

Берштейн Л. Л.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ РЕЗИДУАЛЬНОГО РИСКА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние десятилетия, частота развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с манифестированной стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) остается высокой. При этом данная группа пациентов неоднородна: наличие ряда сопутствующих состояний, а также развитие острых форм ИБС на фоне терапии позволяют выделить среди них лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Такие пациенты нуждаются в наиболее агрессивной терапии, воздействующей на основные компоненты повышенного риска. Даже после назначения оптимальной терапии риск развития осложнений у таких лиц остается высоким (резидуальный риск). В статье обсуждаются липидный, воспалительный и тромботический компоненты резидуального риска у лиц с ИБС, а также возможности их медикаментозного контроля. Особое внимание уделено возможностям медикаментозной коррекции тромботического компонента риска у лиц с ИБС и сахарным диабетом.

Ключевые слова Стабильная ишемическая болезнь сердца; резидуальный тромботический риск; ривароксабан

Для цитирования Bershtein L.L. New Possibilities to Reduce the Residual Risk in Patients With Ischemic Heart Disease. *Kardiologia*. 2020;60(11):110–116. [Russian: Берштейн Л.Л. Новые возможности снижения резидуального риска у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2020;60(11):110–116].

Автор для переписки Берштейн Леонид Львович. E-mail: leonid.berstein@szgmu.ru

Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО)

Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК) [1], пациентов с клинически выраженными формами атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе лиц со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), относят к категории очень высокого риска развития ССО. Напомним, это подразумевает риск смерти более 10% за 10 лет; для получения величины суммарного риска фатальных и нефатальных исходов рассчитанный риск смерти умножают на 3 (для мужчин) или 4 (для женщин) [1]. В то же время понятно, что пациенты со стабильной ИБС представляют собой гетерогенную группу, и в ней могут быть выделены пациенты с наибольшим риском, нуждающиеся в наиболее агрессивном лечении. В рамках этого подхода в Рекомендациях американских эндокринологических сообществ по дислипидемии 2017 г. [2] была впервые выделена категория экстремального риска развития ССО. Данный подход нашел отражение и в последних рекомендациях ЕОК по лечению дислипидемии [1], в которых выделена группа пациентов с атеросклеротическими ССЗ, которым требуются «более интенсивные» мероприятия вторичной профилактики ССЗ, а также в публикациях российских экспертов [3, 4]. Категории пациентов с атеросклеротическими ССЗ, которые имеют наиболее высокий риск и нуждаются в наиболее агрессивной терапии, согласно приведенным источникам, перечислены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, в обоих случаях для пациентов с атеросклеротическими ССЗ, имеющих экстремальный/повышенный риск, установлены более низкие целевые уровни холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), чем для лиц с атеросклеротическими ССЗ, не имеющих характеристик повышенного риска. В американских рекомендациях этот уровень составляет 1,4 ммоль/л (для лиц с атеросклеротическими ССЗ, не относящихся к группе экстремального риска, – 1,8 ммоль/л); в европейских рекомендациях – 1,0 ммоль/л (для лиц с атеросклеротическими ССЗ, не относящихся к группе повышенного риска, – 1,4 ммоль/л).

В обоих источниках экстремальный риск определяется как развитие острой формы ИБС на фоне оптимальной терапии, снижающей уровень ХС ЛНП. Многочисленные исследования действительно демонстрируют, что эпизод острого коронарного синдрома приводит к повышению риска, который превышает таковой у лиц, не переносивших острый коронарный эпизод, в течение нескольких лет [5].

В американских рекомендациях, кроме того, к группе экстремального риска относят пациентов с атеросклеротическими ССЗ, имеющих наиболее значимые в отношении неблагоприятного прогноза сопутствующие состояния – сахарный диабет (СД), хроническую болезнь почек (ХБП) III и IV стадии, гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию.

В недавнем исследовании в последовательной выборке лиц со стабильной ИБС к категории экстремального риска относились 55% [6].

Таблица 1. Категории больных ИБС с экстремальным/повышенным риском

Категории пациентов с атеросклеротическими ССЗ с экстремальным/повышенным риском	Целевой уровень ХС ЛНП	Источник
Прогрессирующее атеросклеротическое ССЗ, в том числе нестабильная стенокардия у пациентов, у которых было достигнуто снижение уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л Атеросклеротические ССЗ у пациентов с СД, ХБП III–IV стадии или гетерозиготной СГХС Ранний дебют атеросклеротического ССЗ (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин)	<1,4 ммоль/л	[2]
Пациенты со вторым острым сосудистым событием (в том числе в разных бассейнах) за последние 2 года на фоне максимально переносимой дозы статина	<1,0 ммоль/л	[1]

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; СГХС – семейная гиперхолестеринемия.

Резидуальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений

Под резидуальным риском у лиц с атеросклеротическими ССЗ понимают риск развития ССО, который сохраняется после назначения в полном объеме рекомендованной терапии и достижения целевых уровней факторов риска в соответствии с действующими рекомендациями. У пациентов с ИБС, имеющих повышенный/экстремальный риск, резидуальный риск, как правило, остается значительным.

Резидуальный риск, связанный с дислипидемией

Контроль дислипидемии, в первую очередь ХС ЛНП – основа вторичной профилактики ССО. В последние годы разработан ряд новых классов препаратов, снижающих уровень ХС [7], однако пока алгоритм коррекции дислипидемии заключается в назначении статина высокой интенсивности, который при необходимости комбинируется с ингибитором абсорбции ХС эзетимибом или/и ингибитором пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). В результате достигается значительное снижение уровня ХС ЛНП: от 50% (монотерапия статинном высокой мощности) до 85% (трехкомпонентная терапия) [1].

Тем не менее известно, что у большинства лиц с ИБС в клинической практике целевой уровень ХС ЛНП не достигается. Так, среди пациентов со стабильной ИБС – участников крупного международного исследования ISCHEMIA – уровень ХС ЛНП находился при включении в целевом диапазоне (<1,8 ммоль/л, согласно актуальным на тот период рекомендациям) в среднем лишь в 32% случаев [8, 9].

Значительный резидуальный риск, связанный с дислипидемией, имеется и при ее «оптимальной» коррекции. Например, в исследовании FOURIER [10] даже среди пациентов группы активного лечения, получавших статин в максимально переносимой дозе в сочетании с ингибитором PCSK9 эволокумабом и достигших среднего уровня ХС ЛНП 0,78 ммоль/л, что значительно ниже целевого уровня, суммарная частота развития ССО (смерть от ССЗ, инфаркт миокарда – ИМ, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарной

реваскуляризации) составила 9,8% за 2,2 года. При равномерном приросте числа событий это соответствует 44,5% за 10 лет. Следует отметить, что при анализе исходов у пациентов – участников исследования FOURIER, достигших «ультранизких» уровней ХС ЛНП, наблюдалось дополнительное снижение риска: число ССО было наименьшим среди пациентов с наименьшим достигнутым уровнем ХС ЛНП (<0,5 ммоль/л) и составило 10,3% через 3 года [11]. В результате показано линейное снижение числа событий, пропорциональное снижению уровня ХС ЛНП. Тем не менее нетрудно заметить, что частота развития осложнений даже у пациентов с максимальным снижением уровня ХС ЛНП оставалась высокой (34,3% в перерасчете на 10 лет при равномерном приросте), очевидно, за счет нелипидных факторов резидуального риска.

Кроме того, известно, что для большинства традиционных факторов риска (ФР) развития ССЗ действует U-образная зависимость между выраженностью ФР и исходом, например, смерти от всех причин. Это справедливо для артериального давления на фоне терапии, уровня ХС липопротеидов высокой плотности, индекса массы тела, гликированного гемоглобина при СД, уровня физической активности [12–15]. С учетом общих биологических закономерностей можно предполагать, что при определенном снижении уровня ХС ЛНП частота развития ССО (прежде всего, смерти от всех причин) может начать расти, подобно тому, как это происходит в отношении других ФР. Это является потенциальным недостатком подхода «чем ниже, тем лучше», хотя пока и не подтвержденным в рамках относительно короткого наблюдения за пациентами – участниками рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Резидуальный риск, связанный с воспалением

Хорошо известно, что хроническое воспаление – фактор прогрессирования атеросклеротических ССЗ. Увеличение продукции провоспалительных цитокинов на фоне хронического воспаления усугубляет дисфункцию эндотелия и окислительный стресс, что приводит к ускоренному развитию атеросклероза. В связи с этим состояние, характеризующиеся хроническим системным воспалением

ем малой интенсивности, в первую очередь центральное ожирение и СД 2-го типа, – ведущие ФР развития ИБС. Риск развития ИБС повышен также на фоне ревматологических заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника и т. д. [16–18]. Наиболее распространенный биомаркер воспаления – высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) – является предиктором ССО. В мета-анализе данных более 160 тыс. пациентов из 54 долгосрочных проспективных исследований более высокие уровни циркулирующего вч-СРБ были связаны с увеличением риска развития ИБС и смерти от ССО [19].

Исследования ряда препаратов, подавляющих воспаление, показали их положительные эффекты в отношении ФР развития атеросклероза и ССО. Мета-анализ 8 РКИ антагонистов альфа-фактора некроза опухоли (альфа-ФНО – провоспалительный цитокин), включавших суммарно 260 участников, продемонстрировал снижение инсулинорезистентности у лиц с ревматоидным артритом [19]. РКИ с ингибитором интерлейкина-1-бета канакинумабом, в которое были включены более 10 тыс. пациентов с анамнезом ИМ и повышенным уровнем вч-СРБ, показало снижение риска развития нефатального ИМ, нефатального инсульта и смерти от ССЗ в группе активной терапии по сравнению с плацебо, несмотря на отсутствие различий по уровню ХС ЛНП [20].

В современном исследовании уровень вч-СРБ в отдаленные сроки был повышен (>2 мг/л) у 40% пациентов после ИМ (несмотря на прием статинов) [21]. Таким образом, терапия для снижения резидуального риска, связанного с воспалением, может быть актуальна для значительной доли лиц с ИБС.

Ограничением противовоспалительной терапии канакинумабом при хронической ИБС является его высокая стоимость – это один из наиболее дорогих кардиологических препаратов, представляющий собой моноклональные антитела. Стоимость лечения составляет около 200 тыс. долларов в год, что соответствует 6,4 млн долларов за каждый добавленный год жизни с поправкой на ее качество (QALY) [22]. Изучается возможное использование при ИБС противовоспалительной терапии колхицином, который подавляет различные механизмы воспаления, но гораздо доступнее [23].

Резидуальный риск развития тромбозов

Антитромботическая терапия является важным компонентом вторичной профилактики ССО. У пациентов с явным атеросклеротическим ССЗ антитромботическая монотерапия имеет положительный баланс выгоды и риска [1]. Наиболее часто применяется ацетилсалициловая кислота (АСК). В минимальной дозировке 75–100 мг/сут АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов, подавляя синтез тромбоксана. Более

Таблица 2. Состояния с высоким и умеренным дополнительным риском ишемических событий

Высокий риск	Умеренный риск
<p>Диффузная многососудистая ИБС в сочетании по меньшей мере с одним из следующих состояний</p> <ul style="list-style-type: none"> • СД, требующий медикаментозного лечения • повторный ИМ • ЗПА • ХБП с СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м² 	<p>Хотя бы одно из следующего</p> <ul style="list-style-type: none"> • диффузная многососудистая ИБС • СД, требующий медикаментозного лечения • повторный ИМ • ЗПА • ХБП с СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м² • сердечная недостаточность

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ЗПА – заболевание периферических артерий; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СД – сахарный диабет.

Таблица 3. Состояния с высоким риском кровотечения

• Анамнез геморрагического инсульта
• Анамнез ишемического инсульта
• Анамнез другой внутричерепной патологии
• Недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия из-за возможной кровопотери в желудочно-кишечном тракте
• Другая желудочно-кишечная патология, связанная с повышенным риском кровотечения
• Печеночная недостаточность
• Геморрагический диатез или коагулопатия
• Старческий возраст или «хрупкость»
• Почечная недостаточность, требующая диализа, или с СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

высокие дозы приводят к увеличению риска кровотечения без повышения эффективности [24, 25]. Следует отметить, что антагонист тромбоцитарных рецепторов P2Y₁₂ клопидогрел в качестве монотерапии у пациентов с анамнезом ИМ, инсульта и заболевания периферических артерий (ЗПА) показал несколько большую эффективность, чем АСК, при равной безопасности [26].

Новым положением рекомендаций ЕОК-2019 [1] является добавление второго антитромботического препарата лицам с хронической ИБС и синусовым ритмом при наличии высокого или умеренного дополнительного риска развития ишемических осложнений и низком риске кровотечения.

В табл. 2 перечислены состояния с высоким и умеренным дополнительным риском развития ишемических осложнений, в табл. 3 – состояния с высоким риском кровотечения.

Выбор второго антитромботического препарата при стабильной ИБС и синусовом ритме

В качестве второго антитромботического препарата может быть выбран один из ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ или селективный ингибитор фактора Ха

Таблица 4. Результаты РКИ двухкомпонентной терапии АСК и ингибитором рецепторов P2Y₁₂ по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с хронической ИБС и синусовым ритмом

Второй анти-тромботический препарат – ингибитор рецепторов P2Y ₁₂	Исследование	Основные результаты
Тикагрелор**	PEGASUS-TIMI 54 [27]	Снижение числа случаев конечной точки*: 7,85% против 9,04% (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96; p=0,008)
		Снижение числа случаев ИМ: 4,40% против 5,25% (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,69 до 0,95; p=0,01)
		Отсутствие различий по смертности от ССЗ: 2,94% против 3,39% (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,71 до 1,06)
		Отсутствие различий в общей смертности: 5,15% против 5,16% (ОР 1,00 при 95% ДИ от 0,86 до 1,16; p=0,99);
		Повышение частоты больших кровотечений (TIMI) [28]: 2,6% против 1,06% (ОР 2,69 при 95% ДИ от 1,96 до 3,70; p<0,001)
Клопидогрел или прасугрел	DAPT [29, 30]	Уменьшение числа случаев конечной точки* только среди лиц с ИМ в анамнезе: 3,9% против 6,8% (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,42 до 0,76; p<0,001)
		Уменьшение числа случаев ИМ: 2,1% против 4,1% (ОР 0,47 при 95% ДИ от 0,37 до 0,61; p<0,001)
		Отсутствие различий по смертности от ССЗ: 0,9% против 1,0%, ОР 1,36 при 95% ДИ от 1,00 до 1,85; p=0,05)
		Отсутствие различий по общей смертности среди лиц с ИМ в анамнезе и повышение смертности среди лиц без ИМ в анамнезе: 2,1% против 1,5% (ОР 1,43 при 95% ДИ от 1,02 до 2,00; p=0,04)
		Повышение частоты умеренных/тяжелых кровотечений (GUSTO) [31]: 1,9% против 0,8% (ОР 2,38 при 95% ДИ от 1,27 до 4,43; p=0,005)

* – суммарная частота смерти, развития ИМ или инсульта; ** – представлены результаты групп пациентов, принимавших тикагрелор 90 мг против плацебо. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; АСК – ацетилсалициловая кислота; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

ривароксабан в низкой дозе (другие антикоагулянты по этим показаниям в рекомендациях не упоминаются). В табл. 4 приведены результаты важнейших исследований по оценке двухкомпонентной терапии АСК и ингибитором рецепторов P2Y₁₂ (двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия – ДАТТ) по сравнению с монотерапией АСК у пациентов с хронической ИБС. В обоих исследованиях удалось показать уменьшение частоты развития стандартной кумулятивной сердечно-сосудистой конечной точки (смерть, ИМ или инсульт), причем в исследовании DAPT – только среди участников с ИМ в анамнезе, а также снижение частоты развития нефатального ИМ. Тем не менее ДАТТ по сравнению с АСК не снижала общую смертность (в исследова-

нии DAPT даже повышала ее у лиц без ИМ в анамнезе) и сопровождалась увеличением частоты больших кровотечений.

В РКИ COMPASS [32] были включены 27 395 пациентов с ИБС (91%) или ЗПА (27%), а также их комбинацией. Пациенты с ИБС могли быть включены в следующих случаях:

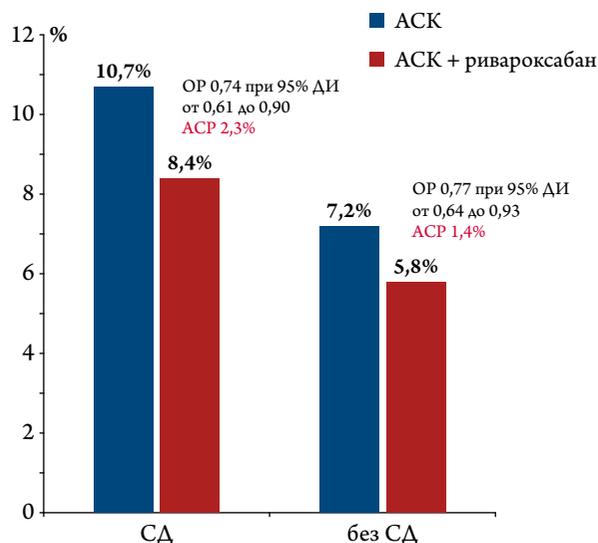
- 1) были старше 65 лет или
- 2) имели доказанное поражение ≥ 2 сосудистых бассейнов, или
- 3) имели ≥ 2 дополнительных факторов риска – статус курильщика, СД, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин, сердечная недостаточность, нелакунарный ишемический инсульт ≥ 1 мес назад.

Таблица 5. Основные результаты исследования COMPASS*

Параметр, %	Ривароксабан + АСК	АСК	ОР (95% ДИ)	p
Первичная конечная точка**	4,1	5,4	0,76 (от 0,66 до 0,86)	<0,001
Нефатальный ИМ	1,9	2,2	0,86 (от 0,70 до 1,05)	0,14
Смерть от ССЗ	1,7	2,2	0,78 (от 0,64 до 0,96)	0,02
Смерть от всех причин	3,4	4,1	0,82 (от 0,71 до 0,96)	0,01
Большие кровотечения (модифицированные критерии ISTH [28])**	3,1	1,9	1,70 (от 1,40 до 2,05)	<0,001

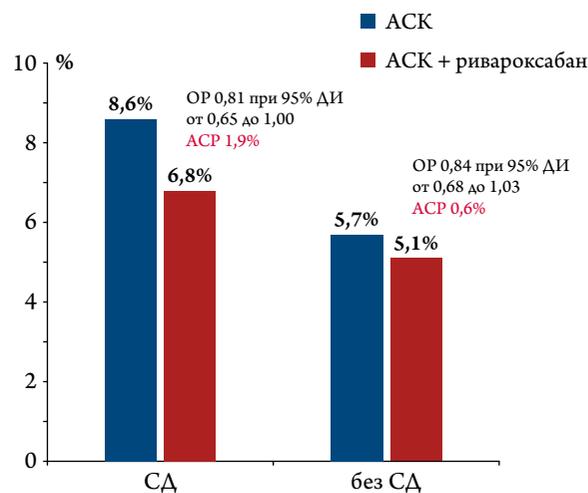
* – приводятся только результаты сравнения монотерапии АСК и двухкомпонентной терапии АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки. В группе монотерапии ривароксабаном результаты были хуже, чем в группе двухкомпонентной терапии; ** – суммарная частота смерти, развития инфаркта миокарда или инсульта; *** – критерии ISTH были расширены для применения в исследовании: учитывались и кровотечения, потребовавшие обращения за медицинской помощью без оставления пациента на ночь. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда.

Рисунок 1. Суммарная частота смерти, развития инфаркта миокарда или инсульта в группах АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК у лиц с СД и без СД через 3 года



АСР – абсолютное снижение риска; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; СД – сахарный диабет.

Рисунок 2. Частота смерти от всех причин в группах АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки против АСК у лиц с СД и без СД через 3 года



АСР – абсолютное снижение риска; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; СД – сахарный диабет.

Высокий риск кровотечения являлся важнейшим критерием исключения. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в следующие группы:

- 1) ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день + АСК 100 мг 1 раз в день;
- 2) ривароксабан 5 мг 2 раза в день;
- 3) АСК 100 мг 1 раз в день.

По окончании наблюдения (в среднем 23 мес) были получены основные результаты, представленные в табл. 5.

Таким образом, добавление ривароксабана к монотерапии АСК обеспечивало снижение частоты стандартной суммарной конечной точки, а также, в отличие от ингибитора P2Y₁₂ – сердечно-сосудистой и общей смертности. Как и в случае ДАТТ, отмечено увеличение числа больших кровотечений, хотя в исследовании COMPASS критерии больших кровотечений по сравнению с критериями в РКИ с ДАТТ были более мягкими. С учетом этих данных выбор ривароксабана в качестве второго антитромботического препарата представляется более предпочтительным, чем назначение ДАТТ.

Результаты терапии ривароксабаном + АСК против монотерапии АСК у лиц с СД: анализ в подгруппах исследования COMPASS

СД, при котором требуется медикаментозное лечение, – наиболее распространенное из состояний, сопутствующих ИБС, при которых, согласно предложенным в 2019 г. критериям ЕОК, должна рассматриваться ДАТТ. Так, по данным крупных исследований [8, 33–

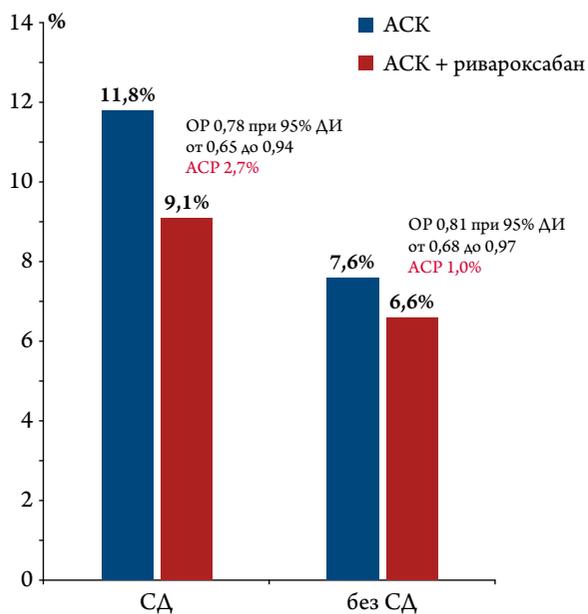
35], в типичных выборках пациентов со стабильной ИБС СД выявляли у 41,8%, ЗПА (снижение лодыжечно-плечевого индекса) – у 26%, анамнез ИМ – у 19,2%, ХБП – у 24,8%.

В связи с этим особый интерес представляют результаты анализа терапии в подгруппах, применявшейся в исследовании COMPASS, у лиц с СД. На рис. 1 и 2 приводятся основные результаты сравнения режимов АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК у участников исследования COMPASS с СД и без СД [36].

Из графиков видно, что при сравнении важнейших исходов: стандартной суммарной сердечно-сосудистой конечной точки, а также смерти от всех причин были выявлены общие закономерности. У пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД ДАТТ сопровождалась примерно равным снижением относительного риска. В то же время ДАТТ давала значительно более выраженное абсолютное снижение риска у лиц с СД, чем у лиц без СД, в том числе в 3 раза большее снижение смертности от всех причин. Такой результат представляется закономерным с учетом повышенного исходного риска развития осложнений при сочетании ИБС и СД.

При отдельном подсчете частоты больших кровотечений она составила у пациентов без СД в группе АСК + ривароксабан 4,4% против 3,2% в группе АСК (ОР 1,69 при 95% ДИ от 1,33 до 2,15; p<0,0001); у пациентов с СД, соответственно 4,5% против 3,4% (ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,25 до 2,31; p=0,0006). Таким образом, у пациентов с СД и без СД наблюдалось практически одинаковое от-

Рисунок 3. Суммарная частота смерти, развития инфаркта миокарда, инсульта, фатального кровотечения или клинически проявляющегося кровотечения в жизненно важный орган в группах АСК + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки против АСК у лиц с СД и без СД через 3 года



АСР – абсолютное снижение риска; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; СД – сахарный диабет.

носительное и абсолютное увеличение числа больших кровотечений в группе ДАТТ.

На рис. 3 представлены результаты анализа заранее сформулированной комбинированной конечной точки, включающей ишемические осложнения и тяжелые кровотечения у лиц с СД и без СД (суммарный клинический эффект).

Из графика следует, что на фоне ДАТТ снижение частоты развития комбинированной конечной точки, включающей

ющей ишемические осложнения и тяжелые кровотечения, у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД было приблизительно в 3 раза большим в абсолютных цифрах.

Заключение

В последние годы в рекомендации ведущих кардиологических сообществ введена дополнительная стратификация риска у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, которая позволяет выделить лиц с повышенным (экстремальным) риском. Даже после назначения стандартной терапии резидуальный риск у этих лиц остается высоким. Его основные компоненты – липидный, воспалительный и тромботический. Для коррекции тромботического компонента резидуального риска у пациентов с ишемической болезнью сердца оптимальной является комбинированная продленная терапия ацетилсалициловой кислотой и ривароксабаном в низкой дозе. У лиц с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом применение указанной схемы антитромботической терапии давало суммарный клинический эффект, который был в 3 раза более выражен, чем у лиц с ишемической болезнью сердца без сахарного диабета. Поскольку сахарный диабет – наиболее распространенное состояние, определяющее повышенный риск при ишемической болезни сердца, пациенты с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, не имеющие высокого риска кровотечений, являются оптимальными кандидатами для применения схемы лечения ацетилсалициловая кислота + ривароксабан с целью снижения резидуального тромботического риска.

Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер», PP-XAR-RU-0648-1.

Статья поступила 20.09.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice*. 2017;23(Supplement 2):1–87. DOI: 10.4158/EP171764.APPGL
- Expert Committee, Sergienko I.V., Shestakova M.V., Boitsov S.A., Ametov A.S., Antsiferov M.B. et al. Extreme risk category in the stratification of cardiovascular complications. *Consensus council of experts*. *Pharmateca*. 2019;26(4):138–43. [Russian: Совет экспертов, Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Аметов А.С., Анциферов М.Б. и др. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус совета экспертов. *Фарматека*. 2019;26(4):138–43]
- Kukharchuk V.V. On the extreme risk of cardiovascular diseases. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2018;4(33):5–7. [Russian: Кухарчук В.В. Об экстремальном риске сердечно-сосудистых заболеваний. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;4(33):5–7]
- Gallone G, Baldetti L, Pagnesi M, Latib A, Colombo A, Libby P et al. Medical Therapy for Long-Term Prevention of Atherothrombosis Following an Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(23):2886–903. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.052
- Rallidis LS, Kiouri E, Katsimardos A, Kotakos C. Extreme-risk category: High prevalence among stable coronary patients and an emerging widening treatment gap in achieving LDL-cholesterol less than 55 mg/dL. *Atherosclerosis*. 2018;275:262–4. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.821
- Wójcik C. Emerging lipid lowering agents targeting LDL cholesterol. *Postgraduate Medicine*. 2020;132(5):433–40. DOI: 10.1080/00325481.2020.1751422
- Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(15):1395–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1915922
- Bershteyn L.L., Zbyshevskaya E.V., Katamadze N.O., Kuzmina-Krutetskaya A.M., Volkov A.V., Andreeva A.E. et al. ISCHEMIA –

- the Largest Ever Randomized Study in Stable Coronary Artery Disease. Baseline Characteristics of Enrolled Patients in One Russian Site. *Kardiologiya*. 2017;57(10):12–9. [Russian: Берштейн Л.Л., Збышевская Е. В., Катамадзе Н. О., Кузьмина-Крутецкая А.М., Волков А.В., Андреева А.Е. и др. ISCHEMIA – крупнейшее в истории рандомизированное исследование по стабильной ишемической болезни сердца. Исходные характеристики включенных пациентов на примере российского центра. *Кардиология*. 2017;57(10):12–9]. DOI: 10.18087/cardio.2017.10.10038
10. Sabatine MS, Giugliano 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. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *The Lancet*. 2017;390(10106):1962–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0
 12. Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of Achieved Blood Pressures on Mortality Risk and End-Stage Renal Disease Among a Large, Diverse Hypertension Population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(6):588–97. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.065
 13. Abdelhafiz AH, Loo BE, Hensey N, Bailey C, Sinclair A. The U-shaped Relationship of Traditional Cardiovascular Risk Factors and Adverse Outcomes in Later Life. *Aging and Disease*. 2012;3(6):454–64. PMID: 23251851
 14. Lee A, Morrison B, Isserow S, Heilbron B, Krahn AD. The Impact of Excessive endurance exercise on the heart. *British Columbia Medical Journal*. 2016;58(4):203–9. [Av. at: <https://bcmj.org/articles/impact-excessive-endurance-exercise-heart>]
 15. Arnold LW, Wang Z. The HbA1c and All-Cause Mortality Relationship in Patients with Type 2 Diabetes is J-Shaped: A Meta-Analysis of Observational Studies. *The Review of Diabetic Studies*. 2014;11(2):138–52. DOI: 10.1900/RDS.2014.11.138
 16. Arida A, Protogerou A, Kitas G, Sfikakis P. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(7):1890. DOI: 10.3390/ijms19071890
 17. Sun H-H, Tian F. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease incidence and mortality: A meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(15):1623–31. DOI: 10.1177/2047487318792952
 18. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*. 2019;25(12):1822–32. DOI: 10.1038/s41591-019-0675-0
 19. Burska AN, Sakthiswary R, Sattar N. Effects of Tumour Necrosis Factor Antagonists on Insulin Sensitivity/Resistance in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0128889. DOI: 10.1371/journal.pone.0128889
 20. 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
 21. Munkhaugen J, Otterstad JE, Dammen T, Gjertsen E, Moum T, Husebye E et al. The prevalence and predictors of elevated C-reactive protein after a coronary heart disease event. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(9):923–31. DOI: 10.1177/2047487318768940
 22. Sehested TSG, Bjerre J, Ku S, Chang A, Jahansouz A, Owens DK et al. Cost-effectiveness of Canakinumab for Prevention of Recurrent Cardiovascular Events. *JAMA Cardiology*. 2019;4(2):128–35. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4566
 23. Imazio M, Andreis A, Brucato A, Adler Y, De Ferrari GM. Colchicine for acute and chronic coronary syndromes. *Heart*. 2020;106(20):1555–60. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317108
 24. 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. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
 25. 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
 26. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet (London, England)*. 1996;348(9038):1329–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
 27. 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
 28. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
 29. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH et al. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(20):2211–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.003
 30. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2155–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312
 31. GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(10):673–82. DOI: 10.1056/NEJM199309023291001
 32. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska 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
 33. 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
 34. Liu H, Yu J, Chen F, Li J, Hu D. Inpatients with coronary heart disease have a high prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) in China. *Heart and Vessels*. 2007;22(4):223–8. DOI: 10.1007/s00380-006-0964-7
 35. 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
 36. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS, Verma S et al. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Insights From the COMPASS Trial. *Circulation*. 2020;141(23):1841–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448