DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10060

Панченко Е. П.
«Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва

Новые возможности в лечении больных со стабильными проявлениями атеротромбоза

Ключевые слова: атеротромбоз, лечение, новые возможности.
Ссылка для цитирования: Панченко Е.П. Новые возможности в лечении больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Кардиология. 2017;57(12):82–89.

Panchenko E. P.
Institute of Cardiology im. A. L. Myasnikova NMI of National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

New Possibilities in the Treatment of Patients With Stable Manifestations of Atherothrombosis

Keywords: atherothrombosis, treatment, new possibilities.
For citation: Panchenko E. P. New Possibilities in the Treatment of Patients With Stable Manifestations of Atherothrombosis. Kardiologiia. 2017;57(12):82–89.

Термин «атеротромбоз» сформировался в конце XX века, когда стала очевидной взаимосвязь развития атеросклеротической бляшки (АСБ) с активацией тромбоцитов и каскада свертывания крови. Клинические проявления атеротромбоза в виде разнообразных форм ишемической болезни сердца (ИБС) и мозга, атеросклеротического поражения периферических артерий, проявляющихся перемежающейся хромотой и абдоминальной жабой, являются частой причиной смерти населения планеты. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, около 17,5 млн населения ежегодно умирают от различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1].

Несмотря на снижение смертности от ССЗ в последние десятилетия, связанное с широким применением гипотензивных, гипохолестеринемических и антитромбоцитарных препаратов, различные проявления ИБС сохраняют за собой ⅓ в структуре смертности у лиц старше 35 лет [2–4]. По данным Росстата, в 2016 г. в Российской Федерации диагноз ИБС явился причиной смерти 482 тыс. человек [5]. Смертность от ССЗ имеет тенденцию к снижению в регионах с развитой системой здравоохранения, тем не менее ИБС остается ведущей причиной смерти взрослого населения в странах с различными уровнями дохода [6].

Атеротромбоз является основной причиной не только острого коронарного синдрома. Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей (АПАНК), сопровождающееся симптомами перемежающейся хромоты, служит одним из проявлений системного атеротромбоза и часто сочетается с атеросклеротическим поражением других сосудистых бассейнов. Пациенты с АПАНК характеризуются наличием множества факторов риска (ФР) ССЗ и высоким риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. Наши наблюдения за подобными пациентами в течение почти 4 лет показали, что у большинства (87%) больных дистанция ходьбы изменяется мало, но частота обнаружения симптомов ИБС увеличивается с 44 до 72%, а ишемической болезни мозга – с 13 до 26%. За указанный период наблюдения тромботические осложнения развились у 26% больных с АПАНК, 50% из которых закончились фатально [7]. Смертность больных с АПАНК в 2–4 раза выше, чем в соответствующей по возрасту и полу популяции, и за 5–10 лет наблюдения достигает 60%. В структуре смертности больных с АПАНК более 75% занимают тромботические осложнения [8, 9].

Результаты регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), задачей которого было оценить частоту классических сердечно-сосудистых ФР и реально проводимую терапию, влияющую на исходы, у амбулаторных больных со стабильными проявлениями атеротромбоза или множественными ФР, убедительно демонстрируют, что атеротромбоз остается ведущей причиной смерти населения планеты [10]. У стабильных амбулаторных больных в РФ, несмотря на проводимую терапию, частота исходов (инфаркта миокарда, ишемического инсульта (ИИ) и смерти от сердечно-сосудистых причин) прогрессивно нарастает и составляет за один, два и три года наблюдения соответственно: 5,5; 8,7 и 13,9%, что превышает средние цифры по регистру в целом. Наибольшая частота

ИМ/ИИ/ССС отмечена у больных с цереброваскулярной болезнью, и у пациентов с мультифокальным атеротромботическим поражением. Всё это указывает на то, что пациенты со стабильными проявлениями ишемической болезни сердца, мозга и перемежающейся хромотой атеросклеротического генеза представляют собой группу больных высокого риска.

Кроме того, анализ данных регистра позволил выявить группу больных, имеющих очень высокий риск развития тромботических осложнений, – это больные с поражением 2 сосудистых бассейнов и более. Специально проведенный анализ [11] исходов у больных в зависимости от числа пораженных бассейнов показал, что суммарная частота развития ИМ, инсульта и смерти от ССЗ напрямую зависит от распространенности атеросклеротического поражения.

Современные представления о патогенезе артериального тромбоза предусматривают наличие АСБ и тромба, прикрывающего ее поврежденную покрышку. В образовании тромбов участвуют тромбоциты и система свертывания крови, активация которой приводит к генерации ключевого фермента свертывания – тромбина. Он является чрезвычайно важным и многофункциональным ферментом системы свертывания крови.

Образование тромбина происходит в результате сборки протромбиназного комплекса на фосфолипидной мембране тромбоцитов, а пусковым моментом для активации каскада свертывания служит контакт тканевого фактора (ТФ), находящегося в АСБ, с факторами свертывания в кровотоке. Источниками ТФ служат также эндотелиальные клетки, макрофаги и гладкие мышечные клетки (ГМК).

Первая функция тромбина – свертывание фибриногена – была установлена А.А. Шмидтом в конце XIX века. Тромбин превращает фибриноген в фибрин, который формирует основу тромба. Прокоагулянтная функция тромбина не ограничивается только свертыванием фибриногена; во-первых, он усиливает свое образование (через активацию V, VII и XI факторов свертывания крови), а во-вторых, является самым мощным из известных индукторов активации тромбоцитов. Парадоксально, но тромбин способен ингибировать систему свертывания крови. Для расшифровки механизма этого действия тромбина понадобилось более 20 лет. Оказалось, что при контакте тромбина с рецептором – тромбомодулином, расположенном на неповрежденном эндотелии, тромбин теряет свою прокоагулянтную активность и активирует систему протеина С, которая прерывает каскад коагуляции (активацию V и VIII факторов свертывания крови). В настоящее время известно, что тромбин способен регулировать и систему фибринолиза. В середине 90-х годов прошлого века был открыт новый профермент, получивший название «активируемый тромбином ингибитор фибринолиза» (АТИФ), который замедляет фибринолиз за счет устранения фазы ускорения фибринолиза. И наконец, следует упомянуть о важной функции тромбина, напрямую не связанной со свертыванием крови, – участие в заживлении стенки сосуда и процессах регенерации тканей. Данная функция связана со способностью тромбина активировать рецепторы, активизируемые протеазой, – PAR (protease-activated receptors). Многие клетки, участвующие в атерогенезе, имеют на своей поверхности различных представителей семейства PAR, активируемых тромбином.

На начальных стадиях развития атеросклероза тромбин участвует в активации эндотелия (посредством активации PAR-1 и PAR-2), моноцитов и макрофагов (через активацию PAR-3), потенцирует образование интерлейкинов и других молекул, участвующих в воспалительных реакциях, способствует адгезии и миграции лейкоцитов. На стадии развившейся атеросклеротической бляшки эффекты тромбина связаны с её ростом и дестабилизацией. Помимо стимуляции тромбоцитов к агрегации, тромбин способен стимулировать тромбоциты (за счет активации PAR-1 и PAR-4) к образованию множества провоспалительных медиаторов, стимулирующих взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами и способствующих их проникновению в сосудистую стенку. Кроме того, тромбин стимулирует образование молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин) и матриксных металлопротеиназ, участвующих в воспалительных реакциях, стимулирующих рост АСБ и дестабилизацию ее покрышки. Доказано также, что тромбин может вызывать миграцию, пролиферацию и гипертрофию ГМК за счет активации PAR-1, PAR-2 и PAR-4. Регулируемые тромбином провоспалительные реакции являются мощным триггером к еще большему его образованию и способствуют прогрессированию атеросклероза [12]. Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования показали, что на всех стадиях развития атеросклероза важную роль играют тромбоциты и ключевой многофункциональный фермент системы свертывания крови – тромбин, и подтвердили правомочность концепции атеротромбоза.

Эффективность воздействия на тромбоцитарное звено системы гемостаза у пациентов с клиническими проявлениями атеротромбоза (ИБС, ишемическая болезнь мозга и АПАНК) давно доказана и нашла отражение в рекомендации постоянного или «неопределенно долгого» применения дезагреганта – ацетилсалициловой кислоты (АСК). Вторым дезагрегантом, доказавшим свою эффективность у больных, недавно перенесших ИМ, инсульт и страдающих АПАНК, был тиенопиридин второго поколения клопидогрел. Он оказался более эффективным, чем АСК, в отношении предотвращения ИМ, инсульта и смерти от ССЗ у больных указанной категории [13]. Результаты анализа подгрупп больных, включенных в исследование CAPRIE, показали, что основное преимущество было достигнуто за счет

пациентов с АПАНК. Появление нового дезагреганта с принципиально иным, в отличие от АСК, механизмом действия способствовало его изучению у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в исследовании CURE [14]. Результаты этого исследования впервые доказали целесообразность усиления терапии АСК вторым антитромбоцитарным препаратом – клопидогрелом у больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ и способствовали появлению термина «двойная антитромбоцитарная терапия» (ДАТТ). В последующем преимущества ДАТТ были доказаны у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ.

В дальнейшем появились тиенопиридин третьего поколения – празугрел и обратимый ингибитор $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов – тикагрелор. Тикагрелор и с некоторыми ограничениями прасугрел обнаружили преимущества по сравнению с клопидогрелом в составе ДАТТ у больных с ОКС и потеснили клопидогрел, заняв первые позиции в рекомендациях по лечению пациентов с ОКС.

Гипотеза о целесообразности добавления к АСК клопидогрела у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза и множественными ФР развития ССЗ впервые была проверена в исследовании CHARISMA. В него включили 15603 стабильных пациентов с ССЗ или множественными ФР, которые были рандомизированы в группы аспирин + клопидогрел (75 мг/сут) и аспирин + плацебо [15]. Первичная конечная точка была комбинированной (ССС/ИМ/инсульт). За 28 месяцев наблюдения не было отмечено значимых различий в частоте ИМ, инсульта или сердечно – сосудистой смерти (6,8% в группе аспирин + клопидогрел против 7,3% в группе аспирин + плацебо, p=0,22). При этом в группе ДАТТ достоверно увеличивалась частота умеренных кровотечений (2,1% против 1,3%) и недостоверно больших кровотечений (1,7% против 1,3%). Однако, отдельный анализ подгруппы больных, соответствующей по критериям включения больным, вошедшим в исследование CAPRIE (перенесшие ИМ/инсульт или страдающие АПАНК), обнаружил достоверное снижение конечной точки в группе получавших ДАТТ по сравнению с пациентами, получавшими аспирин, соответственно 7,3 и 8,8%, p=0,01.

Несмотря на применение ДАТТ, в состав которой входят клопидогрел и более мощные антиагреганты: прасугрел и тикагрелор, частота развития ишемических осложнений у больных, переживших ОКС в течение 1 года, составляет около 10%. При этом стоит особо отметить, что частота тромбозов стентов, установленных в симптом-связанную коронарную артерию, у больных с ОКС, по данным многочисленных регистров, не превышает 2%. Эти данные указывают, что улучшение клинической картины у больного, пережившего ОКС, не означает стабилизацию в развитии атеротромбоза другой локализации. Данное утверждение подтверждают результаты исследования PROSPECT [16], показавшие, что сердечно-сосудистые исходы у больных, переживших ОКС, на протяжении 3 лет наблюдения в равной степени связаны как со стенозами, подвергнутыми чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), так и с поражениями других артерий. Поэтому идея продления ДАТТ более чем на 12 мес имела право на существование и была проверена в ряде работ, среди которых обращают на себя внимание исследования DAPT [17] и PEGASUS [18]. В исследование DAPT включали пациентов, переживших 1-й год ДАТТ без тяжелого ишемического события и среднего или большого кровотечения, среди которых было лишь 43% больных с ОКС. Среди ограничений исследования следует упомянуть использование стентов не всех поколений и только тиенопиридинов, а также отсутствие рандомизации при выборе тиенопиридина. Результаты исследования DAPT показали, что продление ДАТТ более чем на 12 мес у больных, подвергнутых стентированию, уменьшает частоту развития сердечно-сосудистых событий по сравнению с монотерапией АСК, но сопровождается увеличением числа кровотечений. В исследование PEGASUS включали больных ИБС с наибольшим риском развития событий (перенесших ИМ в предшествовавшие 1–3 года в сочетании с одним дополнительным ФР развития ССЗ). Результаты исследования PEGASUS показали, что продление более чем на 1 год ДАТТ, в состав которой входил тикагрелор, снижает суммарную частоту смерти от ССЗ, развития ИМ и инсульта, но повышает риск крупных кровотечений. В настоящее время вопрос о длительности ДАТТ у больных, перенесших ОКС, является наиболее спорным. Эксперты рекомендуют больным с ОКС продолжать ДАТТ в течение 1 года, но при этом учитывать индивидуальные особенности пациентов. Длительность ДАТТ может быть сокращена до 3–6 мес при высоком риске кровотечения, а у больных с высоким риском развития ишемических осложнений и низким риском кровотечения может быть рассмотрен вопрос о продлении ДАТТ до 30 мес, при этом соотношение риска и пользы от ДАТТ должно регулярно пересматриваться. Таким образом, продление ДАТТ более 12 мес имеет преимущества перед терапией аспирином лишь у отдельных категорий пациентов, переживших ОКС с высоким риском развития ишемических событий, рутинное продление ДАТТ больным стабильной ИБС не рекомендовано.

С учетом механизмов развития атеротромбоза, связанных с активацией не только тромбоцитов, но и каскада свертывания крови, и понимания важной роли тромбина в прогрессировании атеротромбоза для профилактики тромботических осложнений логичной представляется комбинация антиагреганта с антикоагулянтом. В пользу данного предположения указывают и результаты исследования P. A. Merlini и соавт., 1994 [19], свидетельствующие,

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2017;57(12).

что лабораторные маркеры активации свертывания крови у больных, переживших ОКС, сохраняются значительно дольше (как минимум, в течение полугода), чем клинические симптомы обострения ИБС.

На активацию каскада свертывания крови у пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза указывают и результаты наших исследований, посвященных изучению маркера активации свертывания крови Д-димера. Установлено, что его уровень напрямую связан с протяженностью атеросклеротического поражения, а у пациентов с распространенным атеросклерозом содержание Д-димера определяет относительный риск (ОР) развития тромботических осложнений [20]. У больных стабильной ИБС содержание Д-димера определяется тяжестью клинических проявлений атеротромбоза, отражающей так называемое бремя атеротромбоза, а величина Д-димера наряду с клиническими ФР развития ССЗ является предиктором тромботических осложнений у больных стабильной стенокардией [21].

Целесообразность продления антикоагулянтной терапии у больных, переживших ОКС, изучалась в 80–90-е годы прошлого столетия в серии исследований с варфарином (APRICOT-2, OASIS, ASPECT-2, WARIS II и др.). Метаанализ этих исследований [22] показал, что комбинация варфарина с АСК по сравнению с монотерапией АСК снижает риск развития ИМ на 44%, ишемического инсульта (ИИ) на 54%, но не оказывает достоверного влияния на показатели смертности, что было связано с увеличением ОР кровотечений в группе варфарина в 2,5 раза. Исследования с варфарином были выполнены до получения доказательств эффективности ДАТТ и ранней инвазивной стратегии (ЧКВ) у больных с ОКС. Данные регистров последних лет, посвященные судьбе больных с фибрилляцией предсердий, переживших ЧКВ [23], указывают, что трехкомпонентная терапия, включающая АСК, клопидогрел и варфарин, в 3,7 раза увеличивает риск кровотечений.

Появление прямых пероральных антикоагулянтов (ППАКГ), потенциально более удобных в применении и безопасных в отношении риска внутричерепных кровотечений, оживило интерес к использованию антикоагулянтов при длительном лечении больных, переживших ОКС. На сегодняшний день известны результаты шести исследований с пятью ППАКГ. Результаты исследований с дабигатраном, апиксабаном и дарексабаном оказались негативными из-за недопустимого увеличения риска кровотечений, что, возможно, было связано с неудачным выбором доз препаратов. Два исследования были выполнены с ривароксабаном: ATLAS ACS TIMI 46 [24] – исследование II фазы, результаты которого обнаружили дозозависимое увеличение частоты кровотечений и позволили на основе анализа эффективности и безопасности отобрать 2 дозы ривароксабана (2,5 мг и 5 мг 2 раза в день) для дальнейшего изучения у больных с ОКС в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 [25]. Основной результат его заключался в том, что у больных ОКС добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг×2 раза в день к комбинации аспирина и тиенопиридина достоверно уменьшает ОР развития ССС/ИМ и инсульта на 16%, а также ОР смерти от всех причин на 32%, но при этом повышает частоту внутричерепных кровоизлияний, не оказывая существенного влияния на частоту фатальных кровотечений любой локализации. Последующие анализы подгрупп больных, включенных в исследование ATLAS ACS 2 – TIMI 51, позволили выделить группу пациентов ОКС, кому добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг дважды в день может принести наибольшую пользу при минимальном риске кровотечений. Ими оказались пациенты с инфарктом миокарда, получающие ДАТТ, состоящую из аспирина и клопидогрела, с низким риском кровотечения и не переносившие инсульт или ТИА в прошлом, данная рекомендация вошла в европейские рекомендации по лечению больных ОКС с классом доказательности II, уровнем B.

Таким образом, основной проблемой, ограничивающей широкое применение пероральных антикоагулянтов с целью профилактики ИМ, инсульта и смерти от ССЗ у больных с атеротромбозом, оказались кровотечения. Принципиально новый подход к вторичной профилактике осложнений атеротромбоза у больных, находящихся в стабильном состоянии, был изучен в исследовании COMPASS [26], целью которого было сравнить 3 режима профилактики ССО:

1. АСК 100 мг;
2. Ривароксабан 5 мг 2 раза в день;
3. АСК 100 мг + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день у больных со стабильной ИБС или АПАНК.

Исследование было двойным слепым рандомизированным контролируемым, запланированный период наблюдения за пациентами должен был составить 3–4 года. В исследование включали больных с ИБС, АПАНК или их сочетанием. Для больных ИБС моложе 65 лет обязательным критерием включения было наличие атеросклеротического поражения, по меньшей мере, двух сосудистых бассейнов или наличие как минимум двух дополнительных ФР, включавших курение, сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, хроническую сердечную недостаточность или перенесенный нелакунарный ИИ более 1 мес назад. В исследование не включали больных с высоким риском кровотечения, перенесших ИИ в течение ближайшего месяца и перенесших геморрагический или лакунарный инсульт, с фракцией выброса <30% или с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации NYHA, со скоростью клубочковой фильтрации <15 мл/мин, нуждающихся в постоянном приеме ДАТТ или пероральных антикоагулянтов, неблагоприятным прогнозом жизни, гиперчувствительностью к приему ривароксабана, АСК, пантопразола.

ПКТ эффективности была определена как суммарная частота развития ИМ, инсульта и смерти от ССЗ. В качестве ПКТ безопасности использовали модифицированные критерии больших кровотечений ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), объединивших фатальные и симптомные кровотечения в жизненно важный орган, кровотечения из места хирургического доступа, потребовавшие повторного оперативного вмешательства, а также кровотечения, потребовавшие госпитализации или пребывания в палате интенсивного наблюдения в течение нескольких часов.

Особенностью исследования оказались результаты первого официального промежуточного анализа эффективности после достижения 50% запланированных событий. При этом анализе независимый Совет по безопасности и мониторингу данных обнаружил устойчивую разницу в ПКТ эффективности в пользу ветви ривароксабан + АСК (z = –4,592). Критерий Z Фишера при сравнении подгруппы ривароксабан + АСК с подгруппой монотерапии АСК был больше, чем 4 SD (стандартных отклонения); при сравнении монотерапии ривароксабаном с монотерапией АСК данный тренд не наблюдался (z = –2,44). Ввиду обнаруженного статистически значимого эффекта для обоих сравнений Совет по безопасности и мониторингу данных 6 февраля 2017 г. рекомендовал остановить исследование в группах монотерапии ривароксабаном и монотерапии АСК и досрочно прекратить рандомизированное сравнение ривароксабана с АСК или без него с АСК.

На 6 февраля 2017 г. была получена информация о жизненном статусе 27395 (99,8%) пациентов, средняя продолжительность наблюдения за участниками составила 23 мес (максимальная продолжительность 47 мес).

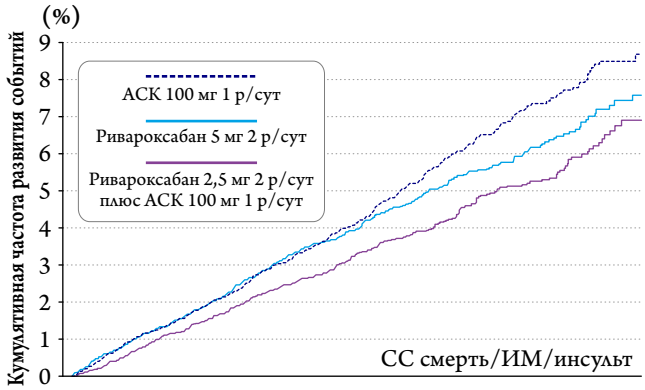
Три сравниваемые группы больных оказались практически одинаковыми по основным исходным характеристикам: средний возраст 68 лет, индекс массы тела 28 кг/м^2, частота курения 21%, артериальная гипертония отмечена у 75% больных, сахарный диабет у 38%, ИМ в анамнезе у 62%, критериям ИБС соответствовали 91% больных, а наличие АПАНК отмечалось у 27% больных, у 22% СКФ была более 30, но менее 60 мл/мин. Получали липиднижающую терапию 90% больных и средний уровень холестерина составил 4,2 ммоль/л, β-адреноблокаторы получали 70% больных, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина – 71%, средний уровень систолического артериального давления достигал 136 мм рт. ст., ингибиторы протонного насоса к моменту включения в исследование получали 36% больных.

Как уже упоминалось, суммарная частота смерти от ССЗ/ИМ/инсульта оказалась минимальной в группе больных, получавших комбинацию АСК с ривароксабаном. В группах АСК + ривароксабан (1-я группа); ривароксабан (2-я группа); АСК (3-я группа) суммарная частота смерти от ССЗ/ИМ/инсульта составила соответственно 4,1, 4,9 и 5,4%. При сравнении ПКТ эффективности в 1-й и 3-й группах ОР составил 0,76 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,66 до 0,86; $p_{1–3}$<0,001). Достоверных различий по частоте ПКТ эффективности во 2-й и 3-й группах обнаружено не было (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,79 до 1,03; p=0,12) (рис. 1).

Вторичная конечная точка (ВКТ) эффективности, объединившая ИИ, ИМ, острую ишемию нижних конечностей и смерть от ИБС, также оказалась минимальной в группе больных, получавших комбинацию АСК с ривароксабаном. В группах АСК + ривароксабан (1-я группа); ривароксабан (2-я группа); АСК (3-я группа) она составила 3,6; 4,4 и 4,9% соответственно. При сравнении ВКТ эффективности в 1-й и 3-й группах ОР составил 0,72 (при 95% ДИ от 0,63 до 0,83; $p_{1–3}$<0,001). Отмечалась тенденция к снижению частоты ВКТ эффективности во 2-й по сравнению с 3-й группой (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,77 до 1,01; $p_{1–3}$<0,06).

Другая ВКТ эффективности, объединившая ИИ, ИМ, острую ишемию нижних конечностей и смерть от ССЗ, также оказалась минимальной в группе больных, получавших комбинацию АСК с ривароксабаном. В группах АСК + ривароксабан (1-я группа); ривароксабан (2-я группа); АСК (3-я группа) она составила 4,3; 5 и 5,7% соответственно. При сравнении ВКТ эффективности в 1-й и 3-й группах ОР составил 0,74 (при 95% ДИ от 0,65 до 0,85; $p_{1–3}$<0,001). Отмечалось снижение частоты этой ВКТ эффективности и во 2-й по сравнению с 3-й группой (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,77 до 0,99; $p_{1–3}$=0,04).

Частота смерти от ССЗ, ИБС и частота развития всех инсультов в группе больных, получавших АСК с ривароксабаном (1-я группа), также оказалась достоверно ниже,



	%	Отношение рисков (95 % ДИ)	p-значение
АСК 100 мг 1 р/сут	5,4	–	–
Ривароксабан 5 мг 2 р/сут	4,9	0,90 (0,79–1,03)	0,12
Ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут плюс АСК 100 мг 1 р/сут	4,1	0,76 (0,66–0,86)	<0,001

Рис. 1. Суммарная частота событий, вошедших в первичную конечную точку эффективности в группах АСК + ривароксабан (1 гр.); ривароксабан (2 гр.) + АСК (3 гр.).

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2017;57(12).

Таблица 1. Показатели эффективности в группах АСК + ривароксабан (1 гр); ривароксабан (2 гр.) и АСК (3 гр.)

Показатель эффективности	1 гр. ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут + АСК n (%)	2 гр. ривароксабан 5,0 мг 2 р/сут n (%)	3 гр. АСК n (%)	Отношение рисков в группах 1 и 3 (95% ДИ)	p_{1-3}	Отношение рисков в группах 2 и 3 (95% ДИ)	p_{2-3}
СС смерть/ИМ/инсульт	379 (4,1)	448 (4,9)	496 (5,4)	0,76 (0,66–0,86)	<0,001	0,90 (0,79–1,03)	0,12
Ишемический инсульт, ИМ, острая ишемия нижних конечностей и смерть от ИБС	329 (3,6)	397 (4,4)	450 (4,9)	0,72 (0,63–083)	<0,001	0,88 (0,77–1,01)	0,06
Ишемический инсульт, ИМ, острая ишемия нижних конечностей и СС смерть	389 (4,3)	453 (5,0)	516 (5,7)	0,74 (0,65–0,85)	<0,001	0,88 (0,77–0,99)	0,04
Общая смертность	313 (3,4)	366 (4,0)	378 (4,1)	0,82 (0,71–0,96)	0,01	0,97 (0,84–1,12)	0,67
• СС смерть	160 (1,7)	195 (2,1)	203 (2,2)	0,78 (0,64–0,96)	0,02	0,96 (0,79–1,17)	0,69
• Не СС смерть	153 (1,7)	171 (1,9)	175 (1,9)	0,87 (0,70–1,08)	0,20	0,98 (0,79–1,21)	0,84
• Смерть от ИБС	86 (0,9)	128 (1,4)	117 (1,3)	0,73 (0,55–0,96)	0,03	1,09 (0,85–1,41)	0,48
Инсульт	83 (0,9)	117 (1,3)	142 (1,6)	0,58 (0,44–0,76)	<0,001	0,82 (0,65–1,05)	0,12
• Ишемический или неясного генеза	68 (0,7)	91 (1,0)	132 (1,4)	0,51 (0,38–0,68)	<0,001	0,69 (0,53–0,90)	0,006
• Геморрагический	15 (0,2)	27 (0,3)	10 (0,1)	1,49 (0,67–3,31)	0,33	2,70 (1,31–5,58)	0,005
ИМ	178 (1,9)	182 (2,0)	205 (2,2)	0,86 (0,70–1,05)	0,14	0,89 (0,73–1,08)	0,24
Сердечная недостаточность	197 (2,2)	191 (2,1)	192 (2,1)	1,02 (0,84–1,24)	0,84	0,99 (0,81–1,21)	0,95
ВТЭО	25 (0,3)	36 (0,4)	41 (0,4)	0,61 (0,37–1,00)	0,05	0,88 (0,56–1,38)	0,58
Госпитализация по СС причинам	1303 (14,2)	1317 (14,4)	1394 (15,3)	0,92 (0,86–1,00)	0,04	0,94 (0,87–1,01)	0,11
Госпитализация не по СС причинам	1701 (18,6)	1649 (18,1)	1624 (17,8)	1,05 (0,98–1,13)	0,14	1,02 (0,95–1,09)	0,54

ИБС – ишемическая болезнь сердца; здесь и в табл. 2: ИМ – инфаркт миокарда; СС – сердечно-сосудистые; АСК – ацетилсалициловая кислота.

чем у больных, получавших традиционную терапию АСК (3-я группа): ОР 0,78 (при 95% ДИ от 0,64 до 0,96; p_{1-3}=0,02), 0,73 (при 95% ДИ от 0,55 до 0,96; p_{1-3}=0,03) и 0,58 (при 95% ДИ от 0,44 до 0,76; p_{1-3}<0,001) соответственно.

У больных, получавших монотерапию ривароксабаном (табл. 1) в дозе 5,0 мг 2 раза в день (2-я группа), по сравнению с группой больных, получавших АСК (3), было достоверно меньше ишемических и неуточненных инсультов (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,53 до 0,9; p=0,006) и больше геморрагических инсультов (ОР 2,7 при 95% ДИ от 1,31 до 5,58; p=0,005).

Частота ПКТ безопасности (большие кровотечения по ISTH с модификацией) оказалась наибольшей в группах больных, получавших комбинацию АСК с ривароксабаном и монотерапию ривароксабаном; в группах АСК + ривароксабан (1-я группа); ривароксабан (2-я группа); АСК (3-я группа) она составила соответственно 3,1, 2,8 и 1,9%. При сравнении 1-й и 3-й групп ОР соста вил 1,7 (при 95% ДИ от 1,4 до 2,05; p_{1-3}<0,001).

При сравнении 2-й и 3-й групп ОР составил 1,51 (при 95% ДИ от 1,25 до 1,84; p_{2-3}<0,001).

Стоит подчеркнуть, что частота фатальных кровотечений в трех сравниваемых группах не различалась и составила соответственно 0,2, 0,2 и 0,1%. Анализ структуры кровотечений показал, что наиболее часто встречались кровотечения из желудочно-кишечного тракта: в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно 1,5, 1 и 0,7% (p_{1-3}<0,001; p_{2-3}=0,04). В группе ривароксабан + АСК также не увеличивался риск внутричерепных кровотечений (ОР 1,10 при 95% ДИ от 0,59 до 2,04; p=0,77) и клинически проявляющихся кровотечений в жизненно важные органы (ОР 1,43 при 95% ДИ от 0,89 до 2,29; p=0,14).

Исходы, определяющие негативный прогноз (смерть от ССЗ, инсульт, ИМ, фатальные и клинически проявляющиеся кровотечения в жизненно важный орган), также оказалась минимальными у пациентов, получавших комбинацию ривароксабана с АСК (1-я группа), и в 1, 2 и 3-й группах сумма этих событий соответственно составила 4,7, 5,5 и 5,9% (p_{1-3}<0,001; p_{2-3}=0,36) (табл. 2).

Анализ подгрупп больных, сформированных на основе возраста, пола, расы, массы тела, клиренса креатинина, основных ФР развития ССЗ, наличия и отсутствия АПАНК, подтвердил преимущества комбинации ривароксабана с АСК по сравнению с монотерапией АСК.

Исследование COMPASS имело и ряд ограничений: одно из них было связано с исключением больных с недавно перенесенным ИИ. Однако отдельный анализ 1032 таких пациентов, оказавшихся в исследовании, показал, что и у них сохранялись преимущества комбинации ривароксабана с АСК перед монотерапией АСК; кроме того, в группе комбинированной терапии отмечалось достоверное уменьшение частоты развития инсультов по сравнению с больными, получавшими АСК. Как уже упоминалось, исследование COMPASS было досрочно прекращено ввиду явных преимуществ комбинированной терапии по сравнению с терапией АСК, что, по мнению авторов, могло способствовать переоценке полученных результатов. Следует отметить,

Таблица 2. Показатели безопасности и чистая клиническая выгода в группах ацетилсалициловая кислота + ривароксабан (1 группа); ривароксабан (2 группа) и ацетилсалициловая кислота (3 группа)

Показатель безопасности	1 гр. ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут + АСК n (%)	2 гр. ривароксабан 5,0 мг 2 р/сут n (%)	3 гр., АСК n (%)	Отношение рисков в группах 1 и 3 (95% ДИ)	p_{1-3}	Отношение рисков в группах 2 и 3 (95% ДИ)	p_{2-3}
Большое кровотечение	288 (3,1)	255 (2,8)	170 (1,9)	1,70 (1,40–2,05)	<0,001	1,51 (1,25–1,84)	<0,001
Фатальное кровотечение	15 (0,2)	14 (0,2)	10 (0,1)	1,49 (0,67–3,33)	0,32	1,40 (0,62–3,15)	0,41
Нефатальное симптомное ВЧК	21 (0,2)	32 (0,4)	19 (0,2)	1,10 (0,59–2,04)	0,77	1,69 (0,96–2,98)	0,07
Симптомное кровотечение в жизненно важный орган	42 (0,5)	45 (0,5)	29 (0,3)	1,43 (0,89–2,29)	0,14	1,57 (0,98–2,50)	0,06
Другие большие кровотечения	210 (2,3)	164 (1,8)	112 (1,2)	1,88 (1,49–2,36)	<0,001	1,47 (1,16–1,87)	0,001
Фатальное кровотечение или симптомное ВЧК	36 (0,4)	46 (0,5)	29 (0,3)	1,23 (0,76–2,01)	0,40	1,59 (1,00–2,53)	0,05
Фатальное кровотечение или симптомное кровотечение в жизненно важный орган	78 (0,9)	91 (1,0)	58 (0,6)	1,34 (0,95–1,88)	0,09	1,58 (1,13–2,19)	0,006
Большое кровотечение по критериям ISTH	206 (2,3)	175 (1,9)	116 (1,3)	1,78 (1,41–2,23)	<0,001	1,52 (1,20–1,92)	<0,001
Переливание крови в пределах 48 ч после кровотечения	87 (1,0)	66 (0,7)	44 (0,5)	1,97 (1,37–2,83)	<0,001	1,50 (1,03–2,20)	0,03
Малые кровотечения	838 (9,2)	741 (8,1)	503 (5,5)	1,70 (1,52–1,90)	<0,001	1,50 (1,34–1,68)	<0,001
Большое желудочно-кишечное кровотечение	140 (1,5)	91 (1,0)	65 (0,7)	2,15 (1,60–2,89)	<0,001	1,40 (1,02–1,93)	0,04
Большое ВЧК	28 (0,3)	43 (0,5)	24 (0,3)	1,16 (0,67–2,00)	0,60	1,80 (1,09–2,96)	0,02
Большое кровотечение в области кожного покрова или месте инъекции	28 (0,3)	28 (0,3)	12 (0,1)	2,31 (1,18–4,54)	0,01	2,34 (1,19–4,60)	0,01
Большое кровотечение из мочевыделительной системы	13 (0,1)	30 (0,3)	21 (0,2)	0,61 (0,31–1,23)	0,16	1,43 (0,82–2,50)	0,20
Чистая клиническая выгода (СС смерть, инсульт, ИМ, фатальные кровотечения или клинически выраженные кровотечения в жизненно важный орган)	431 (4,7)	504 (5,5)	534 (5,9)	0,80 (0,70–0,91)	<0,001	0,94 (0,84–1,07)	0,36

ВЧК – внутричерепное кровотечение.

что как во многих крупных исследованиях, посвященных изучению эффективности антитромботических препаратов у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза, абсолютное снижение первичной КТ эффективности в группе комбинированной терапии по сравнению с аспирином оказалось небольшим и составило 1,3%. Несмотря на абсолютное увеличение крупных кровотечений в этой группе на 1,2%, количество фатальных и внутричерепных кровотечений не увеличивалось, что могло послужить причиной снижения СС смерти и смерти от всех причин.

Результаты исследования COMPASS впервые показали преимущества комбинации АСК и перорального антикоагулянта (ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день) по сравнению с монотерапией АСК у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза в отношении снижения риска больших сердечно-сосудистых событий, включавших сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт. Эти результаты согласуются с экспериментальными данными, указывающими на роль активации системы свертывания крови в развитии осложнений атеротромбоза и целесообразность воздействия не только на тромбоцитарное, но и плазменное звено системы свертывания крови.

Присоединение антикоагулянта к терапии АСК неизбежно повышает риск кровотечений, однако выбранная доза ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) позволила при общем увеличении числа больших кровотечений не увеличить частоту фатальных геморрагий, внутричерепных кровоизлияний и клинически проявляющихся кровотечений в жизненно важные органы. Тем не менее именно кровотечения могут стать основным препятствием в признании пользы от комбинированной терапии АСК и ривароксабаном (2,5 мг 2 раза в день). Для преодоления этого препятствия необходима четкая формулировка показаний к назначению комбинированной терапии АСК и ривароксабаном на основе характеристик пациентов, вошедших в исследование.

Результаты исследования COMPASS были обнародованы на европейском Конгрессе кардиологов в Барселоне в августе 2017 г. В качестве комментатора исследования выступал кардиолог с мировым именем Юджин Браунвальд, который назвал результаты исследования COMPASS важным шагом в развитии кардиологии и высказал предположение, что они могут изменить существующие практические рекомендации по лечению пациентов со стабильной ИБС.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2017;57(12).

Сведения об авторах:

«Институт кардиологии им. А. Л. Мясникова» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва

Панченко Е. П. – д.м.н., профессор.

E-mail: lizapanchenko@mail.ru

Information about the author:

Institute of Cardiology im. A. L. Myasnikova NMI of National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Moscow

Elizaveta P. Panchenko - MD, Professor.

E-mail: lizapanchenko@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. Cardiovascular diseases. WHO; 2016.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2008 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcomittee. Circulation 2008;117: e25 – e146.
3. Nichols M., Townsend N., Scarborough, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. Eur Heart J 2014;35:2950–2959.
4. Benjamin E.J. Blaha M.J., Chiuve S.E. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2017;135; e146 – e603.
5. Demografija: Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Russian (Демография: Федеральная служба государственной статистики).
6. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006;367;1747–1757.
7. Komarov A.L., Panchenko E.P., Deev A.D. i dr. Techenie peremezhajushhejsja hromoty i prognoz bol'nyh aterosklerotiches-kim porazheniem arterij nizhnih konechnostej. Analiz rezul'tatov prospektivnogo nabljudenija. Angiologija i sosudistaja hirurgija 2000;2:9–19. Russian (Комаров А.Л., Панченко Е.П., Деев А.Д. и др. Течение перемежающейся хромоты и прогноз больных атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Анализ результатов проспективного наблюдения. Ангиология и сосудистая хирургия 2000;2:9–19).
8. Dormandy J., Mahir H., Ascady G. et al. Fate of the patient with chronic leg ischemia. J Cardiovasc Surg 1989;30:50–57.
9. Smith G.D., Shipley M.J. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality: The Whitehall Study. Circulation 1990;82:1925–1931.
10. Panchenko E.P. Rezul'taty trehletnego nabljudenija za ambulatornymi bol'nymi s klinicheskimi projavlenijami aterotromboza (analiz rossijskoj populjacii registra REACH) Kardiologija 2009;10:9–14. Russian (Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) Кардиология 2009;10:9–14).
11. Ph. Gabriel Steg, MD; Deepak L. Bhatt, MD; Peter W.F. Wilson, MD; et al. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis JAMA 2007;297:1197–1206.
12. Borissoff J.I., Spronk H.M., Heeneman H.S., ten Cate H. Is thrombin a key player in the 'coagulation-atherogenesis'maze? Cardiovasc Res 2009;82:392–403.
13. Deepak L. Bhatt, M. D., Keith A.A. Fox, M. B., Ch.B. et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. N Engl J Med 2006;354:1706–1717.
14. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. N Engl J Med 2001;345:494–502.
15. Bhatt, M. D., Keith A.A. Fox, M. B., Ch.B. et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. N Engl J Med 2006;354:1706–1717.
16. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011;364:226–235.
17. Mauri L., D. Kereiakes, R. Yeh. et al. Twelve or 12 months of dual antiplatelet therapyafter drug-eluting stents. N Engl J Med 2014;371:2155–2166.
18. Bonaca M., Bhatt D.,.Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015;372:1791–800.
19. Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrona L. et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. Circulation 1994;90:61–68.
20. Panchenko E., Dobrovolsky A., Davletov K. et al. D-dimer and fibrinolytic system in patients with various degrees of atherosclerosis. Eur Heart J 1995;16:38–42.
21. Komarov A.L., Shahmatova O.O., Iljushhenko T.A. i dr. Faktory, opredeljajushhie prognoz u bol'nyh so stabil'noj formoj ishemicheskoj bolezni serdca (po rezul'tatam pjatiletnego prospektivnogo nabljudenija). Kardiologija 2012;1:4–14. Russian (Комаров А.Л., Шахматова О.О., Илющенко Т.А. и др. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). Кардиология 2012;1:4–14).
22. Rothberg M.B., Selestin C., Fiore L.D. et al. Warfarin plus aspirin after MI or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med 2005;143:241–250.
23. Hansen M.L., Sorensen R., Clausen M.T. et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 2010;170:1433–1441.
24. Mega J., Braunwald E., Mohanavelu S. et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomized, double-blind, phase II trial. Lancet 2009;374:29–38.
25. Mega J., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366:9–11.
26. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; Aug 27. doi:10.1056/NEJMoa1709118

Поступила 12.09.17 (Received 12.09.17)