Фонякин А. В., Гераскина Л. А.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

НОВАЯ ЭПОХА АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ДОЛГОСРОЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ НЕКАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В статье изложены современные представления о роли анти тромботической терапии во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или транзиторную ишемическую атаку на фоне синусового ритма. На основе данных доказательной медицины представлен аналитический обзор анти тромботических средств, используемых с этой целью. Несмотря на то что ацетилсалициловая кислота (АСК) по сей день является «золотым стандартом» профилактики некардиоэмболического инсульта, актуален поиск рациональных комбинаций анти тромботических средств для повышения эффективности превентивного лечения. Вопрос о том, является ли применение ривароксабана в виде монотерапии или в комбинации с АСК эффективнее монотерапии АСК для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО), был изучен в исследовании COMPASS, в котором у больных со стабильным течением ССЗ атеросклеротического генеза проведено сравнение 3 режимов анти тромботической терапии: ривароксабан (2,5 мг 2 раза в день) в комбинации с АСК (100 мг в день), ривароксабан (5 мг 2 раза в день) и АСК (100 мг в день). Риск развития основных ССО (смерть, инсульт, инфаркт миокарда – ИМ) был ниже ($p < 0,001$) в группе комбинации ривароксабана и АСК, чем в группе монотерапии АСК, при этом риск больших кровотечений был несколько выше. Общий риск, основанный на определении «чистой клинической выгоды», был ниже в группе ривароксабана в комбинации с АСК, чем в группе монотерапии АСК. Монотерапия ривароксабаном не привела к значимому снижению риска развития основных ССО по сравнению с монотерапией АСК, но при этом достоверно увеличивала риск больших кровотечений. Частота развития повторного ишемического инсульта в год при комбинированной терапии составила 1,1%, при монотерапии ривароксабаном – 2,6% и при монотерапии АСК – 3,4% соответственно с достоверными различиями между группой комбинированной терапии и монотерапии АСК ($p < 0,01$). Относительный риск повторных инсультов был ниже на 67% в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АСК. Комбинация ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) с АСК (100 мг) открывает новую эпоху анти тромботической терапии для первичной и вторичной профилактики инсульта у пациентов со стабильным течением ССЗ атеросклеротического генеза и синусовым ритмом.

Ключевые слова	Анти тромботическая терапия; некардиоэмболический инсульт; ацетилсалициловая кислота; ривароксабан, профилактика
Для цитирования	Fonyakin A. V., Geraskina L. A. The new Epoch of Antithrombotic Therapy in the Long-Term Prevention of a non-Cardioembolic Stroke. Kardiologiya. 2020;60(12):97–103. [Russian: Фонякин А. В., Гераскина Л. А. Новая эпоха анти тромботической терапии в долгосрочной профилактике некардиоэмболического инсульта. Кардиология. 2020;60(12):97–103].
Автор для переписки	Фонякин Андрей Викторович. E-mail: fonyakin@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина заболеваемости и смертности населения во всем мире. Если в 1900 г. на долю ССЗ приходилось менее 10% смертельных исходов, то в 2000 г., по данным ВОЗ, ССЗ стали основной причиной смертности. В 1996 г. от ССЗ в мире умерли 15 млн человек, по прогнозам экспертов, к 2020 г. это число может достичь 25 млн [1]. В структуре сердечно-сосудистой патологии лидируют ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт. Инсульт не только занимает второе место среди причин смерти от ССЗ, но и считается ведущей причиной инвалидизации у лиц пожилого возраста [2]. Инсульт представляет собой государственную медицинскую и социальную проблему, поэтому так важны реальные усилия по совершенствованию системы оказания медицинской помощи больным с состоявшимся инсультом, а также организации эффективных профилактических мероприятий [3].

Основные принципы анти тромботической терапии в профилактике ишемического инсульта

Современные принципы дифференцированного лечения ишемического инсульта (ИИ) базируются на концепции его гетерогенности, предполагающей многообразие причин и механизмов развития острого очагового ишемического повреждения мозга [4]. Так, при атеротромботическом инсульте инфаркт мозга связан с увеличением в размерах атеросклеротической бляшки (кровоизлияние в ее толщу, нарушение целостности поверхности), на которую наслаиваются тромботические массы, что приводит к полному закрытию или критическому сужению просвета сосуда, а также к артерио-артериальной эмболии [5]. Формирование тромбов в полостях или на клапанах сердца с последующей эмболией фрагментов в артерии головного мозга лежит в основе патогенеза кардиоэмболического инсульта (КЭИ). Изменения мелких мозговых ар-

терий, характерные для артериальной гипертензии (АГ), приводят к развитию лакунарного инсульта, а внезапное снижение артериального давления (АД) на фоне истощения церебрального сосудистого резерва вследствие атеросклероза может редуцировать локальный мозговой кровоток и обусловить развитие гемодинамического инсульта. Иногда самостоятельное значение в развитии ИИ приобретают изменения реологических свойств крови, приводящие к окклюзии микроциркуляторного русла (гемореологическая микроокклюзия) [6]. Необходимо отметить, что основные фоновые процессы в сосудистой сети для реализации гетерогенных ишемических нарушений мозгового кровообращения сопровождаются усилением гемостатической активации с изменением реологических свойств крови вплоть до развития тромбоза.

Условно систему гемостаза можно разделить на два звена: сосудисто-тромбоцитарный (первичный) и коагуляционный (вторичный). Тромбоцитарный гемостаз обеспечивает остановку кровотечения за счет спазма сосуда и образования тромбоцитарного агрегата в зоне повреждения сосуда. Коагуляционный гемостаз представляет собой многоступенчатый каскадный процесс, заканчивающийся образованием фибрина [6]. По современным представлениям, активация тромбоцитов начинается с их адгезии к поврежденному эндотелизированному участку сосуда, затем происходит их агрегация с формированием так называемых первичных тромбоцитарных «пробок». Вследствие активации каскада коагуляции образуется тромбин – ключевой фермент свертывания крови.

Антитромботическая терапия является ключевой составляющей для больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). При этом выбор препарата осуществляют с учетом этиологического разнообразия основных факторов внутрисосудистого или внутрисердечного тромбообразования [7]. КЭИ составляет в среднем около 30% всех случаев ИИ, тогда как на долю прочих подтипов, объединенных понятием «некардиоэмболический инсульт», приходится 70% [4]. Больным с КЭИ, ассоциированным с фибрилляцией предсердий (ФП), ревматическим митральным стенозом, протезированными клапанами сердца, острым ИМ, кардиомиопатией со снижением фракции выброса левого желудочка до 40% и менее в сочетании с признаками его тромбоза, с целью вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован длительный (за исключением ИМ, при котором сроки ограничены 6 мес) прием пероральных антикоагулянтов [8]. Для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза представляются теоретически обоснованными препараты, ингибирующие агрегацию тромбоцитов [9]. Антитромбоцитарные средства широко используются при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы,

включая первичную и вторичную профилактику инсульта [10, 11]. С целью профилактики повторного инсульта у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт на фоне синусового ритма, в настоящее время используется широкий спектр антитромбоцитарных препаратов, в том числе в различных сочетаниях.

Антитромбоцитарная терапия

Наибольшей популярностью, в том числе в силу экономических характеристик, в лечении и профилактике ССЗ пользуется ацетилсалициловая кислота (АСК). Применение АСК по сравнению с плацебо при сосудистой патологии снижает риск развития клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений на 19%, а сердечно-сосудистую смертность – на 9% [12]. Однако возникающая в ряде случаев резистентность к АСК либо ее индивидуальная непереносимость обусловили поиск альтернатив для долгосрочной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [13]. Клопидогрел в сравнении с АСК в популяции пациентов со стабильным течением атеросклероза приводил к дополнительному небольшому снижению относительного риска (ОР) развития всех ССЗ [14]. Известно еще несколько антитромбоцитарных препаратов, прошедших испытания в рамках вторичной профилактики инсульта: трифлузал, цилостазол, сарпогрелат, тикагрелор и ворапаксар [8]. Перечисленные препараты в основном были сопоставимы по показателям эффективности с АСК, и ряд из них не зарегистрирован в РФ.

Комбинированная антитромбоцитарная терапия

Еще одним направлением поиска вариантов антитромбоцитарной терапии явилось комбинированное использование препаратов. В исследовании MATCH оценивали эффективность комбинации АСК с клопидогрелом по сравнению с монотерапией клопидогрелом у пациентов, перенесших в предшествующие 3 мес некардиоэмболический инсульт или ТИА [15]. После 2,5-летнего наблюдения не было отмечено достоверного различия между группами по частоте развития ИМ, ИИ, смерти от сосудистых причин. Кроме того, в группе комбинированной терапии зарегистрировано увеличение числа случаев жизнеугрожающих кровотечений: 2,6% против 1,3% в группе монотерапии ($p < 0,001$). В исследовании CHARISMA, включившем пациентов с высоким риском развития ССЗ, комбинированная терапия клопидогрелом и АСК также не обеспечила преимуществ перед монотерапией АСК, но сопровождалась увеличением риска развития тяжелых геморрагических осложнений [16]. Испытание SPS3 своими результатами в очередной раз подтвердило отсутствие дополнительной пользы и повышение риска кровотечения при долгосрочной комбинированной терапии клопидогрелом и АСК у больных с недавним (в преде-

лах первых 3 нед) лакунарным инфарктом [17]. И только одна комбинация двух тромбоцитарных антиагрегантов – дигпиридамола МВ (400 мг/сут) в сочетании с АСК (50 мг/сут) – в долгосрочной терапии в рамках вторичной профилактики инсульта была эффективней монотерапии АСК (50 мг/сут) [13, 18]. Частота развития геморрагических осложнений в группах при этом была сходной.

Продолжающийся поиск области клинической эффективности двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии в профилактике повторного некардиоэмболического инсульта нашел воплощение в недавних исследованиях. По данным одного из наиболее крупных мета-анализов показано, что краткосрочная (до 90 дней) комбинированная терапия клопидогрелом и АСК, инициированная в первые 24 ч после развития неврологических симптомов, достоверно уменьшает риск повторного развития ИИ на 41% и тяжелых сосудистых осложнений на 30% без увеличения риска внутримозговых кровоизлияний [19]. В то же время пролонгация двухкомпонентной терапии снижает ОР развития повторного ИИ всего на 12% и тяжелых сосудистых осложнений – на 10% на фоне сходного увеличения риска больших и внутричерепных кровотечений, что исключает долгосрочную комбинированную антитромбоцитарную терапию.

Пероральная антикоагулянтная терапия при стабильном атеротромбозе и синусовом ритме

Несмотря на использование клинически испытанных и эффективных подходов к вторичной профилактике, у 5–10% пациентов с ССЗ каждый год развиваются повторные осложнения, что инициирует дальнейший поиск оптимальных режимов антитромботической терапии [20]. В качестве возможной альтернативы АСК для долгосрочной профилактики сердечно-сосудистых осложнений при стабильном течении атеросклероза и синусовом ритме изучались антагонисты витамина К (АВК). Показано, что долгосрочная терапия АВК как в сочетании с АСК, так и без нее превосходила монотерапию АСК в профилактике ССЗ после ИМ, однако сопровождалась более высокой частотой кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния [21].

Кроме того, был выполнен ряд исследований по оценке эффективности и безопасности варфарина по сравнению с АСК (SPIRIT, WARSS, ESPRIT) у пациентов с гетерогенными причинами инсульта, такими как атеросклероз артерий (атеротромботический подтип), патология мелких артерий (лакунарный подтип), криптогенный инсульт [22]. Ни в одном из исследований не было продемонстрировано преимуществ АВК с разной интенсивностью антикоагуляции (низкой, умеренной, высокой) под контролем международного нормализованного от-

ношения над терапией АСК для предотвращения повторного инсульта. В то же время в группе пациентов, получавших АВК с умеренной и высокой антикоагуляцией, отмечено увеличение риска развития тяжелых геморрагических осложнений, что не позволило рекомендовать АВК при некардиоэмболическом инсульте для долгосрочного приема [8].

Таким образом, до недавнего времени основой долгосрочной профилактики инсульта у пациентов с некардиоэмболическим ИИ либо ТИА на фоне синусового ритма считалась АСК, в качестве ее альтернативы – клопидогрел. Сочетанное применение клопидогрела с АСК предпочтительно в первые 24 ч и продолжительностью не более 90 дней у больных с малым ИИ либо ТИА, но в стабильных ситуациях, не рекомендуется из-за отсутствия существенной дополнительной клинической эффективности и повышения риска развития геморрагических осложнений [8].

Комбинированная антитромботическая терапия

В настоящее время возможности антитромботической терапии значительно расширились благодаря успешному внедрению в клиническую практику прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), первоначально предназначенных для профилактики венозных тромбозов после ортопедических операций и инсульта/системных тромбозов при неклапанной ФП [8]. По мере накопления опыта, публикаций результатов постмаркетинговых исследований и данных разнообразных регистров продемонстрированы преимущества ППОАК перед варфарином в профилактике ССЗ при ФП в сочетании со стабильной ИБС [23]. Теоретически применение ППОАК для вторичной профилактики ИБС основано на том, что тромбин активно участвует в развитии атеротромботических осложнений, вызывая активацию фибрина и содействуя повышению агрегации тромбоцитов. АВК и ингибиторы Ха фактора ограничивают выработку тромбина, а ингибитор тромбина напрямую снижает его ферментную активность [24, 25]. По данным крупного мета-анализа 28 рандомизированных клинических исследований, выполненных у 138 948 пациентов, принимающих ППОАК по разным показаниям, самые высокие показатели по снижению риска развития ИМ продемонстрировал ривароксабан [26].

Потенциальная польза от применения ривароксабана у пациентов с ССЗ и синусовым ритмом была изучена в исследовании ATLAS ACS2-TIMI 51 [27]. Было протестировано добавление ривароксабана к фоновой антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Терапия ривароксабаном в дозах 2,5 и 5 мг 2 раза в сутки позволила снизить риск развития клинически значимых сердечно-сосудистых

осложнений по сравнению с плацебо, а при приеме дозы 2,5 мг 2 раза в сутки снижалась смертность [27]. Полученные обнадеживающие результаты показателей эффективности комбинированной антитромботической терапии малыми дозами ППОАК (ривароксабан 2,5 мг) и АСК у больных с ОКС положены в основу исследования COMPASS [28].

Дизайн исследования COMPASS

Дизайном исследования COMPASS было предусмотрено изучение гипотезы о более высокой эффективности ривароксабана в комбинации с АСК или в виде монотерапии по сравнению с монотерапией АСК в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильным течением ССЗ атеросклеротического генеза при сохранении приемлемого профиля безопасности [29]. Исследование, проведенное в 602 центрах 33 стран, было двойным слепым, рандомизированным и включало пациентов со стабильным течением ССЗ атеросклеротического генеза [30]. Включали пациентов с ИБС, атеросклерозом периферических артерий (сонные и нижних конечностей) или обоими этими состояниями одновременно и стабильным синусовым ритмом. Наличие любой формы ФП служило критерием исключения из исследования. Больные случайным образом распределялись в соотношении 1:1:1 для проведения терапии ривароксабаном (по 2,5 мг 2 раза в сутки) в комбинации с АСК (100 мг/сут), либо ривароксабаном по 5 мг 2 раза в сутки, либо АСК по 100 мг/сут с плацебо, соответствующим ривароксабану. В исследовании использовалась кишечнорастворимая форма АСК.

С марта 2013 г. по май 2016 г. 27 395 пациентов были рандомизированы для проведения терапии ривароксабаном в комбинации с АСК (n=9 152), либо ривароксабаном (n=9 117), либо АСК (n=9 126). Средний возраст участников составил 68,2 года. Гиполипидемические препараты применялись у 89,8% пациентов. В среднем артериальное давление (АД) составляло 136/78 мм рт. ст. В общей сложности у 90,6% участников исследования имелась ИБС, а у 27,3% – заболевание периферических артерий. Инсульт в анамнезе был у 3,8% включенных в исследование лиц. Эти и прочие характеристики больных, включая лекарственную терапию, не имели существенных различий между группами. Средняя продолжительность наблюдения составила 23 мес [28].

Оценка эффективности и безопасности антитромботической терапии в исследовании COMPASS

Первичная конечная точка эффективности для рандомизированного сравнения различных режимов терапии была комбинированной и включала сердечно-сосудистую

смерть, инсульт и ИМ. Первичной конечной точкой безопасности служили большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH (Международного общества тромбоза и гемостаза), включавшие смертельные кровотечения, кровотечения в жизненно важные органы, сопровождающиеся клиническими проявлениями, а также кровотечения в области хирургического вмешательства, по поводу которых требовалась повторная операция, и кровотечения, приводившие к госпитализации [31].

Были предусмотрены также три дополнительные точки эффективности: комбинированная конечная точка, включавшая ИИ, ИМ, острую ишемию конечности или смерть в связи с ИБС; комбинированная конечная точка, включавшая ИИ, ИМ, острую ишемию конечности или сердечно-сосудистую смерть; а также смерть по любой причине. «Чистая клиническая выгода» определялась суммой случаев сердечно-сосудистой смерти, инсульта, ИМ, смертельных кровотечений или кровотечений в жизненно важные органы [32].

События первичной конечной точки эффективности определены у 4,1% пациентов в группе ривароксабана в комбинации с АСК, у 4,9% пациентов в группе монотерапии ривароксабаном и у 5,5% больных в группе монотерапии АСК. При сравнении ривароксабана в комбинации с АСК и монотерапии АСК различие достигло уровня статистической значимости ($p < 0,001$). При сравнении монотерапии ривароксабаном и АСК существенных различий не получено. События в рамках всех трех конечных точек, включая смерть по любой причине, встречались у меньшего числа пациентов в группе ривароксабана в комбинации с АСК, чем в группе монотерапии АСК ($p = 0,001$) [33].

Большие кровотечения чаще встречались в группе ривароксабана в комбинации с АСК (3,1%) по сравнению с группой монотерапии АСК (1,9%; $p < 0,001$), главным образом в связи с различием по частоте тех кровотечений, которые приводили к обращению за медицинской помощью в стационар или к госпитализации. Разница по большим кровотечениям в основном была обусловлена желудочно-кишечными кровоизлияниями, в то время как между группами отсутствовали статистически значимые различия по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний или кровотечений в жизненно важные органы, сопровождающиеся клиническими проявлениями. В группе монотерапии ривароксабаном по сравнению с группой монотерапии АСК большие кровотечения встречались чаще: 2,8% против 1,9% соответственно ($p < 0,001$). Разница была обусловлена кровотечениями в жизненно важные органы, сопровождающимися клиническими проявлениями и госпитализацией [28].

Общий риск, основанный на определении «чистой клинической выгоды», в группе ривароксабана в комби-

нации с АСК был ниже, чем в группе монотерапии АСК: 431 (4,7%) пациент против 534 (5,9%) больных соответственно ($p < 0,001$). Риск событий, определяющих «чистую клиническую выгоду», не различался в группах монотерапии ривароксабаном и АСК [32]. Результаты сравнения эффектов терапии ривароксабаном в комбинации с АСК и монотерапии АСК в отношении событий первичной конечной точки оставались неизменными в различных подгруппах, выделенных на основании возраста, пола, географического региона, расовой или этнической принадлежности, массы тела, функции почек, табакокурения, наличия АГ, сахарного диабета, дислипидемии [33, 34].

Профилактика инсульта при различных режимах антитромботической терапии в исследовании COMPASS

Одним из основных результатов исследования стали данные, открывающие новые перспективы профилактики как первого, так и повторного ИИ. Частота развития ИИ в группе комбинированной терапии была в 2 раза ниже, чем в группе монотерапии АСК: 0,7% в год против 1,4% в год соответственно ($p < 0,0001$) в отсутствие различий по частоте развития ИИ в группе монотерапии ривароксабаном и АСК. Частота развития фатального и инвалидизирующего инсульта (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 3–6 баллов) в группе комбинированного лечения была также ниже, чем группе терапии АСК: 0,3% против 0,6% соответственно ($p < 0,001$). Частота развития геморрагического инсульта была небольшой: в группе комбинированной терапии составила 0,08%, монотерапии ривароксабаном – 0,1%, монотерапии АСК – 0,06%. Существенных различий между группами комбинированного лечения и монотерапии АСК не отмечено ($p = 0,54$). Независимыми предикторами инсульта явились АГ, уровень систолического АД при включении в исследование, возраст, сахарный диабет и азиатская раса, а также инсульт в анамнезе [35].

Общее число пациентов с инсультом в анамнезе было относительно небольшим – 1032 человека, с равными долями в трех группах. У 47 (4,6%) больных в ходе наблюдения зафиксирован повторный инсульт, тогда как первый инсульт имелся у 295 (1,1%) пациентов. Частота развития повторного ИИ в год при комбинированной терапии составила 1,1%, при монотерапии ривароксабаном – 2,6% и при монотерапии АСК – 3,4% с достоверной разницей между группой комбинированной терапии и монотерапии АСК ($p < 0,01$) [35]. ОР развития повторных инсультов был ниже на 67% в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АСК. При этом число больных, которых необходимо было пролечить с помощью комбинации ривароксабана и АСК, чтобы предотвратить 1 повторный инсульт за год, составило всего 43.

В среднем у пациентов с предшествующим инсультом также отмечена более высокая частота развития геморрагического инсульта по сравнению с таковой у пациентов без инсульта в анамнезе: 0,3% против 0,09% соответственно ($p = 0,02$). Общее число геморрагических инсультов в группе пациентов с предшествующим инсультом было небольшим. Важно отметить, что геморрагическая трансформация инфаркта мозга в случае перенесенного в ходе наблюдения ИИ в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АСК была ниже на 65% (0,03 и 0,08 случая в год соответственно; $p = 0,04$) [35]. Частота больших кровотечений незначительно увеличивалась у пациентов с предшествующим инсультом по сравнению с пациентами, не имевшими инсульт в анамнезе: 1,5 и 1,4% соответственно ($p = 0,19$).

Важность вторичной профилактики инсульта обусловлена высоким риском развития повторного инсульта, значительно превышающим риск первого инсульта. У наблюдаемых в исследовании пациентов с инсультом в анамнезе выявлено пятикратное превышение усредненной частоты развития инсульта в год на фоне традиционной терапии АСК по сравнению с таковой у пациентов без инсульта в анамнезе (3,4% против 0,7% соответственно), и это при хорошем контроле уровня АД и использовании статинов. Поэтому добавочную абсолютную пользу от присоединения ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в день к терапии АСК, выразившуюся в 2,5% снижении частоты развития повторного инсульта и 3,3% снижении показателей вторичной конечной точки (кардиоваскулярной смерти, инсульта и ИМ), сложно было переоценить. Так, соотношение частоты повторного и первого инсульта в год в группе комбинированной терапии составило всего 0,7% против 0,4% соответственно, что при сравнении с аналогичными показателями на фоне монотерапии АСК не только характеризуется статистически значимыми различиями, но и открывает новые возможности долгосрочной вторичной профилактики некардиоэмболического инсульта [35].

Продемонстрированный эффект комбинированной терапии согласуется с гипотезой, что антикоагулянты, ингибирующие Ха фактор в дополнение к блокаде циклооксигеназы (ЦОГ), снижают риск развития артериальных мозговых эмболий лучше, чем изолированное ингибирование ЦОГ. Фактор Ха взаимодействует с протеазактивируемыми рецепторами сосудистой стенки, что потенциально может увеличивать дисфункцию эндотелия и воспалительные процессы [36]. Ингибирование Ха фактора ривароксабаном может уменьшить риск развития инсульта у лиц с атеросклерозом благодаря воздействию на множественные механизмы атеротромбоза. Одновременная блокада тромбоцитарного звена ге-

мостаза дополнительно предотвращает формирование тромба в области повреждения эндотелия. При этом ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день не приводил к существенному увеличению риска внутримозговых кровоизлияний даже в присутствии АСК [35]. Результаты исследования COMPASS поддерживают гипотезу о синергическом эффекте антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии в предупреждении атеротромботических осложнений и возвращают нас к историческим испытаниям АСК и гепарина у больных с ОКС, в которых комбинированная терапия имела преимущество перед монотерапией каким-либо из этих средств [37].

Заключение

Таким образом, комбинация низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) с ацетилсалициловой кислотой (100 мг) открывает новую эпоху антитромботи-

ческой терапии для первичной и вторичной профилактики инсульта у пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и синусовым ритмом. Результаты исследования оказались сопоставимыми у пациентов с разным уровнем артериального давления и исходными уровнями холестерина в крови. Это позволяет подтвердить вывод о том, что комбинированная терапия ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой может принести дополнительную пользу по отношению к другим видам вторичной профилактики с доказанной эффективностью.

Статья подготовлена при поддержке компании «БАЙЕР». PP-XAR-RU-0297-1

Статья поступила 03.08.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kukharchuk V.V., Susekov A.V., Zubareva M.Yu., Gornikova N.B., Aronov D.M., Akhmedzhanov N.M. et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (IV revision). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8(6 S3):3–58. [Russian: Кухарчук В.В., Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Горникова Н.Б., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6 S3):3–58]
2. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., Kamkin E.G., Boyko E.L., Dashyan V.G. et al. Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. Annals of clinical and experimental neurology. 2018;12(3):5–12. [Russian: Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Дашьян В.Г. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018;12(3):5–12]. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1
3. Alferova V.V., Belkin A.A., Voznyuk I.A., Gerasimenko M.Yu., Geraskina L.A., Gordeev M.N. et al. Clinical guidelines for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks. – М.: MEDpress-inform;2017. – 208 p. [Russian: Алферова В.В., Белкин А.А., Вознюк И.А., Герасименко М.Ю., Гераскина Л.А., Гордеев М.Н. и др. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 208с]. ISBN 978-5-00030-450-1
4. Suslina Z.A., Pyradov M.A. Stroke: diagnosis, treatment, prevention. – М.: MEDpress-inform;2009. – 288 p. [Russian: Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288с]. ISBN 5-98322-566-9
5. Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Shabalina A.A., Lagoda O.V., Gnedovskaya E.V. Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk. Annals of clinical and experimental neurology. 2015;9(3):20–5. [Russian: Танашьян М.М., Раскуражев А.А., Шабалина А.А., Лагода О.В., Гнедовская Е.В. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015;9(3):20–5]
6. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. Antithrombotic therapy of ischemic disorders of cerebral circulation. – М.: Medical Information Agency;2009. – 244 p. [Russian: Суслина З.А., Танашьян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. – М.: Медицинское информационное агентство; 2009. – 244с]. ISBN 978-5-89481-710-1
7. Fonyakin A.V., Geraskina L.A. Prevention of ischemic stroke. Recommendations for antithrombotic therapy. Ed. Suslina Z.A. – М.: IMA-PRESS;2014. – 72 p. [Russian: Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии. (под ред. Суслиной З.А.) – М.: ИМА-ПРЕСС, 2014. – 72с]. ISBN 978-5-904356-22-4
8. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45(7):2160–236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
9. Tanashyan M.M. Hemostasis, hemorheology and atrombogenic activity of the vascular wall in angioneurology. Annals of clinical and experimental neurology. 2007;1(2):29–33. [Russian: Танашьян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007;1(2):29–33]
10. Piradov M.A. Antiplatelet therapy in the prevention of secondary ischemic strokes. Russian Medical Journal. 2003;11(12):696–8. [Russian: Пирадов М.А. Антиагрегантная терапия в профилактике повторных ишемических инсультов. Русский Медицинский Журнал. 2003;11(12):696–8]
11. Parfenov V.A., Verbitskaya S.V. Antiplatelet therapy in the secondary prevention of ischemic stroke. Medical Council. 2015;5:6–13. [Russian: Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Антитромбоцитарная терапия во вторичной профилактике ишемического инсульта. Медицинский совет. 2015;5:6–13]
12. Antithrombotic Trialists' Collaboration. 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
13. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. Journal of the Neurological Sciences. 1996;143(1–2):1–13. DOI: 10.1016/S0022-510X(96)00308-5

14. 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
15. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2004;364(9431):331–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4
16. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(16):1706–17. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
17. The SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS et al. Effects of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Recent Lacunar Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(9):817–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1204133
18. ESPRIT Study Group, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006;367(9523):1665–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68734-5
19. Ge F, Lin H, Liu Y, Li M, Guo R, Ruan Z et al. Dual antiplatelet therapy after stroke or transient ischaemic attack - how long to treat? The duration of aspirin plus clopidogrel in stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*. 2016;23(6):1051–7. DOI: 10.1111/ene.12982
20. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM et al. Comparative Determinants of 4-Year Cardiovascular Event Rates in Stable Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350–7. DOI: 10.1001/jama.2010.1322
21. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4 Suppl S):62S–69S. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02776-6
22. De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;9:CD001342. DOI: 10.1002/14651858.CD001342.pub3
23. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
24. Rychkov A.Yu., Khorkova N.Yu. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation and Chronic Ischemic Heart Disease. *Kardiologiia*. 2019;59(5):80–6. [Russian: Рычков А.Ю., Хорькова Н.Ю. Анти-тромботическая терапия при фибрилляции предсердий и хронической ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2019;59(5):80–6]. DOI: 10.18087/cardio.2019.5.n493
25. Turgeon RD, Ackman ML, Babadagli HE, Basaraba JE, Chen JW, Omar M et al. The Role of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2019;24(2):103–12. DOI: 10.1177/1074248418795889
26. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
27. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
28. 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
29. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):219–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1
30. Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Brunns NC, Lanius V, Yuan F et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(8):1027–35. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.06.001
31. 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
32. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(20):2306–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.008
33. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, Bosch J, Neumann C, Widimsky P et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(25):3271–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.079
34. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, Bosch J, Maggioni AP, Cheng RK et al. Rivaroxaban With or Without Aspirin in Patients With Heart Failure and Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;140(7):529–37. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039609
35. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Ng KKH et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139(9):1134–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864
36. Spronk HMH, de Jong AM, Crijns HJ, Schotten U, Van Gelder IC, ten Cate H. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovascular Research*. 2014;101(3):344–51. DOI: 10.1093/cvr/cvt343
37. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, Turpie AG, Menown IB, Yusuf S. Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin as Adjuncts to Thrombolysis in Aspirin-Treated Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of the Randomized Trials. *Circulation*. 2005;112(25):3855–67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.573550