Новые возможности улучшения прогноза больных хронической ишемической болезнью сердца

Никита Борисович Перепеч*

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

Обзор посвящен средствам и методам улучшения прогноза больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Приведены сведения о классах лекарственных препаратов, доказано улучшающих прогноз, и целевых значениях основных физиологических параметров, которые должны контролироваться в процессе лечения пациентов с хронической ИБС. Основное внимание уделено антиагрегантам и антикоагулянтам. Обсуждены результаты наиболее значимых рандомизированных клинических исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность применения препаратов этих классов в терапии хронической ИБС. Подробно рассмотрены результаты исследования COMPASS, в котором получено подтверждение положительного влияния на прогноз пациентов с хронической ИБС или заболеванием периферических артерий комбинированной терапии ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой. Обсуждены аспекты безопасности этой терапии. Определена позиция ривароксабана в лечении больных хронической ИБС с синусовым ритмом согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической ИБС 2019 г.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, прогноз, эффективность и безопасность терапии, антиагреганты, ривароксабан.

Для цитирования: Перепеч Н.Б. Новые возможности улучшения прогноза больных хронической ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):873-880. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-873-880

New Opportunities for Improving the Prognosis of Patients with Chronic Ischemic Heart Disease

Nikita B. Perepech*
Saint-Petersburg State University. Universitetskaya nab. 7-9, St. Petersburg, 199034 Russia

Resources and methods for improving the prognosis in patients with chronic ischemic heart disease (IHD) are presented in the review. Information on the classes of drugs that improve the prognosis, and target values of the main physiological parameters that should be monitored during the treatment of patients with chronic IHD are also presented. The main attention is paid to antiplatelet agents and anticoagulants. The results of the most significant randomized clinical trials of the efficacy and safety of drugs from these classes in the treatment of chronic IHD are discussed. The results of the COMPASS study, which obtained confirmation of the positive effect of combined therapy with rivaroxaban and acetylsalicylic acid on the prognosis of patients with chronic IHD or peripheral artery disease, are presented in detail. The safety aspects of this therapy are discussed. The position of rivaroxaban in the treatment of patients with chronic IHD with sinus rhythm is presented according to the Recommendations of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of chronic IHD (2019).

Keywords: chronic ischemic heart disease, prognosis, efficacy and safety of therapy, antiplatelet agents, rivaroxaban.

For citation: Perepech N.B. New Opportunities for Improving the Prognosis of Patients with Chronic Ischemic Heart Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(6):873-880. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-873-880

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nikita_perepech@mail.ru

Введение

Анализ результатов исследований клинической эффективности различных методов лечения больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), представленный в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2013 г.), показал, что в настоящее время ежегодная смертность пациентов с этим заболеванием варьирует в пределах от 1,2 до 2,4% [1]. В популяции пациентов с крайне высоким сердечно-сосудистым риском показатель ежегодной смертности достигает 3,8% [2]. Негативное влияние на прогноз пациентов с хронической ИБС оказывает наличие традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение, ожирение и др.). К предикторам неблагоприятного исхода относят стенокардию высокого функционального класса, снижение фракции выброса левого желудочка, сердечную недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), сопутствующее заболевание периферических артерий (ЗПА), мужской пол, пожилой и старческий возраст. Выживаемость больных зависит от распространенности поражения коронарного русла, степени сужения и расположения стенозов коронарных артерий.

Улучшение прогноза рассматривается как одна из основных целей лечения пациентов с хронической ИБС. Достижение этой цели имеет особое значение для Российской Федерации, т.к. в нашей стране смертность от болезней системы кровообращения, несмотря

Received / Поступила: 01.11.2019
Accepted / Принята в печать: 14.11.2019

на положительную динамику последних лет, остается более высокой, чем в большинстве индустриально развитых стран.

Методы улучшения прогноза пациентов с хронической ИБС

С целью улучшения прогноза больных хронической ИБС рекомендуется изменение образа жизни, контроль факторов риска, обучение пациентов и основанная на доказательствах фармакотерапия. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2019 г.) [3] к числу классов лекарственных препаратов, уменьшающих риск сердечно-сосудистых событий у больных хронической ИБС, отнесены антиагреганты, липидснижающие средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и бета-адреноблокаторы. Применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низкой дозе рассматривается как обязательное у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или реваскуляризацию (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). При непереносимости АСК рекомендуется применение клопидогрела (класс рекомендаций I, уровень доказанности В). У пациентов, не переносивших ИМ или реваскуляризацию, но имеющих подтверждения ИБС, полученные с помощью визуализирующих методов, применение АСК считается не обязательным, но возможным (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности С). Добавление к АСК второго антитромботического средства рекомендуется пациентам с высоким и умеренным риском ишемических событий, но без высокого геморрагического риска (класс рекомендаций соответственно IIa и IIb, уровень доказанности А). Статины рекомендованы всем пациентам (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Если целевых значений показателей липидного обмена не удается достичь при применении максимальной переносимой дозы статина, рекомендуется его комбинация с эзетимибом (класс рекомендаций I, уровень доказанности В). У пациентов с очень высоким риском, при лечении которых целевые значения показателей липидного обмена не достигаются применением максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация статина с ингибитором PCSK9 (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Ингибиторы АПФ или (при их непереносимости) антагонисты рецепторов ангиотензина II рекомендуется назначать пациентам с наличием других показаний к применению этих препаратов – хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарного диабета (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Применение ингибиторов АПФ рекомендуется рассмотреть у пациентов с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых событий (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности А). Бета-адреноблокаторы рекомендуются пациентам с дисфункцией левого желудочка или систолической сердечной недостаточностью (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). У пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, следует рассмотреть проведение длительной терапии бета-адреноблокаторами (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности А).

Важным условием успеха медикаментозной терапии, направленной на улучшение прогноза пациентов с хронической ИБС, является достижение целевых значений ряда физиологических параметров, к которым, в первую очередь, относятся частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД) и уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови. Повышение ЧСС сопровождается увеличением потребности миокарда в кислороде и уменьшением доставки кислорода к миокарду за счет укорочения диастолы, что является патофизиологической основой возникновения или усиления ишемии миокарда при тахикардии. Брадикардия, уменьшая потребность миокарда в кислороде, в то же время приводит к развитию или прогрессированию расстройств центральной гемодинамики, и также ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых событий. В связи с этим ЧСС в покое, рекомендуемая европейскими экспертами для больных стабильной ИБС, составляет около 60 уд/мин [1,3]. Для пациентов с хронической ИБС характерна J-образная зависимость риска неблагоприятных исходов от уровня АД. По данным регистра CLARIFY [4] значимое увеличение частоты сердечно-сосудистых событий отмечается при повышении систолического и диастолического АД до значений более 140 и 80 мм рт.ст. и снижении до значений менее 120 и 70 мм рт.ст., соответственно. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по оказанию медицинской помощи больным артериальной гипертензией (2018) [5] определены следующие целевые уровни систолического АД для пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической ИБС: в возрасте 18-65 лет – 120-130 мм рт.ст., в возрасте более 65 лет – 130-139 мм рт.ст. Рекомендуемый диапазон значений диастолического АД для пациентов всех возрастных групп составляет 70-80 мм рт.ст. Зависимость риска сердечно-сосудистых событий от уровня ЛПНП носит линейный характер. В европейских рекомендациях по оказанию медицинской помощи больным с нарушениями липидного обмена (2019 г.) [6] определены целевые уровни ЛПНП для пациентов с разной степенью риска. У больных очень высокого риска, к которым относятся пациенты с хронической ИБС, уровень ЛПНП в крови не должен превышать 1,4 ммоль/л, а у больных экстремально высокого риска, перенесших два сердечно-сосудистых события за два года – 1,0 ммоль/л. Достижение целевых значений перечислен-

ных физиологических параметров обеспечивается применением соответствующих лекарственных препаратов в адекватных для конкретного пациента дозах.

По влиянию на прогноз больных хронической ИБС чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий не имеют существенных преимуществ в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией. Благоприятное влияние на прогноз ЧКВ, выполненного в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии, главным образом выражается в уменьшении частоты экстренной реваскуляризации. Согласно европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда (2018 г.) [7] ЧКВ с целью улучшения прогноза следует применять у ограниченной категории больных с документированной ишемией миокарда при стенозе ствола левой коронарной артерии более 50%, проксимальном стенозе передней межжелудочковой артерии более 50%, большой площади ишемии миокарда или значимом снижении фракционного резерва кровотока и стенозе единственной проходимой артерии более 50%.

Применение антиагрегантов для улучшения прогноза пациентов с хронической ИБС

Основной причиной сердечно-сосудистых событий у больных хронической ИБС является атеротромбоз. В связи с этим среди лекарственных препаратов, применяемых с целью улучшения прогноза при этом заболевании, ведущую позицию занимают средства, влияющие на гемостаз. До последнего времени внимание исследователей и практикующих врачей в основном было сосредоточено на антитромбоцитарных средствах, позволяющих уменьшить риск развития артериальных тромбозов за счет торможения агрегации тромбоцитов.

В мета-анализе Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002 г.) [8] было показано, что у пациентов с клинически манифестирующими формами атеросклероза прием антиагрегантов по сравнению с отсутствием антиагрегантной терапии (ААТ) приводит к статистически значимому снижению общей смертности на 10% (отношение рисков [ОР] 0,90; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,82-0,99; p=0,02). Абсолютное снижение риска острых сердечно-сосудистых осложнений у больных стенокардией в течение 2-х лет ААТ составляет 20-25% по сравнению с плацебо. Польза ААТ значительно превосходит риск больших геморрагических осложнений. Мета-анализ Antithrombotic Trialists' Collaboration (2009 г.) [9] показал, что у пациентов высокого риска применение антиагрегантов (преимущественно, АСК) с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо сопровождается уменьшением сердечно-сосудистой смертности на 9% (ОР 0,91; 95%ДИ 0,82-1,00; p=0,06), а также приводит к значимому снижению частоты больших сосудистых катастроф (6,7% против 8,2% в год, p<0,0001), в том числе, инсультов (2,08% против 2,54% в год, p=0,002) и коронарных осложнений (4,3% против 5,3% в год, p=0,0001). Улучшение прогноза достигается ценой достоверного увеличения риска больших кровотечений и незначительного увеличения риска геморрагических инсультов без влияния на смертность от других причин.

В исследовании CAPRIE [10] сравнивались АСК и клопидогрел как средства вторичной профилактики атеротромбоза при стабильном течении заболеваний, обусловленных атеросклерозом разной локализации. У пациентов с перенесенным ранее ИМ, инсультом или симптомным атеросклерозом периферических артерий лечение клопидогрелом ассоциировалось с несколько меньшим, на 8,7%, риском ишемических осложнений (смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, ишемического инсульта) по сравнению с терапией АСК (5,32% против 5,83%, p=0,043). Результаты применения сравниваемых препаратов различались в зависимости от преобладающей симптоматики. В подгруппах пациентов, перенесших ИМ или инсульт, эффективность двух антиагрегантов была одинаковой. Преимущество клопидогрела перед АСК было выявлено только в группе пациентов с ЗПА: средняя частота любых ишемических осложнений при лечении клопидогрелом и АСК составила, соответственно, 3,71% и 4,86% (ОР 0,76; 95%ДИ 8,9-6,2; p=0,0028). У больных, получавших клопидогрел, было зарегистрировано меньше серьезных геморрагических осложнений, однако суммарная частота побочных эффектов сравниваемых препаратов статистически значимо не различалась. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что у пациентов со стабильными клиническими проявлениями атеросклероза клопидогрел и АСК не сильно различаются по способности предотвращать развитие ишемических осложнений и смерти от сосудистых причин, но применение клопидогрела сопряжено с меньшим риском кровотечений. На основании результатов исследования CAPRIE и других исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности антиагрегантов [11,12], клопидогрел расценивается как предпочтительный антитромбоцитарный препарат только для пациентов с манифестирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [13,14].

Двойная ААТ (АСК в сочетании с блокатором $P2Y_{12}$ рецепторов) с успехом применяется для вторичной профилактики ИБС у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), вне зависимости от избранной стратегии лечения в течение 6-12 мес после

индексного события при отсутствии высокого риска кровотечения [15,16]. Гипотеза о том, что проведение двойной ААТ более одного года после развития ИМ (т.е. в фазе стабильного течения ИБС) может уменьшить риск атеротромбоза, проверялась в ряде исследований. В крупном исследовании PEGASUS TIMI 54 [17] было показано, что применение комбинации АСК и тикагрелора по сравнению с применением только АСК обеспечивает достоверное снижение риска событий первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт): с 9,04% в группе монотерапии АСК до 7,85% в группе комбинированной терапии с дозой тикагрелора 90 мг 2 р/сут (ОР 0,75; 95%ДИ 0,75-0,96; p=0,008) и до 7,77% в группе комбинированной терапии с дозой тикагрелора 60 мг 2 р/сут (ОР 0,74; 95%ДИ 0,74-0,95; p=0,004). Двойная ААТ сопровождалась увеличением частоты больших и прочих кровотечений по классификации TIMI. Сопоставление частоты атеротромботических событий и больших кровотечений у больных сравниваемых групп позволило прийти к заключению о целесообразности применения комбинации АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут спустя один год после развития ИМ у пациентов с высоким риском атеротромбоза и низким риском геморрагических осложнений. Результаты этого исследования нашли свое отражение в документах, регламентирующих оказание медицинской помощи больным ИМ с подъемом и без подъема и сегмента ST [15,16].

Применение двух антитромбоцитарных препаратов с разными механизмами действия для улучшения прогноза больных хронической ИБС, которые не переносили в ближайшем прошлом ИМ, оказалось результативным только в отношении пациентов, подвергавшихся плановому ЧКВ со стентированием коронарных артерий. По этому показанию лечение комбинацией АСК и блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов рекомендуется проводить в течение 6 мес после вмешательства при отсутствии высокого риска кровотечения [3,18]. Двойная ААТ у больных хронической ИБС вне связи с ЧКВ по сравнению с применением только АСК в выполненных исследованиях не обеспечивала более надежного предотвращения атеротромботических событий. Так, в исследовании CHARISMA [19] у пациентов с хроническими формами атеросклероза, в том числе, и хронической ИБС, комбинированная ААТ клопидогрелом и АСК по сравнению с однокомпонентным лечением не приводила к улучшению прогноза, но сопровождалась увеличением числа кровотечений. Лишь у больных с документированными атеротромботическими осложнениями в анамнезе комбинация АСК и клопидогрела приносила некоторую дополнительную пользу [20]. В исследовании TRA2P-TIMI 50 [21] было показано, что присоединение к стандартной терапии АСК ингибитора PAR-1 рецепторов ворапаксара у пациентов с атеросклерозом периферических артерий, ИМ или ишемическим инсультом в анамнезе приводило к уменьшению частоты событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт), но не влияло на общую и сердечно-сосудистую смертность, сопровождаясь достоверным увеличением частоты кровотечений, в том числе, внутричерепных (1,0% против 0,5%, p<0,001).

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

Результаты клинического применения ривароксабана для улучшения прогноза больных ИБС

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

Ривароксабан широко применяется в клинической практике для профилактики и лечения венозных тромбоэмболий, а также для профилактики ишемических инсультов и тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Аналогичные показания к применению зарегистрированы для дабигатрана, апиксабана и эдоксабана. В отличие от других прямых пероральных антикоагулянтов ривароксабан обладает доказанной способностью улучшать прогноз больных ИБС.

В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 [22] изучалась эффективность ривароксабана в лечении пациентов, перенесших ОКС. Препарат назначался в дозах 2,5 мг 2 р/сут и 5 мг 2 р/сут после завершения парентерального введения антикоагулянтов на фоне применения антиагрегантов (у большинства больных – двойной ААТ АСК и клопидогрелом). Средняя длительность наблюдения за больными, включенными в это исследование, составила 13 мес. Лечение ривароксабаном продемонстрировало достоверное уменьшение частоты

событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) в целом на 16% (ОР 0,84; 95%ДИ 0,74-0,96; p=0,002) и ее компонентов – сердечно-сосудистой смерти (p=0,04) и ИМ (p=0,047), а также частоты тромбозов стента (p=0,016). На фоне терапии ривароксабаном повышалась частота больших кровотечений и геморрагических инсультов. Вместе с тем, по частоте фатальных внутричерепных кровотечений группы пациентов, получавших ривароксабан и плацебо, не различались. Доза ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут оказалась достаточной для достоверного по сравнению с плацебо снижения частоты первичной конечной точки, а также сердечно-сосудистой и общей смертности. У больных, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут, частота больших кровотечений была недостоверно, но меньше, а фатальные кровотечения отмечались достоверно реже, чем в группе больных, которым ривароксабан назначался в дозе 5 мг 2 р/сут. В современных рекомендациях по лечению больных ИМ и реваскуляризации миокарда [7,15,16] отмечается, что ривароксабан в низкой дозе может быть назначен пациентам, перенесшим ОКС, на срок до двух лет с целью снижения риска ишемических событий (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности B).

Цель исследования COMPASS заключалась в оценке показателей эффективности и безопасности комбинированной терапии ривароксабаном и АСК, или монотерапии ривароксабаном по сравнению с монотерапией АСК для профилактики ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с хронической ИБС и/или ЗПА [23]. В исследование не включались больные с высоким риском кровотечения, тяжелой сердечной недостаточностью, выраженным нарушением функции почек, фибрилляцией предсердий, а также пациенты, получающие двойную ААТ или антикоагулянты. Всего в исследование было включено 27395 больных, из которых у 91% была диагностирована ИБС и у 27% – ЗПА. Пациенты случайным образом распределялись в три группы для проведения терапии либо ривароксабаном по 2,5 мг 2 р/сут в сочетании с АСК по 100 мг/сут, либо ривароксабаном по 5 мг 2 р/сут с плацебо, либо АСК по 100 мг/сут с плацебо. Исследование было завершено досрочно, средняя длительность наблюдения за больными составила 23 мес.

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

Большие кровотечения в исследовании COMPASS верифицировались по модифицированным критериям ISTH, включающим смертельные кровотечения, кровотечения в критические органы, сопровождающиеся клиническими проявлениями, кровотечения в области хирургического вмешательства, требующие проведения повторной операции, кровотечения, требующие госпитализации (включая кратковременное пребывание в отделении неотложной помощи). В группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК большие кровотечения отмечались чаще, чем в группе монотерапии АСК – соответственно, у 3,1% и 1,9% больных (ОР 1,70; 95%ДИ 1,40-2,05; p<0,001). Эта разница, в основном, была обусловлена желудочно-кишечными кровотечениями. Значимых различий между группами комбинированной терапии и монотерапии АСК по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровотечений и кровотечений в критические органы, сопровождавшихся клиническими проявлениями, не было. У пациентов, получавших монотерапию ривароксабаном, большие кровотечения также регистрировались чаще, чем у пациентов, получавших монотерапию АСК: 2,8% и 1,9% (ОР 1,51; 95%ДИ 1,25-1,84; p<0,001). Разница между этими группами в основном была обусловлена кровотечениями в критические органы, сопровождающимися клиническими проявлениями, и кровотечениями, приводившими к госпитализации. Следует обратить внимание на то, что во всех сравниваемых группах абсолютная частота больших кровотечений была невысокой. Так, на фоне комбинированной терапии ривароксабаном и АСК большие кровотечения регистрировались у 3 больных из 100, а на фоне монотерапии АСК – у 2 больных из 100. И эта разница оказалась существенно меньше разницы по частоте предотвращенных сердечно-сосудистых событий. Показатель «чистой клинической выгоды», учитывающий частоту таких событий, как сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ, смертельные кровотечения, кровотечения в критические

органы, сопровождавшиеся клиническими проявлениями, в группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК был достоверно лучше, чем в группе монотерапии АСК (ОР 0,80; 95%ДИ 0,70-0,91; p<0,001). Группы монотерапии ривароксабаном и монотерапии АСК по величине этого показателя не различались.

Результаты оценки показателей эффективности и безопасности комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в подгруппе пациентов с ИБС без ЗПА соответствовали результатам, которые были получены при анализе всей совокупности больных, включенных в исследование COMPASS [24].

Хроническая ИБС была диагностирована у 24824 больных. События первичной конечной точки были зарегистрированы у 4%, 5% и 6% больных, рандомизированных к приему комбинации ривароксабана и АСК, только ривароксабана и только АСК, соответственно. По сравнению с группой монотерапии АСК снижение риска событий первичной конечной точки в группе комбинированной терапии составило 26% (ОР 0,74; 95%ДИ 0,65-0,86; p<0,0001). В группе монотерапии ривароксабаном снижение риска событий первичной конечной точки составило 11%, что не было статистически значимым. У пациентов, получавших лечение комбинацией ривароксабана и АСК, по сравнению с больными, получавшими монотерапию АСК, риск инсульта снижался на 44% (ОР 0,56; 95%ДИ 0,42-0,76; p<0,0001), риск событий вторичной комбинированной конечной точки, включавшей ИМ, ишемический инсульт, смерть в связи с ИБС, острую ишемию конечностей – на 28% (ОР 0,72; 95%ДИ 0,62-0,83; p<0,0001), риск событий вторичной комбинированной конечной точки, включавшей ИМ, ишемический инсульт, сердечно-сосудистую смерть, острую ишемию конечностей – на 27% (ОР 0,73; 95%ДИ 0,64-0,84; p<0,0001). Риск смерти от любых причин в группе больных, получавших комбинированную терапию, оказался на 23% меньше, чем в группе больных, получавших монотерапию АСК (ОР 0,27; 95%ДИ 0,65-0,90; p<0,0012). В группах больных, получавших монотерапию ривароксабаном и монотерапию АСК, смертность от любых причин была одинаковой.

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

Результаты post-hoc этапного анализа показали, что на фоне применения комбинации ривароксабана и АСК по сравнению с применением только АСК риск кровотечений значимо возрастает в течение первого года терапии, а затем на втором году и спустя два года после начала терапии снижается, и разница между группами становится статистически незначимой. В то же время снижение риска событий первичной конечной точки остается неизменным на всех оценивавшихся временных интервалах лечения. Показатель «чистой клинической выгоды» в группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК был достоверно лучше, чем в группе монотерапии АСК (ОР 0,78; 95%ДИ 0,69-0,90; p<0,0003). Польза от применения комбинированной терапии отмечалась как у больных, в лечении которых не полностью соблюдались требования современных рекомендаций, так и у пациентов, получавших оптимальное медикаментозное лечение. Снижение частоты возникновения событий первичной конечной точки было выражено в одинаковой степени как у больных, ранее перенесших ИМ, так и у больных без ИМ в анамнезе, а также у пациентов, ранее подвергавшихся и не подвергавшихся ЧКВ. Степень снижения риска событий первичной конечной точки у больных, перенесших ИМ за 2 года, 2-5 лет и более чем за 5 лет до включения в исследование, на фоне комбинированной терапии ривароксабаном и АСК была одинаковой.

Таким образом, исследование COMPASS показало, что добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут к базовой терапии АСК в дозе 100 мг/сут позволяет значительно уменьшить риск сердечно-сосудистых событий у широкого круга больных хронической ИБС. Положительный эффект комбинированной терапии отмечался у пациентов с наличием и отсутствием сердечно-сосудистых событий в анамнезе и не определялся временем, прошедшим после перенесенного ишемического события. Обусловленное усилением воздействия на гемостаз повышение риска кровотечений было выражено в меньшей степени, чем снижение риска сердечно-сосудистых событий. Кроме того, по мере увеличения продолжительности лечения больных комбинацией ривароксабана и АСК риск кровотечений снижался, в то время как профилактический эффект терапии не ослабевал. Применение комбинации ривароксабана и АСК в исследованных дозах в течение продолжительного времени может расцениваться как реальный способ снижения смертности больных хронической ИБС.

Место ривароксабана в рекомендациях по лечению больных хронической ИБС

Итак, в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании COMPASS было показано, что польза от применения ривароксабана в очень низкой дозе в течение продолжительного времени у пациентов с хронической ИБС без повышенного риска кровотечений значительно превосходит вероятность негативных следствий терапии. Позиция ривароксабана в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2019 г.) по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов [3] выглядит следующим образом: добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут к базовой терапии АСК 75-100 мг/сут с целью долговременной вторичной профилактики следует рассмотреть у больных с сохраненным синусовым ритмом и высоким риском ишемических событий при отсутствии высокого риска кровотечений (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности А). Критериями высокого риска ишемических событий эксперты считают многососудистое поражение коронарного русла в сочетании с хотя бы одним из следующих признаков: сахарный диабет, требующий медикаментозного лечения, перенесенный ИМ, ЗПА, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин/1,73 м^2. Наличие у пациента только многососудистого поражения коронарного русла или одного из перечисленных признаков рассматривается как критерий умеренного риска ишемических событий, и также является основанием для применения ривароксабана, но с классом рекомендаций IIb, уровнем доказанности А. К признакам высокого геморрагического риска относятся: предшествующее внутримозговое кровоизлияние или ишемический инсульт, другая патология в полости черепа в анамнезе, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия на фоне возможного желудочно-кишечного кровотечения, другая патология желудочно-кишечного тракта с повышенным геморрагическим риском, печеночная недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатия, экстремально пожилой возраст, хроническая болезнь почек, требующая проведения диализной терапии, или скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м^2.

Заключение

Таким образом, согласно современным представлениям, ривароксабан в низкой дозе является дополнительным средством улучшения прогноза больных хронической ИБС с высоким/умеренным риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана АО «БАЙЕР», что никоим образом не повлияло на собственное мнение автора.

Disclosures. The publication of the article is supported by the Bayer Company, but it did not affect the author's own opinion.

PP-XAR-RU-0266-1

References / Литература

1. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., 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. Eur Heart J. 2013;34(38):2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/eht296.
2. Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., et al. One-Year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007;297:1197-206. DOI:10.1001/jama.297.11.1197.
3. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;00:1-71. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Vidal-Petiot E., Ford I., Greenlaw N., et al.; CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. Lancet. 2016;388(10056):2142-2152. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31326-5.
5. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH 2013 ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force on the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;00:1-98. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/ESH 2013 ESC guidelines for the management of dislipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force on the management of dislipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2019;00:1-78. DOI:10.1093/eurheartj/ehz445.
7. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahliston A., et al. 2018 ESC/EACT Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on myocardial revascularization myocardial revascularization myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2018;00:1-96. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394.
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71-86. DOI:10.1136/bmj.324.7329.71.
9. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R., et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373:1849-60. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
10. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348:1329-1339. DOI:10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
11. Schmit K., Dolor R.J., Jones W.S., et al. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. J Am Heart Assoc. 2014;3:e001330. DOI:10.1161/JAHA.113.001330.
12. Belch J.J., Dormandy J., Biasi G.M., et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. J Vasc Surg. 2010;52:825-33. DOI:10.1016/j.jvs.2010.04.027.
13. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37:2315-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106.
14. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Eur Heart J. 2017;00:1-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehx095.
15. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:267-315. DOI:10/1093/eurheartj/ehv320.
16. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2017;00:1-66. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.

17. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med. 2015;372(19):1791-800. DOI:10.1056/NEJMoa1500857.
18. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2017;00:1-48. DOI:10.1093/eurheartj/ehx419.
19. Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W., et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1982-8. DOI:10.1016/j.jacc.2007.03.025.
20. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354:1706-17. DOI:10.1056/NEJMoa060989.
21. Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P., et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2012; 366: 1404-13. DOI:10.1056/NEJMoa1200933.
22. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2012;366(1):9-19. DOI:10.1056/NEJMoa1112277.
23. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;377(14):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
24. Connolly S.J., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;391(10117):205-18. DOI:10.1056/S0140-6736(17)32458-3.

About the Author:
Nikita B. Perepech *– MD, PhD, Professor, Head of Clinical, Research and Education Center "Cardiology", Saint-Petersburg State University*

Сведения об авторе
Никита Борисович Перепеч *– д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического и образовательного центра «Кардиология», СПГУ*