

Канорский С. Г.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

## Комбинированная антитромботическая терапия у больных со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом: какое направление показал COMPASS?

Современная вторичная профилактика у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или заболеванием периферических артерий (ЗПА), включающая антитромбоцитарную монотерапию, ассоциируется со значительным остаточным риском развития повторных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Внедрение в практику результатов многих современных исследований по оценке эффективности вторичной профилактики атеротромбоза затруднительно. Дополнительное воздействие на коагуляцию крови способно играть ключевую роль в предупреждении атеротромбоза. В исследовании COMPASS у пациентов с ИБС и/или ЗПА добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день к ацетилсалициловой кислоте (ACK), по сравнению с ACK в виде монотерапии, значительно снижало риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, развития инфаркта миокарда или инсульта и смерти по любой причине. При комбинированной антитромботической терапии увеличивался риск больших, но не фатальных, или внутричерепных кровотечений. У больных с ЗПА дополнительно снижался риск тяжелых ишемических осложнений в области нижних конечностей, включая ампутации. По данным анализа в подгруппах исследования COMPASS, добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день к ACK может оказаться наиболее полезным для пациентов со стабильным атеросклеротическим заболеванием при высоком риске тяжелых ССО и без высокого риска кровотечений.

**Ключевые слова**

Стабильная ишемическая болезнь сердца; заболевание периферических артерий; ривароксабан; ацетилсалициловая кислота

**Для цитирования**

Kanorskii S. G. Combined Antithrombotic Therapy in Patients with a Stable Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: What Direction did COMPASS Show? Kardiologiiia. 2020;60(2):131–141. [Russian: Канорский С. Г. Комбинированная антитромботическая терапия у больных со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом: какое направление показал COMPASS? Кардиология. 2020;60(2):131–141]

**Автор для переписки**

Канорский Сергей Григорьевич. E-mail: kanorskysg@mail.ru

**С**ердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом, представляют собой ведущую причину тяжелых ишемических сосудистых осложнений (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт, гангrena нижней конечности), инвалидности и смертности. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и заболевание периферических артерий (ЗПА) являются надежными предикторами риска развития ишемического осложнения [1–3]. При 4-летнем наблюдении в регистре REACH (n=45227), несмотря на использование эффективных средств вторичной профилактики, повторные ишемические осложнения возникали ежегодно у 5–10% пациентов, перенесших сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [3]. В частности, у таких больных риск развития ИМ повышался на 20–60%, инсульт – примерно на 40%, а риск смерти – в 2–6 раз [3, 4].

В статье обсуждаются современные возможности улучшения результатов медикаментозной вторичной профилактики при стабильном течении ССЗ атеросклеротической генеза. Основное внимание уделяется эффективности и безопасности комбинированной антитромботической терапии.

### Главные направления исследований с целью снижения остаточного риска развития осложнений атеросклероза

Ряд факторов риска развития атеросклероза являются модифицируемыми (дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, ожирение, сахарный диабет – СД), и агрессивная их коррекция способна влиять на отдаленную выживаемость эффективнее интервенционных вмешательств [5]. К сожалению, в клинической практике не наблюдается существенного прогресса в борьбе с факторами риска развития атеросклероза даже у пациентов с установленным ССЗ [6]. Снижению «остаточного риска», сохраняющегося у больных, которые получают в полном объеме терапию, включающую средства вторичной профилактики атеротромбоза с доказанной результативностью (статины, бета-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, антитромбоцитарные препараты), в последние годы посвящались крупные многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования. Можно отметить 3 основных направления таких проектов:

1. Агрессивная липидснижающая терапия;
2. Противовоспалительное лечение;
3. Более интенсивная антитромботическая терапия.

### **Агрессивная липидснижающая терапия**

Для вторичной профилактики у пациентов с ССЗ атеросклеротической природы требуется высокоинтенсивная терапия статинами [7], которая часто оказывается недостаточной для достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [8]. Дополнительный прием эзетимиба после перенесенного острого коронарного синдрома в рандомизированном исследовании IMPROVE-IT ( $n=18144$ ), обеспечивавший снижение уровня ЛНП в среднем еще на 24% в течение 6 лет, сопровождался умеренным уменьшением частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки, включавшей смерть от ССО, нефатальный ИМ, нестабильную стенокардию с госпитализацией, повторную коронарную реваскуляризацию или нефатальный инсульт (относительный риск – ОР 0,936 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,89 до 0,99;  $p=0,016$ ) по сравнению с плацебо. Снижения смертности от ИБС, ССО и всех причин в группе эзетимиба не отмечалось [9].

Предполагалось, что более мощное липидснижающее действие человеческих моноклональных антител ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (PCSK9) позволит в полной мере оценить прогностические преимущества стратегии «чем ниже, тем лучше» в отношении уровня ЛНП при вторичной профилактике ССЗ, обусловленных атеросклерозом. В рандомизированном исследовании FOURIER ( $n=27564$ ) эволокумаб, применяющийся в дополнение к статинам и эзетимибу, снижал уровень ЛНП в среднем еще на 59% в течение 2,2 года, что сопровождалось уменьшением частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от ССО, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация) по сравнению с плацебо (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,73 до 0,88;  $p<0,00001$ ). Не наблюдалось снижения сердечно-сосудистой и общей смертности в группе эволокумаба [10]. В рандомизированном исследовании ODYSSEY OUTCOMES ( $n=18924$ ) дополнительно к высокоинтенсивной терапии статинами применяли другой ингибитор PCSK9 – алирокумаб, снижавший уровень ЛНП в среднем еще более чем наполовину в течение 2,8 года. При этом достигалось уменьшение суммарной частоты развития событий первичной конечной точки – смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,78 до 0,93;  $p<0,001$ ) по сравнению с плацебо. В группе алирокумаба отмечалось снижение общей смертности (ОР

0,85 при 95% ДИ от 0,73 до 0,98), но только благодаря улучшению показателя в подгруппе пациентов с уровнем ЛНП более 2,6 ммоль/л при интенсивном фоновом лечении статинами [11]. Применению ингибиторов PCSK9 в клинической практике препятствует стоимость терапии, современные цены препаратов этого класса делают их нерентабельными [12]. Поэтому при уровне ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л на фоне максимально переносимой терапии статинами у больных с очень высоким риском развития ССО, обусловленных атеросклерозом, рекомендуется в первую очередь добавить к лечению менее эффективный, но более доступный эзетимиб [7].

Повышенный уровень триглицеридов также является маркером остаточного риска развития ССО на фоне атеросклероза, но он может значительно снижаться при приеме высоких доз эйкозапентаеновой кислоты [13]. В рандомизированном исследовании REDUCE-IT у больных с гипертриглицеридемией ( $n=8179$ , в 70,7% случаев проводилась вторичная профилактика) высокоочищенный этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты в дозе 4 г/сут в среднем в течение 4,9 года уменьшал сумму событий первичной конечной точки – смерть от ССО, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация или нестабильная стенокардия (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,68 до 0,83;  $p<0,001$ ) по сравнению с плацебо. В группе эйкозапентаеновой кислоты по сравнению с группой плацебо чаще регистрировались госпитализация с фибрилляцией или трепетанием предсердий (3,1% против 2,1% соответственно;  $p=0,004$ ) и выраженные кровотечения (2,7% против 2,1% соответственно;  $p=0,06$ ) [14]. В настоящее время эйкозапентаеновая кислота в высокой дозе еще не показана для снижения риска развития ССО, а препарат эйкозапентаеновой и доказексаеновой омега-3-жирных кислот в дозе 1 г/сут в конце 2018 г. не рекомендован Европейским медицинским агентством для вторичной профилактики после ИМ из-за отсутствия доказательств эффективности.

### **Противовоспалительное лечение**

Снижение общей смертности примерно на  $1/5$  при интенсивном лечении статинами может быть связано с их плейотропным противовоспалительным действием и стабилизацией атеросклеротических бляшек [15]. С целью подтверждения концепции полезности снижения «остаточного воспалительного риска» для улучшения исходов при ССЗ [16] в рандомизированное исследование CANTOS включили 10 061 пациента, перенесшего ИМ, с уровнем С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, 2 мг/л и более на фоне оптимального медикаментозного лечения. Дополнительное применение канакинумаба – анти-*IL-1*-бета, длительно нейтрализующих

бионактивность этого цитокина, снижающих уровень интерлейкина-6 и С-реактивного белка, при средней продолжительности наблюдения 3,7 года уменьшало риск развития событий комбинированной первичной конечной точки – нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или смерть от ССО (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,74 до 0,98;  $p=0,021$ ) по сравнению с плацебо. Снижения общей смертности и смертности от ССЗ канакинумаб не продемонстрировал, но повышал частоту развития смертельных инфекций (0,31 против 0,18 случая в группе плацебо на 100 человеко-лет;  $p=0,02$ ) [17].

В рандомизированном исследовании CIRT с участием 4 786 пациентов с перенесенным ИМ или многососудистой ИБС для ингибирования воспаления применяли менее дорогостоящую терапию низкой дозой метотрексата (15–20 мг в неделю). При медиане периода наблюдения 2,3 года риск развития событий комбинированной первичной конечной точки – нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, смерть от ССО, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии со срочной реваскуляризацией – не уменьшался в группе метотрексата (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,79 до 1,16) по сравнению с плацебо. Метотрексат не снижал уровни интерлейкина-1-бета, интерлейкина-6 или С-реактивного белка, повышал уровни печеночных ферментов и частоту развития рака кожи по сравнению с плацебо [18].

Важным ограничением липидснижающей и, вероятно, противовоспалительной терапии является отсроченное влияние на риск развития ССО атеросклероза, которое в значительной мере проявляется со второго года применения [19]. Напротив, антитромботическое лечение снижает риск развития ССО с самого начала его использования, что является несомненным преимуществом.

## Интенсивная антитромботическая терапия

Основным патофизиологическим механизмом ишемических осложнений является воздействие субэндотелиального матрикса на циркулирующую кровь после разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки [20]. Этот процесс запускает адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов, а также каскад коагуляции, приводящий к образованию тромба, окклюзирующего артерию (атеротромбозу) [21]. Согласно действующим руководствам, пациентам со стабильной ИБС рекомендована ацетилсалicyловая кислота (АСК) в низкой дозе (в случае ее непереносимости – клопидогрел) [22], больным с клинически проявляющимися ЗПА – также монотерапия АСК [23]. АСК в качестве средства вторичной профилактики снижала риск развития ССО на 19%, риск смерти от ССЗ – на 10% по сравнению с плацебо [24]. Однако в течение двух последних десятилетий проводился поиск альтернативы традиционной монотерапии АСК.

Попытки повысить эффективность антитромботической терапии при сохранении ее безопасности включали использование иной, предположительно более мощной, антитромбоцитарной или антикоагулянтной монотерапии. В рандомизированном исследовании CAPRIE клопидогрел сравнивали с АСК у 19 185 пациентов со стабильным симптоматическим атеросклеротическим ССЗ. Клопидогрел снижал суммарный риск развития осложнений (смерть от ССЗ, ИМ, инсульт) на 8,7% ( $p=0,043$ ), но не уменьшал смертность и частоту развития инсульта при сравнении с АСК [25]. Рандомизированное исследование варфарина и антитромбоцитарной терапии – АТТ (АСК, тиклопидин или клопидогрел) WAVE у 2161 пациента со стабильным течением ЗПА не выявило различий по суммарной частоте развития ИМ, инсульта или смерти от ССЗ, а также ишемических осложнений в области артерий нижних конечностей, но показало увеличение частоты опасных для жизни и внутричерепных кровотечений в группе антикоагулянта [26]. В исследовании SOCRATES 13 199 пациентов рандомизировали в группы тикагрелора или АСК в течение 24 ч после нетяжелого ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки. Существенных различий по безопасности и эффективности лечения в течение 90 дней не наблюдалось [27]. Сравнение тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза в день и АСК в дозе 100 мг 1 раз в день у 1859 больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, в рандомизированном исследовании TiCAB не выявило различий суммарной частоты развития ишемических осложнений (смерть от ССЗ, ИМ, повторная реваскуляризация и инсульт), риска больших кровотечений и смертности от всех причин при двух способах терапии [28]. Сопоставление тикагрелора и клопидогрела в рандомизированном исследовании EUCLID у 13 885 пациентов с симптомами ЗПА показало сходную частоту развития тяжелых ишемических сосудистых осложнений, включая острую ишемию нижних конечностей, и кровотечений при двух вариантах лечения [29].

Предпринимались попытки использовать для вторичной профилактики ССЗ двойные комбинации препаратов с различным механизмом антитромботического действия. В мета-анализе 10 исследований ( $n=5938$ ) комбинации варфарина и АСК по сравнению с АСК у пациентов с недавним ИМ двухкомпонентная терапия снижала риск повторного ИМ (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,48 до 0,69) и инсульта (ОР 0,46 при 95% ДИ от 0,27 до 0,77), но различий по частоте смертельного исхода не установлено. Кроме того, сочетанное лечение варфарином и АСК повышало риск больших (ОР 2,48 при 95% ДИ от 1,67 до 3,68) и малых (ОР 2,65 при 95% ДИ от 2,14 до 3,69) кровотечений по сравнению с приемом только АСК [30]. Из-за повышенного риска кровотечения, в том числе внутричерепного кровоизлияния, отсутствия влияния на смертность

и необходимости мониторинга антикоагулянтного эффекта комбинированная терапия варфарином и АСК у пациентов со стабильным атеросклеротическим сосудистым заболеванием не получила широкого распространения в клинической практике.

В рандомизированном исследовании CHARISMA со-поставлялись комбинация клопидогрела с АСК и монотерапия АСК у 15603 пациентов с клинически выраженными ССЗ или только с факторами риска их развития. Добавление клопидогрела к АСК не снижало суммарный риск развития событий первичной конечной точки – ИМ, инсульт или смерть от ССЗ по сравнению с АТТ с применением только АСК (ОР 0,93 при 95% ДИ от 0,83 до 1,05;  $p=0,22$ ). Однако при вторичном анализе в группе больных с ранее перенесенным атеротромботическим осложнением или клинически проявляющимся ЗПА комбинация клопидогрела и АСК уменьшала частоту регистрации осложнений первичной конечной точки (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,77 до 0,998;  $p=0,046$ ) по сравнению с АСК. Наблюдалось повышение частоты больших кровотечений (1,7% против 1,3% соответственно;  $p=0,09$ ), смертельных кровотечений (0,3% против 0,2% соответственно;  $p=0,17$ ) и значительное увеличение умеренных кровотечений (2,1% против 1,3% соответственно;  $p<0,001$ ) у пациентов, получавших комбинированную терапию [31].

В проекте PEGASUS 21162 пациентов, перенесших ИМ 1–3 года назад, рандомизировали в соотношении 1:1:1 для АТТ тикагрелором по 60 мг 2 раза в день или 90 мг 2 раза в день и АСК, а также АСК и плацебо. События комбинированной первичной конечной точки эффективности – ИМ, инсульт или смерть от ССЗ – регистрировались реже в группах тикагрелора 60 мг 2 раза в день (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,74 до 0,95;  $p=0,004$ ) и 90 мг 2 раза в день (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96;  $p=0,008$ ) по сравнению с группой АСК и плацебо, но различия по частоте смерти от ССЗ не достигали статистической значимости. Частота больших кровотечений по определению TIMI оказалась выше при приеме тикагрелора (2,3% в дозе 60 мг и 2,6% в дозе 90 мг), чем при использовании плацебо (1,06%;  $p<0,001$  для обоих сравнений). Риск кровотечений, требовавших прекращения приема исследовавшихся препаратов, а также переливания крови, увеличивался при двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) в 3–5 раз, но значительных различий по частоте внутричерепных и смертельных кровотечений не наблюдалось [32]. Тикагрелор при объединении данных применения обеих доз уменьшал частоту тяжелых ишемических осложнений в бассейне артерий нижних конечностей в популяции пациентов, у которых также было выявлено ЗПА (ОР 0,65 при 95% ДИ от 0,44 до 0,95;  $p=0,026$ ) [33].

Несмотря на эффективное снижение риска развития ишемических осложнений атеросклероза с помощью

ДАТ АСК и ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов у пациентов из группы высокого риска, такое лечение ассоциируется со значительно повышенным риском кровотечений. Осознание неблагоприятных прогностических последствий кровотечений несколько сдерживало энтузиазм в отношении использования более интенсивных схем или длительного применения ДАТ, но исследования новых вариантов антитромботического лечения продолжались [34].

### **Исследование COMPASS: предпосылки и основные результаты**

Тромбин играет ключевую роль в тромбообразовании, являясь наиболее мощным индуктором активации тромбоцитов через рецепторы PAR [35]. Антагонист рецепторов PAR-1 ворапаксар в исследовании TRA 2 Р-TIMI 50 у 26 449 пациентов с ИМ, инсультом или ЗПА в анамнезе при добавлении к стандартной АТТ значительно снижал суммарный риск смерти от ССЗ, ИМ или инсульта по сравнению с плацебо (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,80 до 0,94;  $p<0,001$ ) [36]. В подгруппе больных с ЗПА ворапаксар уменьшал частоту развития острой ишемии и срочной реваскуляризации нижних конечностей [37]. Тем не менее ворапаксар не уменьшал смертность и ассоциировался с увеличением частоты умеренных или тяжелых кровотечений (ОР 1,66 при 95% ДИ от 1,43 до 1,93;  $p<0,001$ ), в том числе внутричерепных кровоизлияний (ОР 1,94 при 95% ДИ от 1,39 до 2,70;  $p<0,001$ ) [36]. Внедрение в практику прямых пероральных антикоагулянтов открыло новые возможности прямого ингибирования тромбина (дабигатран) или блокирования превращения протромбина в тромбин (ингибиторы фактора Xa – апиксабан, ривароксабан, эдоксабан [не зарегистрирован в РФ] при пероральной терапии). Из крупных рандомизированных исследований этих препаратов в сочетании с ДАТ у пациентов с острыми коронарными синдромами [38] оказалось успешным только ATLAS ACS 2 – TIMI<sup>®</sup>51, в котором применялся ривароксабан по 2,5 мг или 5 мг 2 раза в день [39]. Такая схема антитромботической терапии ассоциировалась со снижением суммарного риска развития событий (смерть от ССО, ИМ или инсульт), а ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день – с более низкой смертностью. Применение ривароксабана в любой дозе сопровождалось повышением частоты больших кровотечений по сравнению с плацебо, но доза 2,5 мг 2 раза в день вызывала меньше кровотечений, чем доза 5 мг 2 раза в день, включая фатальные геморрагии. Эти наблюдения способствовали формированию представлений о потенциальной роли ривароксабана в «дозе, защищающей сосуды» 2,5 мг 2 раза в день (в 3–6 раз меньше доз, используемых при фибрillation предсердий, тромбозе глубоких вен, тромбоэмболии ле-

гочной артерии) у пациентов со стабильным течением атеросклеротических ССЗ. Доклинические данные показали, что ривароксабан оказывает антипротективное действие с помощью различных механизмов – улучшения функции эндотелия и его фибринолитической активности, противовоспалительного действия, блокирования генерации тромбина [40].

Проект COMPASS – многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором сравнивали ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с АСК 100 мг 1 раз в день, ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в день, а также АСК в дозе 100 мг 1 раз в день у пациентов со стабильной ИБС и/или ЗПА. Пациенты, не получавшие ингибитор протонного насоса, были дополнительно рандомизированы для приема пантопразола в дозе 40 мг 1 раз в сутки или плацебо с целью оценки влияния терапии на возникновение желудочно-кишечных осложнений [41].

В работу включали больных, соответствовавших критериям диагностики стабильно протекающих ИБС, ЗПА или их сочетания, предоставивших письменное информированное согласие. К критериям диагностики ИБС относились ИМ, перенесенный в течение последних 20 лет, или многососудистое поражение коронарных артерий с симптомами или анамнезом стенокардии, или многососудистое чрескожное коронарное вмешательство/коронарное шунтирование. Пациенты с ИБС моложе 65 лет должны были иметь документированное подтверждение атеросклероза минимум 2 сосудистых бассейнов или минимум 2 дополнительных фактора риска (курение в настоящее время, СД, расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сердечная недостаточность или ишемический инсульт, кроме лакунарного, давностью 1 мес и более). Обязательным условием участия пациентов с ЗПА в этом исследовании являлось наличие хотя бы одного из следующих критериев: аортобедренное шунтирование, хирургическое шунтирование артерий конечностей, чрескожная транслюминальная антиопластика с целью реваскуляризации подвздошных артерий или артерий ниже уровня паховой связки, либо ампутация конечности или стопы в связи с заболеваниями артерий, либо перемежающаяся хромота при наличии, по крайней мере, одного из следующих признаков: лодыжечно-плечевой индекс ниже 0,90 со стенозом периферической артерии ( $\geq 50\%$ ), подтвержденным ангиографически или при дуплексном ультразвуковом сканировании; либо реваскуляризация сонных артерий или бессимптомный стеноз сонных артерий, по крайней мере, на 50%, диагностированный при дуплексном ультразвуковом сканировании или ангиографии. Основные критерии исключения: высокий риск кровотечения; инсульт давностью менее 1 мес, геморрагический или лакунарный инсульт

в анамнезе; сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 30% или симптомами хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса по классификации NYHA; расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; использование ДАГ, антикоагулантной или другой антитромботической терапии; не ССЗ, связанные с плохим прогнозом, по мнению исследователя [41, 42].

Первичная конечная точка эффективности состояла из суммы осложнений – смерть от ССО, ИМ или инсульт. Было предусмотрено 3 вторичных конечных точки эффективности:

- 1) суммарная частота развития ишемического инсульта, ИМ, острой ишемии нижних конечностей или смерти от ИБС;
- 2) суммарная частота развития ишемического инсульта, ИМ, острой ишемии нижних конечностей или смерти от ССО;
- 3) смерть от любой причины.

Первичная конечная точка безопасности определялась в соответствии с модифицированными критериями International Society on Thrombosis and Haemostasis для большого кровотечения и включала смертельное кровотечение; кровотечение в критическую область или орган, в том числе кровоизлияние в головной, спинной мозг, глаза, ретроперitoneальное пространство, суставы, периартерии или мышцы с развитием компартмент-синдрома; кровотечение в области хирургического вмешательства, требующее повторной операции; кровотечение, которое привело к госпитализации (любое кровотечение, требовавшее оказания помощи в учреждении неотложной помощи или госпитализации, считалось большим). Отличие от исходных критериев International Society on Thrombosis and Haemostasis [43] заключалось в том, что в качестве больших расценивались все кровотечения, приведшие не только к госпитализации, но и к временному пребыванию в отделении неотложной помощи. «Чистая клиническая выгода» складывалась из суммы осложнений – смерть от ССО, инсульт, ИМ, смертельное кровотечение или кровотечение в критический орган с клиническими проявлениями.

В исследовании COMPASS участвовали 27 395 пациентов с ИБС и/или ЗПА, набранные в 602 центрах 33 стран для приема комбинации ривароксабана и АСК (n=9 152), монотерапии ривароксабаном (n=9 117) или АСК (n=9 126). Существенные различия по основным характеристикам между этими тремя группами отсутствовали. Средний возраст пациентов составлял 68,2 года, доля женщин – 22%. Исследование было прекращено досрочно, в феврале 2017 г., после средней продолжительности наблюдения 23 мес, согласно рекомендациям Комитета по мониторингу данных в связи с достижением запланированных критериев эффективности. В частности, первич-

ная конечная точка – смерть от ССЗ, ИМ или инсульт – регистрировалась у меньшего числа пациентов в группе ривароксабан + АСК по сравнению с группой АСК – 4,1% против 5,4% соответственно (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,66 до 0,86;  $p<0,001$ ). При этом применение комбинации ривароксабана и АСК сопровождалось увеличением частоты больших кровотечений, главным образом из желудочно-кишечного тракта, по сравнению с монотерапией АСК – 3,1% против 1,9% соответственно (ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,40 до 2,05;  $p<0,001$ ). Не наблюдалось значительных межгрупповых различий по частоте смертельных, внутричерепных кровотечений или кровоизлияний в критические органы с клиническими симптомами. Не отмечалось значительного снижения частоты событий первичной конечной точки у пациентов, получавших лечение ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки, по сравнению с монотерапией АСК – 4,9% против 5,4% соответственно (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,79 до 1,03;  $p=0,12$ ). В группе монотерапии ривароксабаном частота кровотечений была выше, чем в группе АСК – 2,8% против 1,9% соответственно (ОР 1,51 при 95% ДИ от 1,25 до 1,84;  $p<0,001$ ) [41].

Группа комбинированной терапии ривароксабаном и АСК демонстрировала лучшие исходы при оценке событий всех вторичных конечных точек эффективности. Так, общая смертность оказалась ниже в группе приема ривароксабана и АСК – 3,4% против 4,1% в группе АСК (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,71 до 0,96;  $p=0,01$ ) [41].

Инсульт значительно реже развивался в группе комбинированной терапии ривароксабан + АСК, чем в группе АСК (0,9% в год против 1,6% в год соответственно; ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,44 до 0,76;  $p<0,0001$ ) [44], а ишемический или неопределенный инсульт – практически вдвое реже (0,7% против 1,4% в год соответственно; ОР 0,51 при 95% ДИ от 0,38 до 0,68;  $p<0,0001$ ). Не отмечалось существенных различий по ежегодной частоте возникновения инсульта в группе монотерапии ривароксабаном по сравнению с группой АСК (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,65 до 1,05;  $p=0,12$ ), но частота смертельного и инвалидизирующего инсульта оказалась значительно меньшей (ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,37 до 0,89;  $p=0,01$ ). Наблюдалась тенденция к снижению частоты развития ИМ при сравнении группы комбинированной терапии с группой АСК (1,9 и 2,2% в год соответственно; ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,70 до 1,05;  $p=0,14$ ). Суммарный риск развития событий, отражавших чистую клиническую выгоду (смерть от ССЗ, инсульт, ИМ, фатальное кровотечение или кровоизлияние в критический орган с клиническими симптомами), оказался ниже в группе лечения ривароксабаном и АСК по сравнению с монотерапией АСК (4,7 и 5,9% соответственно; ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,91;  $p<0,001$ ). Чистая клиническая выгода существенно не различалась в группах монотерапии ри-

вароксабаном или АСК (5,5 и 5,9% соответственно; ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,84 до 1,07;  $p=0,36$ ) [41].

Анализ в подгруппах исследования COMPASS, проведенный у участников исследования с ИБС ( $n=24\,824$ ), подтвердил все основные результаты проекта в целом, включая снижение смертности в группе комбинированного лечения ривароксабаном и АСК по сравнению с получавшими только АСК (3% против 4% соответственно; ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,65 до 0,90;  $p=0,0012$ ). По мнению авторов работы, добавление ривароксабана к АСК может существенно снизить заболеваемость и смертность от ИБС во всем мире [45].

### **Подгрупповой анализ исследования COMPASS: пациенты с заболеваниями периферических артерий**

Атеросклероз является системным заболеванием, поэтому ИБС часто сочетается с поражением другого сосудистого бассейна. У пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением закономерно повышается риск развития ишемических ССО [2–4]. Мультифокальный атеросклероз встречался у 32% обследованных в российской части регистра REACH, что значительно больше показателя в других популяциях [46]. В клинической практике отмечается низкая частота выявления ЗПА у пациентов с ИБС. По данным исследования IPSILON, у 26,6% пациентов с изолированной ИБС дополнительно было выявлено ЗПА (лодыжечно-плечевой индекс менее 0,90), которое более чем в половине случаев не сопровождалось симптомами [47]. Скрининговое обследование для выявления ЗПА у пациентов с ИБС позволит обнаружить группу с очень высоким риском развития ССО, которой требуется агрессивная терапия для улучшения исходов. Однако в действующих руководствах антитромботическое лечение при стабильной ИБС и ЗПА ограничивалось монотерапией АСК или клопидогрелом [22, 23].

Анализ в подгруппах исследования COMPASS у больных с ЗПА ( $n=7470$ , в том числе 1919 с ранее проводившейся реваскуляризацией сонных артерий либо со стенозом сонных артерий на  $\geq 50\%$ ) показал снижение суммарной частоты развития событий первичной конечной точки (смерть от ССЗ, ИМ, инсульт) в группе получавших ривароксабан и АСК по сравнению с группой монотерапии АСК (5% против 7% соответственно; ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,57 до 0,90;  $p=0,0047$ ), значимых осложнений в области конечностей, включая большие ампутации по сосудистым причинам (1 и 2% случаев соответственно; ОР 0,54 при 95% ДИ от 0,35 до 0,82;  $p=0,0037$ ) а также только больших ампутаций (ОР 0,30 при 95% ДИ от 0,11 до 0,80;  $p=0,011$ ) [41, 48]. Ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в день по сравнению с только АСК не снижал общую частоту развития осложнений первичной конечной точки (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,69 до 1,08;  $p=0,19$ ), но уменьшал риск развития клинически значимых ослож-

нений в области конечностей, включая большие ампутации (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,45 до 1,00;  $p=0,05$ ). Большие кровотечения чаще встречались в группе лечения ривароксабаном и АСК по сравнению с группой пациентов, принимавших только АСК (ОР 1,61 при 95% ДИ от 1,12 до 2,31;  $p=0,0089$ ). Прием ривароксабана в дозе 5 мг 2 раза в день также повышал частоту больших кровотечений по сравнению с АСК (ОР 1,68 при 95% ДИ от 1,17 до 2,40;  $p=0,0043$ ), но не было различий по частоте смертельных кровотечений и кровотечений в критические органы [48].

Следовательно, применение ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в день в комбинации с АСК в дозе 100 мг 1 раз в день у пациентов с сочетанием ИБС и ЗПА представляется перспективным на основании результатов исследования COMPASS.

#### **Анализ в подгруппах исследования COMPASS: пациенты с сахарным диабетом**

Согласно данным регистра REACH, у 38,3% больных ИБС имеется СД [49]. Пациенты с атеросклеротическим ССЗ и сопутствующим СД подвергаются особенно высокому риску развития ишемических осложнений [50], отличаются наибольшей частотой ампутаций нижних конечностей [51], быстрым развитием и прогрессированием дисфункции почек [52]. У пациентов с ЗПА и СД при повышении уровня гликированного гемоглобина на каждый 1% риск развития ССО (смерть от ССО, ИМ или ишемический инсульт) увеличивается на 14% [53]. Между тем антитромботическое лечение при сочетании стабильного атеросклеротического ССЗ и СД ограничено монотерапией АСК, при непереносимости которой может применяться клопидогрел [54].

В исследовании COMPASS участвовали 6 083 пациента с ИБС и СД (37% от общего числа больных), у которых в группе приема ривароксабана и АСК по сравнению с группой АСК отмечалось снижение общей частоты развития осложнений первичной конечной точки – смерть от ССО, ИМ, инсульт (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,58 до 0,88), а также суммы наиболее тяжелых кровотечений (со смертельным исходом, внутричерепных, в критический орган) и основных ишемических ССО (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,62 до 0,92), что демонстрировало значительную чистую клиническую выгоду [45].

По данным регистра REACH, более чем у  $\frac{1}{3}$  пациентов с риском развития атеротромботических осложнений имела хроническая болезнь почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) [55]. Сочетание ИБС, СД и хронической болезни почек резко повышает риск кардиальной смерти [56]. У 23% больных с ИБС или ЗПА в проекте COMPASS отмечалось снижение функции почек, и применение у них комбинированной антитром-

ботической терапии ривароксабан + АСК снижало риск развития событий первичной конечной точки – смерть от ССО, ИМ или инсульт по сравнению с монотерапией АСК (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,60 до 0,94) [57], что соответствовало результатам исследования в целом.

#### **Подгрупповой анализ исследования COMPASS: пациенты, перенесшие инфаркт миокарда**

При 4-летнем наблюдении в регистре REACH суммарная частота смерти от ССО, ИМ и инсульта у пациентов с предшествовавшим ишемическим осложнением составляла 18,3%, что значительно выше показателя для больных стабильной ИБС [3]. Наблюдение за 108 315 пациентами, перенесшими ИМ, показало сохранение высокого уровня смертности от всех причин на протяжении 2–4 лет [58]. При развитии повторного ИМ риск смерти может увеличиваться еще примерно в 2 раза [59]. По данным амбулаторного регистра CLARIFY, в Российской Федерации минимум 1 ИМ в анамнезе имели 78,3% пациентов с ИБС, что значительно чаще, чем в других странах – 58,4% ( $p<0,0001$ ) [60]. Из 24 824 больных ИБС, участвовавших в исследовании COMPASS, 69% ( $n=17\,028$ ) перенесли ИМ, в том числе 5% ( $n=1\,238$ ) – в пределах 1 года до включения, 29% ( $n=7\,234$ ) – в период от 1 до 5 лет и 34% ( $n=8\,520$ ) – более 5 лет до включения в работу [45].

Преимущество добавления ривароксабана к АСК по сравнению с монотерапией АСК отмечалось у больных ИБС без ИМ в анамнезе и прослеживалось в разные периоды после перенесенного ИМ. Так, снижение общей частоты развития ишемических осложнений (смерть от ССО, ИМ, инсульт) наблюдалось у пациентов с ИБС без ИМ (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,58 до 0,98), а также у пациентов, перенесших ИМ в срок менее 2 лет до включения в исследование (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,48 до 1,01), 2–5 лет перед включением (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,59 до 1,10) и более 5 лет (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,57 до 0,91) соответственно (р для взаимодействия 0,93). Кроме того, значительное снижение частоты развития тяжелых ишемических осложнений в группе лечения ривароксабаном и АСК наблюдалось у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,61 до 0,88) и у не подвергавшихся этой процедуре (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,61 до 0,94) соответственно (р для взаимодействия 0,85). Чистая клиническая выгода (сумма тяжелых осложнений – смерть от ССО, ИМ, инсульт, кровотечение со смертельным исходом, смертельное кровотечение или кровотечения в критические органы, сопровождающиеся симптомами) от проведения комбинированной антитромботической терапии ривароксабаном и АСК по сравнению с применением только АСК отмечалась во всех таких подгруппах больных ИБС. В частности, частота развития этих собы-

тий уменьшалась у пациентов с ИБС без ИМ в анамнезе (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,64 до 1,05), а также у пациентов, перенесших ИМ в срок менее 2 лет до включения в исследование (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,51 до 1,03), 2–5 лет перед включением (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,61 до 1,11) и более 5 лет (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,61 до 0,95) соответственно (р для взаимодействия 0,91). Сходное существенное снижение общей частоты тяжелых ишемических осложнений и наиболее тяжелых кровотечений в группе лечения ривароксабаном и АСК регистрировалось у лиц, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,65 до 0,93), и у не подвергавшихся данной процедуре (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,65 до 0,98) соответственно (р для взаимодействия 0,89) [45].

Добавление сосудистой дозы ривароксабана к АСК у пациентов, перенесших ИМ (после прекращения ДАТ), приводит к снижению риска развития основных ССО у пациентов со стабильным течением ИБС вне зависимости от наличия и давности ИМ в анамнезе. В группе комбинированной антитромботической терапии закономерно увеличивается риск кровотечений, но их количество остается низким, что сохраняет положительный баланс между пользой и риском.

#### **Подгрупповой анализ исследования COMPASS: пациенты, получавшие пантопразол**

Согласно дизайну исследования COMPASS, выполнялось частичное факторное двойное слепое исследование 3×2 с участием 17 598 пациентов со стабильной ИБС или ЗПА, получавших ривароксабан с АСК, монотерапию ривароксабаном или АСК, у которых после randomизации дополнительно сопоставляли влияние ингибитора протонной помпы пантопразола в дозе 40 мг 1 раз в день ( $n=8\,791$ ) или плацебо ( $n=8\,807$ ) на риск кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Частота развития событий первичной конечной точки (время до первого осложнения со стороны верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, включая явное кровотечение, кровотечение из гастродуodenальной язвы/эрозии или неизвестного происхождения, скрытое кровотечение, симптоматическая гастродуodenальная язва или 5 эрозий и более, высокие желудочно-кишечная непроходимость или перфорация) существенно не снижалась в группе пантопразола по сравнению с группой плацебо (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,67 до 1,15). При этом пантопразол значительно уменьшал риск гастродуodenальных кровотечений (ОР 0,52 при 95% ДИ от 0,28 до 0,94;  $p=0,03$ ) [61].

Регулярное использование ингибиторов протонного насоса у пациентов, получающих низкие дозы ривароксабана и/или АСК при стабильно протекающем ССЗ атеросклеротического генеза, не уменьшает частоту разви-

тия желудочно-кишечных осложнений, но снижает риск гастродуodenальных кровотечений.

#### **Значение кровотечений в исследовании COMPASS**

В проект COMPASS не включали пациентов с исходно высоким риском кровотечений, а также применяли модифицированные критерии International Society on Thrombosis and Haemostasis, расширяющие понятие большого кровотечения. В этих условиях в качестве больших кровотечений учитывались любые, даже сравнительно нетяжелые кровотечения, приводившие к госпитализации, включая пребывание в отделении неотложной помощи, даже если пациент не оставался в стационаре на ночь. В результате к большим кровотечениям относились и те, которые в других исследованиях не рассматривались в качестве больших кровотечений. Абсолютное увеличение числа больших кровотечений в группе применения ривароксабана и АСК по сравнению с группой АСК составляло 1,2% за 23 мес (0,63% в год). Выбранное определение чистой клинической выгоды позволило продемонстрировать достоверный положительный баланс между снижением риска смерти от ССО, ИМ или инсульта, с одной стороны, и наиболее тяжелых кровотечений, с другой (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,91), т. е. значимую пользу комбинированной антитромботической терапии [41].

Комбинированная антитромботическая терапия в исследовании COMPASS существенно увеличивала частоту больших кровотечений в основном в первый год лечения (ОР 2,32 при 95% ДИ от 1,75 до 3,07), но не в последующем, когда наблюдалась лишь тенденция к росту этого показателя [45].

На конгрессе Европейского общества кардиологов 2018 г. в Мюнхене J. W. Eikelboom представлял результаты анализа в подгруппах исследования COMPASS, посвященного связи ранних кровотечений на фоне антитромботической терапии и выявления онкологических заболеваний [62]. У пациентов, перенесших желудочно-кишечное кровотечение, рак выявлялся в 7,8% случаев, тогда как у не переносивших такое кровотечение – в 0,9% случаев (ОР 12,9 при 95% ДИ от 9,77 до 17,0;  $p<0,0001$ ). У больных с кровотечением из мочеполового тракта рак диагностировался в 13,4% случаев, а в отсутствие такого кровотечения – в 0,3% случаев (ОР 83,4 при 95% ДИ от 58,6 до 118,6;  $p<0,0001$ ). Большая часть онкологических заболеваний, выявлявшихся в связи с кровотечением, обнаруживалась в первые 6 мес (77,1% для локализации рака в желудочно-кишечном тракте и 88,7% – в мочеполовом тракте). Следовательно, подобные ранние кровотечения на фоне антитромботической терапии служат показанием к поиску злокачественного новообразования в соответствующих органах.

## Влияние результатов исследования COMPASS на клиническую практику

Антитромботическое лечение признается ключевым компонентом вторичной профилактики ИБС, особенно у пациентов, перенесших имплантацию коронарного стента [63]. Применение ДАТ (комбинации АСК и ингибитора рецепторов P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов) является стандартом медицинской помощи в течение первого года после острого коронарного синдрома, но оптимальная ее продолжительность окончательно не установлена [64, 65]. ДАТ продолжительностью более 1 года у пациентов с высоким риском после ИМ способна уменьшить частоту развития ишемических осложнений, в основном ИМ и тромбоза стента, тогда как ее выгода после чрескожного коронарного вмешательства у больных стабильной ИБС представлялась несущественной. Результаты исследования COMPASS у пациентов со стабильной ИБС, 2/3 из которых перенесли ИМ, показали, что сочетание очень низкой дозы ривароксабана и АСК уменьшает риск развития тяжелых ишемических осложнений, в том числе снижает сердечно-сосудистую и общую смертность. У пациентов с ЗПА отмечалась выраженная польза такой терапии, уменьшившей риск развития тяжелых сосудистых осложнений в области нижних конечностей, включая ампутации [41]. В настоящее время нет результатов непосредственных сравнений ДАТ и ривароксабана в комбинации с АСК у пациентов с высоким риском развития ишемических осложнений. Поэтому выбор стратегии антитромботического лечения требует тщательной индивидуальной оценки риска развития ишемии и кровотечения, а также вероятного механизма тромботического осложнения перед назначением терапии [66]. Следует учитывать, что сочетание ривароксабана с АСК может превосходить ДАТ в способности предупреждать инсульт. Хотя исследование COMPASS показало сопоставимую эффективность комбинированной антитромботической терапии в различных подгруппах, пациенты с самым высоким исходным риском развития ишемии с большей вероятностью достигнут максимального абсолютного снижения риска развития ишемических осложнений [67]. Недавно S. S. Anand и соавт. [68], проведя дополнительную

стратификацию риска у больных, участвовавших в исследовании COMPASS, установили максимальный риск развития ишемических осложнений у пациентов с атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями при поражении 2 сосудистых бассейнов и более, наличии сердечной недостаточности, дисфункции почек или СД.

Применение критериев включения и исключения, использовавшихся в исследовании COMPASS, для пациентов с ИБС или ЗПА из международного регистра REACH (n=31873) позволило выявить, что у 29,9% больных имелись критерии исключения и дополнительно 17,2% не соответствовали критериям включения. В итоге более 50% лиц со стабильными атеросклеротическими ССЗ из когорты, отражающей реальную картину, теоретически могут иметь показания к терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день и АСК в дозе 100 мг 1 раз в день [69].

## Заключение

Пациенты со стабильной формой ишемической болезни сердца и атеросклеротическим поражением периферических артерий имеют высокий риск развития ишемических осложнений, сохраняющийся, несмотря на проведение современных мероприятий вторичной профилактики. Согласно результатам исследования COMPASS, добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день к ацетилсалциловой кислоте может оказаться полезным у пациентов со стабильным течением атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания при высоком риске развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, но низком риске кровотечений. В настоящее время указанная комбинированная антитромботическая терапия уже одобрена для применения в США, Канаде, Европейском союзе и Российской Федерации у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца и/или клинически значимым атеросклерозом периферических артерий.

*Публикация подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР», PP-XAR-RU-0259-1*

**Статья поступила 01.11.19**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
- Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(11):e71–126. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.007
- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. JAMA. 2010;304(12):1350–7. DOI: 10.1001/jama.2010.1322
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. JAMA. 2007;297(11):1197. DOI: 10.1001/jama.297.11.1197
- Maron DJ, Mancini GB, Hartigan PM, Spertus JA, Sedlis SP, Kostuk WJ et al. Healthy Behavior, Risk Factor Control, and Survival

- in the COURAGE Trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72(19):2297–305. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2163
6. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D. Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV survey. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2018;25(12):1242–51. DOI: 10.1177/2047487318781359
  7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082–143. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
  8. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis.* 2019;285:135–46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014
  9. Cannon CP, Blazing MA, Giuglano RP, McCagg A, White JA, Therox P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
  10. Sabatine MS, Giuglano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
  11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(22):2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
  12. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, Guzman D, Wei PC, Bibbins-Domingo K. Cost-Effectiveness of Alirocumab: A Just-in-Time Analysis Based on the ODYSSEY Outcomes Trial. *Annals of Internal Medicine.* 2019;170(4):221–9. DOI: 10.7326/M18-1776
  13. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72(3):330–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.061
  14. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Kentchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine.* 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
  15. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. *Current Cardiology Reviews.* 2017;13(3):209–16. DOI: 10.2174/1573403X13666170426104611
  16. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *European Heart Journal.* 2016;37(22):1720–2. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw024
  17. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
  18. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zakharia E et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(8):752–62. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798
  19. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet.* 2016;388(10059):2532–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5
  20. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(9):882–4. DOI: 10.1056/NEJMci1307806
  21. Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic Principles of Platelet Biology and Clinical Implications. *Circulation Journal.* 2010;74(4):597–607. DOI: 10.1253/circj.CJ-09-0982
  22. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eht296
  23. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal.* 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
  24. 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 randomised trials. *The Lancet.* 2009;373(9678):1849–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
  25. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet (London, England).* 1996;348(9038):1329–39. PMID: 8918275
  26. Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A et al. Oral Anticoagulant and Antiplatelet Therapy and Peripheral Arterial Disease. *New England Journal of Medicine.* 2007;357(3):217–27. DOI: 10.1056/NEJMoa065959
  27. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(1):35–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1603060
  28. Schunkert H, Boening A, von Scheidt M, Lanig C, Gusmini F, de Waha A et al. Randomized trial of ticagrelor vs. aspirin in patients after coronary artery bypass grafting: the TiCAB trial. *European Heart Journal.* 2019;40(29):2432–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz185
  29. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(1):32–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1611688
  30. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus Aspirin after Myocardial Infarction or the Acute Coronary Syndrome: Meta-Analysis with Estimates of Risk and Benefit. *Annals of Internal Medicine.* 2005;143(4):241–50. DOI: 10.7326/0003-4819-143-4-200508160-00005
  31. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England Journal of Medicine.* 2006;354(16):1706–17. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
  32. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(19):1791–800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
  33. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;67(23):2719–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.524
  34. Moon JY, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. The quest for safer anti-thrombotic treatment regimens in patients with coronary artery disease: new strategies and paradigm shifts. *Expert Review of Hematology.* 2018;11(1):5–12. DOI: 10.1080/17474086.2018.1400378
  35. Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *European Heart Journal.* 2010;31(1):17–28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp504
  36. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *New England Journal of Medicine.* 2012;366(15):1404–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1200933
  37. Bonaca MP, Creager MA, Olin J, Scirica BM, Gilchrist IC, Murphy SA et al. Peripheral Revascularization in Patients With Peripheral Artery Disease With Vorapaxar: Insights From the TRA 2°P-TIMI 50 Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2016;9(20):2157–64. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.07.034
  38. Moon JY, Nagaraju D, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. The role of oral anticoagulant therapy in patients with acute coronary syndrome. *Therapeutic Advances in Hematology.* 2017;8(12):353–66. DOI: 10.1177/2040620717733691
  39. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome.

- The New England Journal of Medicine. 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
40. Sanmartín M, Bellmunt S, Cosín-Sales J, García-Moll X, Riera-Mestre A, Almendro-Delia M et al. Role of rivaroxaban in the prevention of atherosclerotic events. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2019;12(8):771–80. DOI: 10.1080/17512433.2019.1637732
  41. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakowska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
  42. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Bruns NC, Lanius V, Yuan F et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the C a r d i o v a s c u l a r O utco m e s f o r P e o p l e U s i n g A n t i c o a g u l a t i o n S trategie s (COMPASS) Trial. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(8):1027–35. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.06.001
  43. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(4):692–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
  44. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakowska O, Ng KK et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139(9):1134–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864
  45. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanas F et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):205–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
  46. Panchenko E.P. Results of Three Year Observation of Outpatients With Clinical Manifestations of Atherothrombosis (Analysis of Russian Population of REACH Registry). *Kardiologiya*. 2009;49(10):9–15. [Russian: Панченко Е.П. по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). Кardiология. 2009;49(10):9–15]
  47. Kownator S, Cambou J-P, Cacoub P, Léger P, Luizy F, Herrmann M-A et al. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: Data in primary care from the IPSILON study. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2009;102(8–9):625–31. DOI: 10.1016/j.acvd.2009.05.004
  48. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):219–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1
  49. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL et al. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180. DOI: 10.1001/jama.295.2.180
  50. Bittner V, Bertolet M, Barraza Felix R, Farkouh ME, Goldberg S, Ramanathan KB et al. Comprehensive Cardiovascular Risk Factor Control Improves Survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(7):765–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.019
  51. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;63(2 Suppl):3S-21S. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.003
  52. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2864–83. DOI: 10.2337/dc14-1296
  53. Low Wang CC, Blomster JI, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Fowkes FGR et al. Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(25):3274–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.078
  54. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S103–23. DOI: 10.2337/dc19-S010
  55. Dumaine RL, Montalescot G, Steg PG, Ohman EM, Eagle K, Bhatt DL. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. *American Heart Journal*. 2009;158(1):141–148.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.05.011
  56. Hakeem A, Bhatti S, Karmali KN, Dillie KS, Cook JR, Xu J et al. Renal Function and Risk Stratification of Diabetic and Nondiabetic Patients Undergoing Evaluation for Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(7):734–45. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.06.001
  57. Fox KAA, Eikelboom JW, Shestakowska O, Connolly SJ, Metsarinne KP, Yusuf S. Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Vascular Disease and Renal Dysfunction: From the COMPASS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(18):2243–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.048
  58. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal*. 2015;36(19):1163–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu505
  59. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M et al. Incidence, Predictors, and Subsequent Mortality Risk of Recurrent Myocardial Infarction in Patients Following Discharge for Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal*. 2013;77(2):439–46. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1059
  60. Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg Ph.G., Ford I. Coronary Artery Disease in Russia: Today's Reality Evidenced by the International CLARIFY Registry. *Kardiologija*. 2013;53(8):28–33. [Russian: Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд И. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кardiология. 2013;53(8):28–33]
  61. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakowska O et al. Pantoprazole to Prevent Gastrooduodenal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):403–412.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.041
  62. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Shestakowska O, Aboyans V, Alings M et al. Bleeding and New Cancer Diagnosis in Patients With Atherosclerosis. *Circulation*. 2019;140(18):1451–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041949
  63. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, Valgimigli M, Angiolillo DJ. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(23):2915–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.057
  64. Elliott J, Kelly SE, Bai Z, Liu W, Skidmore B, Boucher M et al. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: An Umbrella Review. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019;35(8):1039–46. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.01.021
  65. Yin S-H-L, Xu P, Wang B, Lu Y, Wu Q-Y, Zhou M-L et al. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019;365:l2222. DOI: 10.1136/bmj.l2222
  66. Sumaya W, Geisler T, Kristensen SD, Storey RF. Dual Antiplatelet or Dual Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in High-Risk Patients with Stable Coronary Artery Disease? *Thrombosis and Haemostasis*. 2019;119(10):1583–9. DOI: 10.1055/s-0039-1679903
  67. Hiatt WR, Hess CN, Bonaca MP. Heterogeneity of Risk and Benefit in Subgroups of COMPASS: Relatively Similar But Absolutely Different. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(25):3292–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.007
  68. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, Bosch J, Neumann C, Widimsky P et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(25):3271–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.079
  69. Darmon A, Bhatt DL, Elbez Y, Aboyans V, Anand S, Bosch J et al. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *European Heart Journal*. 2018;39(9):750–757a. DOI: 10.1093/eurheartj/exh658