования артериального тромба.

Способностью ослаблять эффекты тромбина за счет различных механизмов обладают антикоагулянты, в частности ривароксабан, способный селективно ингибировать Ха-фактор свертывания крови.

## ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС

В многоцентровом исследовании COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), в которое было включено 27 395 больных,

изучена целесообразность добавления антикоагулянтной терапии к традиционному лечению пациентов со стабильной ИБС ацетилсалициловой кислотой (АСК) [15]. В исследовании сопоставлялась эффективность и безопасность терапии АСК, монотерапии ривароксабаном и комбинированной терапии АСК с ривароксабаном в низкой дозе, составившей в группе комбинированной терапии 2,5 мг 2 р/сут.

В исследование включались пациенты со стабильным течением ИБС, а также с атеросклеротическим поражением периферических артерий. В случаях когда основанием для включения в исследование было наличие ИБС, скринировались пациенты, ранее перенесшие инфаркт миокарда или имевшие значимые стенозы как минимум в двух коронарных артериях в сочетании с пожилым возрастом, многососудистым атеросклерозом или наличием как минимум двух сердечно-сосудистых факторов риска (курение, сахарный диабет, сниженная скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, 1,73 м<sup>2</sup>, наличие сердечной недостаточности или перенесенный ранее ишемический инсульт). Кроме пациентов с хроническими формами ИБС, в исследование также включались больные с атеросклеротическим поражением периферических артерий при наличии у них перенесенных ранее аорто-бедренного шунтирования, или чрескожного вмешательства на подвздошных артериях, или перенесенной ампутации конечности; пациенты, имеющие в анамнезе клинику перемежающейся хромоты; при наличии лодыжечно-плечевого индекса менее 0,9; пациенты, имеющие стенозирование атеросклеротической бляшкой периферической артерии более 50%; пациенты с перенесенной реваскуляризацией на сонных артериях.

В общей популяции включенных в исследование пациентов у 91% причиной включения стала ИБС и у 27% – заболевание периферических артерий.

Как видно из перечисленных выше критериев включения, пациенты с ИБС имели высокий риск атеротромботических событий. После скрининга пациенты были рандомизированы в одну из трех групп терапии, в одной из которых проводилась традиционная терапия АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки, в другой – комбинированная терапия АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки в комбинации с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки, в третьей группе пациентам назначалась монотерапия ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки. Представляется необходимым отметить, что в настоящее время доза ривароксабана 5 мг 2 раза в сутки не одобрена к клиническому применению.

Эффективность всех трех типов терапии в исследовании COMPASS оценивалась по частоте развития в каждой

группе пациентов таких событий, как инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистая смерть. За первичную конечную точку безопасности была принята частота разрывов в каждой группе пациентов больших кровотечений по модифицированным критериям ISTH.

Средняя длительность наблюдения за больными составила 23 мес. Исследование было завершено досрочно, примерно на 1 год раньше запланированного срока наблюдения ввиду убедительных позитивных результатов использования ривароксабана в комбинации с АСК с явным преимуществом комбинированной анти тромботической терапии перед другими вариантами лечения. Так, первичная конечная точка эффективности была зафиксирована в 4,1% случаев у пациентов, находившихся на комбинированной терапии ривароксабаном и АСК, и у 5,4% пациентов в группе монотерапии АСК.

Таким образом, в исследовании COMPASS наблюдалось снижение риска событий первичной конечной точки у пациентов, получавших комбинированную терапию ривароксабаном и аспирином, в сравнении с пациентами, получавшими монотерапию АСК, на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,66–0,86;  $p < 0,001$ ). Применение комбинации ривароксабана и АСК сопровождалось снижением как частоты смерти по любой причине (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71–0,96;  $p = 0,01$ ), так и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,96;  $p = 0,02$ ).

Закономерно увеличенная активность анти тромботической терапии за счет добавления антикоагулянта сопровождалась некоторым возрастанием числа геморрагических событий. Так, у пациентов, находившихся на комбинированной анти тромботической терапии ривароксабаном и АСК, большие кровотечения отмечались чаще в сравнении с частотой их развития в группе монотерапии АСК, соответственно составив 3,1% и 1,9% (ОР 1,70; 95% ДИ 1,40–2,05;  $p < 0,001$ ). Можно отметить, что при наличии значимой разницы по частоте больших кровотечений между указанными группами их абсолютная частота в сравниваемых группах была невысокой. Эта разница в основном была обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями.

При этом в группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК, в сравнении с группой монотерапией АСК, не отмечалось повышения частоты наиболее тяжелых кровотечений – фатальных и внутричерепных. В настоящее время европейские эксперты рекомендуют с целью профилактики желудочно-кишечных кровотечений назначение ингибиторов протонной помпы всем пациентам, получающим комбинированную анти тромботическую терапию [16].

Дополнительный анализ результатов исследования COMPASS показал, что риск больших кровотечений на комбинированной анти тромботической терапии в сравнении с монотерапией АСК был сравнительно повышен в основном в первый год лечения (ОР 2,32; 95% ДИ 1,75–3,07) без значительного последующего повышения (2-й год: ОР 1,19; 95% ДИ 0,84–1,68; 3-й год: ОР 1,05; 95% ДИ 0,63–1,75) [17]. При этом разницы по годам развития в снижении рисков сердечно-сосудистых событий

не наблюдалось: в первый, второй год и в более поздние сроки после начала исследования происходило снижение риска совокупности случаев сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта. Тот же анализ данных показал, что общая суммарная частота наступления у пациентов инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти, смертельного или клинически выраженного кровотечения, их графически выраженные суммарные кривые накопления все больше расходились со временем в пользу терапии АСК с ривароксабаном в сравнении с монотерапией АСК [17].

Данные исследования COMPASS стали основанием для внесения в Российские рекомендации 2020 г. положения о целесообразности длительного использования АСК в дозе 75–100 мг в сочетании с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки для профилактики развития атеротромботических сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС и высоким риском тромботических осложнений и невысоким риском кровотечений [4].

## ПАЦИЕНТЫ С ИБС И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Российские эксперты, в отличие от европейских, в действующих рекомендациях по дислипидемиям выделяют группы пациентов экстремально высокого риска развития сердечно-сосудистых событий, к которым относятся, в частности, пациенты с сочетанием атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания и сахарного диабета [18]. Основанием для этого стали результаты многочисленных исследований, убедительно показавшие, что наличие сахарного диабета увеличивает тяжесть и распространенность атеросклеротического поражения и повышает риск неблагоприятного исхода при наличии атеросклеротического поражения в различных сосудистых руслах, в т. ч. у пациентов с различными формами ИБС [19–21].

D.L. Bhatt et al. в 2020 г. опубликовали анализ данных исследования COMPASS, касающихся оценки эффективности и безопасности комбинированной анти тромботической терапии с ривароксабаном у пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2-го типа [22]. Были сравнительно проанализированы данные по 6 922 пациентам с сахарным диабетом и данные 11 356 пациентов без диабета. Оказалось, что суммарная частота развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти была значительно ниже при использовании ривароксабана в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК вне зависимости от наличия СД (ОР 0,74, 95% ДИ 0,61–0,9,  $p = 0,002$ , абсолютное снижение риска (АСР) 2,3% для пациентов с СД и ОР 0,77, 95% ДИ 0,64–0,93,  $p = 0,005$ , АСР 1,4% для пациентов без диабета).

Однако абсолютная клиническая польза при назначении комбинации ривароксабана и АСК была выше в подгруппе СД, чем в подгруппе больных без СД (ОР 0,78, 95% ДИ 0,65–0,94,  $p = 0,02$ , АСР 2,7% для подгруппы с диабетом и ОР 0,81, 95% ДИ 0,68–0,97,  $p = 0,01$ , АСР 1,0% для подгруппы без диабета).

Из представленных данных можно сделать вывод, что абсолютное снижение риска выше у пациентов с СД по сравнению с пациентами без этого заболевания (как это видно, выше в числовом выражении), и главное – абсолютная клиническая польза применения комбинированной терапии с ривароксбаном также выше при наличии сахарного диабета у пациентов с ИБС.

## ПАЦИЕНТЫ С ИБС И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Реализация сосудистой программы в нашей стране сопровождалась открытием многочисленных сосудистых центров, что значительно повысило выполняемость чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с различными формами ИБС [23]. Успех ЧКВ для пациента связан во многом с медикаментозной терапией, которую больной будет принимать после вмешательства. Основным подходом к антитромботической терапии в течение нескольких месяцев после ЧКВ является назначение двойной антиагрегантной терапии (ДАТ), в состав которой традиционно входит АСК, а в качестве второго компонента может быть выбран один из блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов. Важным вопросом проводимой терапии является оценка риска кровотечений, который закономерно возрастает, когда есть необходимость назначения в дополнение к антиагрегантной терапии еще и антикоагулянтного препарата. Одной из самых частых причин назначения на длительный, неопределенно долгий период антикоагулянтного препарата является наличие у пациента с ИБС фибрилляции предсердий (ФП) [24].

При назначении комбинированной антитромботической терапии пациенту с ФП, перенесшему ЧКВ, врач стремится минимизировать риск как атеротромботического события, включая возможность тромбоза стента, так и развитие ишемического инсульта, учитывая возрастающий вследствие проведения такой терапии риск развития кровотечения.

У пациентов, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, каждое десятое кровотечение оказывается фатальным, при этом примерно половину из них составляют внутричерепные и половину – желудочно-кишечные [25, 26].

В течение последних лет были проведены клинические исследования, в которых изучалась возможность снижения риска развития кровотечений у пациентов, нуждающихся в назначении как ДАТ, так и постоянной антикоагулянтной терапии путем замены тройной антитромботической терапии только двухкомпонентной, включающей антикоагулянт и один антиагрегант. Так, в 2013 г. были опубликованы результаты клинического исследования WOEST и крупного многолетнего наблюдательного регистра, проведенного в США, продемонстрировавших возможность назначения антикоагулянта в комбинации с клопидогрелом без АСК пациентам с наличием показаний к проведению тройной

антитромботической терапии [27, 28]. В обоих исследованиях пероральным антикоагулянтом являлся антагонист витамина К (АВК).

С учетом установленных преимуществ при назначении ривароксана, в сравнении с терапией варфарином пациентам с ФП, его эффективность была закономерно изучена в составе многокомпонентной терапии у больных с ФП после выполнения ЧКВ в рандомизированном исследовании PIONEER AF-PCI [29]. Проводилось сопоставление эффектов трех типов антитромботической терапии: традиционной тройной терапии, включающей АСК, клопидогрел и варфарин; тройной терапии, включающей АСК, клопидогрел и ривароксан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, и двухкомпонентной антитромботической терапии, состоящей из клопидогрела и ривароксана в дозе 15 мг. Необходимо отметить, что доза 2,5 мг ривароксана не применяется в настоящее время в терапии пациентов с ФП.

По результатам исследования PIONEER AF-PCI было показано уменьшение частоты кровотечений при уменьшении интенсивности антитромботической терапии у больных, получивших комбинацию ривароксана в дозе 15 мг/сут и ингибитора P2Y<sub>12</sub>, в сравнении с традиционной тройной антитромботической терапией, включающей варфарин. Результаты исследования впервые показали возможность применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с ИБС и ФП после выполнения ЧКВ и стали основанием рекомендовать ривароксан в дозе 15 мг в составе комплексной антитромботической терапии для пациентов с ФП после ЧКВ.

## ПАЦИЕНТЫ, ПЕРЕНЕСШИЕ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ТРОМБОЗОМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И/ИЛИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

У пациента с ИБС, перенесшего инфаркт миокарда, в результате неблагоприятного течения постинфарктного ремоделирования левого желудочка может сформироваться аневризма, что наблюдается в несколько раз чаще при передней локализации инфаркта в сравнении с нижней локализацией. Закономерным следствием наличия аневризмы левого желудочка является увеличение вероятности развития таких осложнений, как сердечная недостаточность, тромбоз полости левого желудочка, периферические тромбоэмболические осложнения. Пристеночный тромбоз в полости левого желудочка обнаруживают практически всегда при аневризме сердца и не менее чем в половине случаев обширных передних инфарктов миокарда. В дореперфузионную эру частота тромбоза ЛЖ при переднем ИМ достигала 20–40% [30].

По данным работы Н. Bulluck et al. в эру реперфузионного лечения частота тромбоза левого желудочка по данным магнито-резонансного исследования у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST составляет около 6–7% [31]. По-прежнему наиболее часто тромбоз полости левого желудочка возникает чаще у больных с распространенным инфарктом миокарда передней локализации. В случаях когда у пациен-

та снижается фракция выброса левого желудочка, частота внутрисердечного тромбоза левого желудочка достигает 19% и более.

Согласно действующим рекомендациям при наличии тромбоза левого желудочка с целью профилактики тромбозомболических осложнений допускается назначение только антагонистов витамина К с динамическим контролем международного нормализационного отношения (МНО) [32, 33]. Однако в последние годы появляются многочисленные литературные данные исследований об успешном назначении прямых оральных антикоагулянтов, в частности ривароксабана, пациентам с тромбозом левого желудочка [34–40].

В 2020 г. D. Tomasoni et al. проанализировали опубликованные ранее случаи лечения полостного тромбоза левого желудочка путем назначения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Всего было проанализировано 52 больных, получавших ПОАК в связи с наличием тромбоза левого желудочка, из них 24 получали ривароксабан, 26 – апиксабан, 2 – дабигатран [41]. Резолюция тромба наблюдалась у 45 пациентов из 49, которым удалось провести контрольное эхокардиографическое исследование в динамике, что составило 92%. Медиана времени, необходимого для резолюции тромба, составила 32 дня. Авторами было сделано заключение о целесообразности применения ПОАК для лечения пациентов с тромбозом левого желудочка. Несомненно, малый размер проанализированной выборки пациентов свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований, однако в пользу эффективности ПОАК у данной категории больных свидетельствуют результаты исследований об их высокой эффективности в предотвращении тромбозомболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий, когда очевидно имеется повышенный риск внутрисердечного тромбоза, а также у пациентов с венозными тромбозами и эмболиями.

Выраженное нарушение систолической функции левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, приводит к развитию клинически выраженной хронической сердечной недостаточности. В рандомизированном исследовании COMMANDER HF была изучена возможность предотвращения развития тромбозомболий у пациентов с сердечной недостаточностью с синусовым ритмом за счет добавления перорального антикоагулянта к стандартной терапии [42]. Исследование включило в себя 5 022 пациента с ИБС, имевших сниженную фракцию выброса, три четверти из включенных больных в анамнезе имели инфаркт миокарда. Основанием для включения в исследование было наличие синусового ритма, значение фракции выброса 40% и менее. Среднее значение этого показателя среди всех включенных больных составило 34%, при этом клинически больше половины рандомизированных пациентов имели ХСН 3–4-го функционального класса по NYHA. К стандартной терапии пациентам дополнительно назначался либо ривароксабан 2,5 мг дважды в сутки либо плацебо. Первичной конечной точкой эффективности была суммарная частота наступле-

ния смерти, развития инфаркта миокарда и инсульта. Первичной точкой безопасности были фатальные кровотечения и кровотечения в жизненно важные органы. В результате исследования оба варианта ведения пациентов оказались сопоставимы по частоте наступления первичной конечной точки эффективности, однако частота инсульта в группе больных, принимавших ривароксабан, была достоверно ниже.

Известно, что тромбозомболии по большому кругу кровообращения в большинстве своем реализуются развитием ишемического инсульта, в меньшем проценте случаев – развитием критической ишемии конечности, гибели почки или ишемии кишечника в результате тромбозомболий в соответствующие сосудистые бассейны [43].

M. Mehra et al. провели дополнительный анализ результатов исследования COMMANDER HF – определение частоты развития первичной неврологической конечной точки (сумма всех случаев инсульта и транзиторной ишемической атаки) в двух проанализированных группах пациентов [44]. Результаты анализа показали достоверное снижение частоты всех инсультов и транзиторной ишемической атаки у больных, получавших ривароксабан в «сосудистой дозе», на 32% (HR 0,68 [95% ДИ 0,49–0,94]  $p = 0,02$ ). Проведенный анализ выявил, что предикторами развития инсульта были инсульт в анамнезе, низкая масса тела, географический регион и шкала CHA2DS2-VASc.

Результаты исследования COMMANDER HF показали, что у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка, даже при наличии синусового и высокого тромбозомболического риска, можно рассмотреть возможность добавления к терапии прямого орального антикоагулянта, в частности ривароксабана, для снижения частоты неврологических событий

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца является не только медицинской, но и социальной проблемой с учетом ее высокой распространенности, влияния на смертность и стоимость лечения пациентов. В реальной клинической практике пациенты с ИБС часто имеют коморбидную патологию, повышающую риски как атеротромботических событий, так и системных эмболий. Сочетанное применение лекарственных препаратов, влияющих на клеточные и гуморальные звенья гемостаза, можно считать целесообразным только при условии значимого преобладания снижения ишемического риска по сравнению с повышением риска кровотечений. Многочисленные многоцентровые рандомизированные исследования и данные одноцентровых исследований и регистров убедительно демонстрируют возможность применения ривароксабана как важного компонента комплексной терапии пациентов с ИБС в различных клинических ситуациях.



Поступила / Received 25.10.2021  
Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2021  
Принята в печать / Accepted 01.12.2021

- Benjamin EJ, Blaha MJ, 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. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2).
- Леонов С.А., Голубев Н.А., Зайченко Н.М. *Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения*. М.; 2017, 295 с. Режим доступа: [https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/kardiologiya\\_2017.pdf?ysclid=L1ewczw1e](https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/kardiologiya_2017.pdf?ysclid=L1ewczw1e).
- Leonov S.A., Golubev N.A., Zaichenko N.M. *Collection of statistical materials on diseases of the circulatory system*. Moscow; 2017. 295 p. (In Russ.) Available at: [https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/kardiologiya\\_2017.pdf?ysclid=L1ewczw1e](https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/kardiologiya_2017.pdf?ysclid=L1ewczw1e).
- Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;(11):4076. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
- Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boschenko A.A., Ruda M.M., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;(11):4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231–2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>.
- Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The 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*. 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
- Чазов Е.И., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. (ред.). *Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца*. М.; 2007. 735 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003393519>.
- Chazov E.I., Kukharchuk V.V., Boitsov S.A. (eds.). *Guidelines for atherosclerosis and coronary heart disease*. Moscow; 2007. 735 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01003393519>.
- Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., de Bruyne B., Cristea E., Mintz G.S. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226–235. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002358>.
- Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet*. 2009;373(9668):1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
- Abtan J., Bhatt D.L., Elbez Y., Sorbets E., Eagle K., Ikeda Y. et al. Residual Ischemic Risk and Its Determinants in Patients With Previous Myocardial Infarction and Without Prior Stroke or TIA: Insights From the REACH Registry. *Clin Cardiol*. 2016;39(11):670–677. <https://doi.org/10.1002/clc.22583>.
- Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). *Кардиология*. 2008;(2):17–24. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9940170>.
- Panchenko E.P., Belenkov Yu.N. Characteristics and outcomes of atherothrombosis in outpatient patients in the Russian Federation (based on the materials of the REACH international registry). *Kardiologiya*. 2008;(2):17–24. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9940170>.
- Li M.F., Zhao C.C., Li T.T., Tu Y.F., Lu J.X., Zhang R. et al. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:43. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0360-2>.
- Banerjee S., Vinas A., Mohammad A., Hadidi O., Thomas R., Sarode K. et al. Significance of an abnormal ankle-brachial index in patients with established coronary artery disease with and without associated diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2014;113(8):1280–1284. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.01.403>.
- Генкель В.В., Салашенко А.О., Шамаева Т.Н., Сумеркина В.А., Никушкина К.В., Шапошник И.И. Атеросклероз периферических артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2019;(10):54–62. <https://doi.org/10.26422/00403660.2019.10.000106>.
- Genkel V.V., Salashenko A.O., Shamaeva T.N., Sumerkina V.A., Nikushkina K.V., Shaposhnik I.I. Atherosclerosis of peripheral arteries in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;(10):54–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.26422/00403660.2019.10.000106>.
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>.
- 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. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
- Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., Dyal L., Lanus F. 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(10117):205–218. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1).
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;(1):7–42. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-korreksiya-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-tselyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza-rossiyskie-rekomendatsii-vii>.
- Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;(1):7–42. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-korreksiya-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-tselyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza-rossiyskie-rekomendatsii-vii>.
- Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Осокина А.В., Кузьмина А.А., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):40–48. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-40-48>.
- Sumin A.N., Bezdenezhnykh N.A., Bezdenezhnykh A.V., Osokina A.V., Kuzmina A.A., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Pre-surgery status and in-hospital complications of coronary bypass grafting in prediabetes and type 2 diabetes patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-40-48>.
- de la Hera J.M., Delgado E., Hernandez E., Garcia-Ruiz J.M., Vegas J.M., Avanzas P. et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30(21):2614–2621. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp278>.
- Gutierrez J.A., Scirica B.M., Bonaca M.P., Steg P.G., Mosenzon O., Hirshberg B. et al. Prevalence and Outcomes of Polyvascular (Coronary, Peripheral, or Cerebrovascular) Disease in Patients With Diabetes Mellitus (From the SAVOR-TIMI 53 Trial). *Am J Cardiol*. 2019;123(1):145–152. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.014>.
- Bhatt D.L., Eikelboom J.W., Connolly S.J., Steg P.G., Anand S.S., Verma S. et al. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes and Cardiovascular Disease: Insights from the COMPASS Trial. *Circulation*. 2020;141(23):1841–1854. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448>.
- Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018;2(5):93–240. <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240>.
- Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Stafarov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2017). *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2018;2(5):93–240. (In Russ.) <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240>.
- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H., Hansen C.M., Karasoy D., Kristensen S.L. et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185–1193. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967>.
- Paikin J.S., Wright D.S., Crowther M.A., Mehta S.R., Eikelboom J.W. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary

- artery stents. *Circulation*. 2010;121(18):2067–2070. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924944>.
27. Dewilde WJ., Oirbans T., Verheugt F.W., Kelder J.C., De Smet B.J., Herrman J.P. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107–1115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1).
  28. Lamberts M., Gislason G.H., Olesen J.B., Kristensen S.L., Schjerning Olsen A.M., Mikkelsen A. et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):981–989. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.029>.
  29. Gibson C.M., Mehran R., Bode C., Halperin J., Verheugt F.W., Wildgoose P. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.
  30. Asinger R.W., Mikell F.L., Elsperger J., Hodges M. Incidence of left-ventricular thrombosis after acute transmural myocardial infarction. Serial evaluation by twodimensional echocardiography. *N Engl J Med*. 1981;305(6):297–302. <https://doi.org/10.1056/NEJM198108063050601>.
  31. Bulluck H., Chan M.H.H., Paradies V., Yellon R.L., Ho H.H., Chan M.Y. et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):72. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0494-3>.
  32. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
  33. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;(4):4449. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.  
Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;(4):4449. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
  34. Fleddermann A., Hayes C., Magalski A., Main M.L. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulants in Treatment of Left Ventricular Thrombus. *Am J Cardiol*. 2019;124(3):367–372. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.05.009>.
  35. Perez P.M., Bravo S.D., Trigo G., Ruiz de Castroviejo V.E., Torres Llergo J., Lozano Cabezas C., Fernández Guerrero J.C. Resolution of left ventricular thrombus by rivaroxaban. *Future Cardiol*. 2014;10(3):333–336. <https://doi.org/10.2217/fca.14.12>.
  36. Mano Y., Koide K., Sukegawa H., Kodaira M., Ohki T. Successful resolution of a left ventricular thrombus with apixaban treatment following acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2016;31(1):118–123. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0562-z>.
  37. Nakasuka K., Ito S., Noda T., Hasuo T., Sekimoto S., Ohmori H. et al. Resolution of left ventricular thrombus secondary to tachycardia-induced heart failure with rivaroxaban. *Case Rep Med*. 2014;2014:814524. <https://doi.org/10.1155/2014/814524>.
  38. Degheim G., Berry A., Zughuib M. Off label use of direct oral anticoagulants for left ventricular thrombus. Is it appropriate? *Am J Cardiovasc Dis*. 2017;7(5):98–101. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29181265>.
  39. Makrides C.A. Resolution of left ventricular postinfarction thrombi in patients undergoing percutaneous coronary intervention using rivaroxaban in addition to dual antiplatelet therapy. *BMI Case Rep*. 2016;2016:bcr2016217843. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217843>.
  40. Seecheran R., Seecheran V., Persad S., Seecheran N.A. Rivaroxaban as an antithrombotic agent in a patient with ST-segment elevation myocardial infarction and left ventricular thrombus: a case report. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5(1):2324709617697991. <https://doi.org/10.1177/2324709617697991>.
  41. Tomasoni D., Sciatti E., Bonelli A., Vizzardi E., Metra M. Direct oral anticoagulants for the treatment of left ventricular thrombus – a new indication? A meta-summary of case reports DOACs in left ventricular thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;75(6):530–534. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000826>.
  42. Zannad F., Anker S.D., Byra W.M., Cleland J.G.F., Fu M., Gheorghide M. et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1332–1342. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808848>.
  43. McDonagh Th., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M. et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(48):4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
  44. Mehra M.R., Vaduganathan M., Fu M., Ferreira J.P., Anker S.D., Cleland J.G.F. et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3593–3602. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz427>.

### Информация об авторах:

**Гиларов Михаил Юрьевич**, д.м.н., заместитель главного врача по терапевтической помощи, Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8; заведующий кафедрой интервенционной кардиологии и кардиореабилитации, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; [gilarov@gmail.com](mailto:gilarov@gmail.com)

**Константинова Екатерина Владимировна**, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова лечебного факультета, профессор кафедры интервенционной кардиологии и кардиореабилитации; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; [katekons@mail.ru](mailto:katekons@mail.ru)

### Information about the authors:

**Mihail Yu. Gilyarov**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia; Head of the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; [gilarov@gmail.com](mailto:gilarov@gmail.com)

**Ekaterina V. Konstantinova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov of the Faculty of Medicine, Professor of the Department of Interventional Cardiology and Cardiac Rehabilitation, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; [katekons@mail.ru](mailto:katekons@mail.ru)