

Kanorskii S. G.

Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

## COMBINED ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH A STABLE ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASES: WHAT DIRECTION DID COMPASS SHOW?

In patients with stable ischemic heart disease (IHD) and/or peripheral artery disease (PAD), current secondary prevention, including the antiplatelet monotherapy, is associated with a significant residual risk of recurrent cardiovascular complications (CVC). Practical application of results from many modern studies evaluating the effect of secondary prevention of atherothrombosis is complicated. An additional influence on coagulation may play a key role in prevention of atherothrombosis. In the COMPASS study, adding rivaroxaban 2.5 mg, b.i.d., to the acetylsalicylic acid (ASA) monotherapy significantly reduced the risk of death from cardiovascular complications, myocardial infarction or stroke, or all-cause death compared to the ASA monotherapy, in patients with IHD or PAD. The combination antithrombotic therapy was associated with an increased risk of major, but not fatal, or intracranial bleeding. In addition, PAD patients had a reduced risk of severe ischemic lower limb complications, including amputations. According to the subgroup analysis in the COMPASS study, supplementing ASA with rivaroxaban 2.5 mg, b.i.d., may appear most beneficial for patients with stable atherosclerotic disease and with a high risk of severe CVC without causing an increased risk of bleeding.

*Keywords* Stable ischemic heart disease, peripheral artery disease, rivaroxaban, acetylsalicylic acid

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

*Corresponding author* Kanorskii Sergey. E-mail: kanorskysg@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом, представляют собой ведущую причину тяжелых ишемических сосудистых осложнений (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт, гангрена нижней конечности), инвалидности и смертности. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и заболевание периферических артерий (ЗПА) являются надежными предикторами риска развития ишемического осложнения [1–3].

При 4-летнем наблюдении в регистре REACH (n=45227), несмотря на использование эффективных средств вторичной профилактики, повторные ишемические осложнения возникали ежегодно у 5–10% пациентов, перенесших сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [3]. В частности, у таких больных риск развития ИМ повышался на 20–60%, инсульта – примерно на 40%, а риск смерти – в 2–6 раз [3, 4].

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

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

Ряд факторов риска развития атеросклероза являются модифицируемыми (дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, ожирение, сахарный диабет – СД), и агрессивная их коррекция способна влиять на отдаленную выживаемость эффективнее интервенционных вмешательств [5]. К сожалению, в клинической практике не наблюдается существенного прогресса в борьбе с факторами риска развития атеросклероза даже у пациентов с установленным ССЗ [6]. Снижению «остаточного риска», сохраняющегося у больных, которые получают в полном объеме терапию, включающую средства вторичной профилактики атеротромбоза с доказанной результативностью (статины, бета-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, антитромбоцитарные препараты), в последние годы посвящались крупные многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования. Можно отметить 3 основных направления таких проектов: 1. Агрессивная липидснижающая терапия; 2. Противовоспалительное лечение; 3. Более интенсивная антитромботическая терапия.

### Агрессивная липидснижающая терапия

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

Предполагалось, что более мощное липидснижающее действие человеческих моноклональных антител ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (PCSK9) позволит в полной мере оценить прогностические преимущества стратегии «чем ниже, тем лучше» в отношении уровня ЛНП при вторичной профилактике ССЗ, обусловленных атеросклерозом. В рандомизированном исследовании FOURIER (n=27 564) эволокумаб, применявшийся в дополнение к статинам и эзетимибу, снижал уровень ЛНП в среднем еще на 59% в течение 2,2 года, что сопровождалось уменьшением частоты развития событий комбинированной первичной конечной точки (смерть от ССО, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация) по сравнению с плацебо (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,73 до 0,88; p<0,00001). Не наблюдалось снижения сердечно-сосудистой и общей смертности в группе эволокумаба [10]. В рандомизированном исследовании ODYSSEY OUTCOMES (n=18 924) дополнительно к высокоинтенсивной терапии статинами применяли другой ингибитор PCSK9 – алирокумаб, снижавший уровень ЛНП в среднем еще более чем наполовину в течение 2,8 года. При этом достигалось уменьшение суммарной частоты развития событий первичной конечной точки – смерть от ИБС, нефатальный ИМ, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,78 до 0,93; p<0,001) по сравнению с плацебо. В группе алирокумаба отмечалось снижение общей смертности (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,73 до 0,98), но только благодаря улучшению показателя в подгруппе пациентов с уровнем ЛНП более 2,6 ммоль/л при интенсивном фоновом лечении статинами [11]. Применению ингибиторов PCSK9

в клинической практике препятствует стоимость терапии, современные цены препаратов этого класса делают их нерентабельными [12]. Поэтому при уровне ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л на фоне максимально переносимой терапии статинами у больных с очень высоким риском развития ССО, обусловленных атеросклерозом, рекомендуется в первую очередь добавить к лечению менее эффективный, но более доступный эзетимиб [7].

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

### Противовоспалительное лечение

Снижение общей смертности примерно на 1/5 при интенсивном лечении статинами может быть связано с их плеiotропным противовоспалительным действием и стабилизацией атеросклеротических бляшек [15]. С целью подтверждения концепции полезности снижения «остаточного воспалительного риска» для улучшения исходов при ССЗ [16] в рандомизированное исследование CANTOS включили 10 061 пациента, перенесшего ИМ, с уровнем С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, 2 мг/л и более на фоне оптимального медикаментозного лечения. Дополнительное применение канакиумаба – антител к интерлейкину-1-бета, длительно нейтрализующих биоактивность этого цитокина, снижающих уровень интерлейкина-6 и С-реактивного белка, при средней продолжительности наблюдения 3,7 года уменьшало риск развития событий комбинированной первичной конеч-

ной точки – нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или смерть от ССО (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,74 до 0,98;  $p=0,021$ ) по сравнению с плацебо. Снижения общей смертности и смертности от ССЗ канакинумаб не продемонстрировал, но повышал частоту развития смертельных инфекций (0,31 против 0,18 случая в группе плацебо на 100 человеко-лет;  $p=0,02$ ) [17].

В рандомизированном исследовании CIRT с участием 4786 пациентов с перенесенным ИМ или многососудистой ИБС для ингибирования воспаления применяли менее дорогостоящую терапию низкой дозой метотрексата (15–20 мг в неделю). При медиане периода наблюдения 2,3 года риск развития событий комбинированной первичной конечной точки – нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, смерть от ССО, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии со срочной реваскуляризацией – не уменьшался в группе метотрексата (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,79 до 1,16) по сравнению с плацебо. Метотрексат не снижал уровни интерлейкина-1-бета, интерлейкина-6 или С-реактивного белка, повышал уровни печеночных ферментов и частоту развития рака кожи по сравнению с плацебо [18].

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

### Интенсивная антитромботическая терапия

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

Попытки повысить эффективность антитромботической терапии при сохранении ее безопасности включали использование иной, предположительно более мощной, антитромбоцитарной или антикоагулянтной монотера-

пии. В рандомизированном исследовании CAPRIE клопидогрел сравнивали с АСК у 19185 пациентов со стабильным симптоматическим атеросклеротическим ССЗ. Клопидогрел снижал суммарный риск развития осложнений (смерть от ССЗ, ИМ, инсульт) на 8,7% ( $p=0,043$ ), но не уменьшал смертность и частоту развития инсульта при сравнении с АСК [25]. Рандомизированное исследование варфарина и антитромбоцитарной терапии – АТТ (АСК, тиклопидин или клопидогрел) WAVE у 2161 пациента со стабильным течением ЗПА не выявило различий по суммарной частоте развития ИМ, инсульта или смерти от ССЗ, а также ишемических осложнений в области артерий нижних конечностей, но показало увеличение частоты опасных для жизни и внутричерепных кровотечений в группе антикоагулянта [26]. В исследовании SOCRATES 13199 пациентов рандомизировали в группы тикагрелора или АСК в течение 24 ч после нетяжелого ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки. Существенных различий по безопасности и эффективности лечения в течение 90 дней не наблюдалось [27]. Сравнение тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза в день и АСК в дозе 100 мг 1 раз в день у 1859 больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, в рандомизированном исследовании TicSAB не выявило различий суммарной частоты развития ишемических осложнений (смерть от ССЗ, ИМ, повторная реваскуляризация и инсульт), риска больших кровотечений и смертности от всех причин при двух способах терапии [28]. Сопоставление тикагрелора и клопидогрела в рандомизированном исследовании EUCLID у 13885 пациентов с симптомами ЗПА показало сходную частоту развития тяжелых ишемических сосудистых осложнений, включая острую ишемию нижних конечностей, и кровотечений при двух вариантах лечения [29].

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

тым заболеванием не получила широкого распространения в клинической практике.

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

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

Несмотря на эффективное снижение риска развития ишемических осложнений атеросклероза с помощью ДАТ АСК и ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов у пациентов из группы высокого риска, такое лечение ассоциируется со значительно повышенным риском

кровотечений. Осознание неблагоприятных прогностических последствий кровотечений несколько сдерживало энтузиазм в отношении использования более интенсивных схем или длительного применения ДАТ, но исследования новых вариантов антитромботического лечения продолжались [34].

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

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

действие с помощью различных механизмов – улучшения функции эндотелия и его фибринолитической активности, противовоспалительного действия, блокирования генерации тромбина [40].

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

В работу включали больных, соответствовавших критериям диагностики стабильно протекающих ИБС, ЗПА или их сочетания, предоставивших письменное информированное согласие. К критериям диагностики ИБС относились ИМ, перенесенный в течение последних 20 лет, или многососудистое поражение коронарных артерий с симптомами или анамнезом стенокардии, или многососудистое чрескожное коронарное вмешательство/коронарное шунтирование. Пациенты с ИБС моложе 65 лет должны были иметь документированное подтверждение атеросклероза минимум 2 сосудистых бассейнов или минимум 2 дополнительных фактора риска (курение в настоящее время, СД, расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сердечная недостаточность или ишемический инсульт, кроме лакунарного, давностью 1 мес и более). Обязательным условием участия пациентов с ЗПА в этом исследовании являлось наличие хотя бы одного из следующих критериев: аортобедренное шунтирование, хирургическое шунтирование артерий конечностей, чрескожная транслюминальная ангиопластика с целью реваскуляризации подвздошных артерий или артерий ниже уровня паховой связки, либо ампутация конечности или стопы в связи с заболеваниями артерий, либо перемежающаяся хромота при наличии, по крайней мере, одного из следующих признаков: лодыжечно-плечевой индекс ниже 0,90 со стенозом периферической артерии ( $\geq 50\%$ ), подтвержденным ангиографически или при дуплексном ультразвуковом сканировании; либо реваскуляризация сонных артерий или бессимптомный стеноз сонных артерий, по крайней мере, на 50%, диагностированный при дуплексном ультразвуковом сканировании или ангиографии. Основные критерии исключения: высокий риск кровотечения; инсульт давностью менее 1 мес, геморрагический или лакунарный инсульт в анамнезе; сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 30% или симптомами хронической сердечной недостаточности III–IV функционального

класса по классификации NYHA; расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; использование ДАТ, антикоагулянтной или другой антитромботической терапии; не ССЗ, связанные с плохим прогнозом, по мнению исследователя [41, 42].

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

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

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

В исследовании COMPASS участвовали 27 395 пациентов с ИБС и/или ЗПА, набранные в 602 центрах 33 стран для приема комбинации ривароксабана и АСК (n=9 152), монотерапии ривароксабаном (n=9 117) или АСК (n=9 126). Существенные различия по основным характеристикам между этими тремя группами отсутствовали. Средний возраст пациентов составлял 68,2 года, доля женщин – 22%. Исследование было прекращено досрочно, в феврале 2017 г., после средней продолжительности наблюдения 23 мес, согласно рекомендациям Комитета по мониторингу данных в связи с достижением запланированных критериев эффективности. В частности, первичная конечная точка – смерть от ССЗ, ИМ или инсульт – регистрировалась у меньшего числа пациентов в группе ривароксабан + АСК по сравнению с группой АСК – 4,1%

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

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

Инсульт значительно реже развивался в группе комбинированной терапии ривароксабан + АСК, чем в группе АСК (0,9% в год против 1,6% в год соответственно; ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,44 до 0,76;  $p < 0,0001$ ) [44], а ишемический или неопределенный инсульт – практически вдвое реже (0,7% против 1,4% в год соответственно; ОР 0,51 при 95% ДИ от 0,38 до 0,68;  $p < 0,0001$ ). Не отмечалось существенных различий по ежегодной частоте возникновения инсульта в группе монотерапии ривароксабаном по сравнению с группой АСК (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,65 до 1,05;  $p = 0,12$ ), но частота смертельного и инвалидизирующего инсульта оказалась значительно меньшей (ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,37 до 0,89;  $p = 0,01$ ). Наблюдалась тенденция к снижению частоты развития ИМ при сравнении группы комбинированной терапии с группой АСК (1,9 и 2,2% в год соответственно; ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,70 до 1,05;  $p = 0,14$ ). Суммарный риск развития событий, отражавших чистую клиническую выгоду (смерть от ССЗ, инсульт, ИМ, фатальное кровотечение или кровоизлияние в критический орган с клиническими симптомами), оказался ниже в группе лечения ривароксабаном и АСК по сравнению с монотерапией АСК (4,7 и 5,9% соответственно; ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,91;  $p < 0,001$ ). Чистая клиническая выгода существенно не различалась в группах монотерапии ривароксабаном или АСК (5,5 и 5,9% соответственно; ОР 0,94 при 95% ДИ от 0,84 до 1,07;  $p = 0,36$ ) [41].

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

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

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

Анализ в подгруппах исследования COMPASS у больных с ЗПА ( $n = 7\,470$ , в том числе 1919 с ранее проводившейся реваскуляризацией сонных артерий либо со стенозом сонных артерий на  $\geq 50\%$ ) показал снижение суммарной частоты развития событий первичной конечной точки (смерть от ССЗ, ИМ, инсульт) в группе получавших ривароксабан и АСК по сравнению с группой монотерапии АСК (5% против 7% соответственно; ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,57 до 0,90;  $p = 0,0047$ ), значимых осложнений в области конечностей, включая большие ампутации по сосудистым причинам (1 и 2% случаев соответственно; ОР 0,54 при 95% ДИ от 0,35 до 0,82;  $p = 0,0037$ ) а также только больших ампутаций (ОР 0,30 при 95% ДИ от 0,11 до 0,80;  $p = 0,011$ ) [41, 48]. Ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в день по сравнению с только АСК не снижал общую частоту развития осложнений первичной конечной точки (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,69 до 1,08;  $p = 0,19$ ), но уменьшал риск развития клинически значимых осложнений в области конечностей, включая большие ампутации (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,45 до 1,00;  $p = 0,05$ ). Боль-

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

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

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

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

В исследовании COMPASS участвовали 6083 пациента с ИБС и СД (37% от общего числа больных), у которых в группе приема ривароксабана и АСК по сравнению с группой АСК отмечалось снижение общей частоты развития осложнений первичной конечной точки – смерть от ССО, ИМ, инсульт (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,58 до 0,88), а также суммы наиболее тяжелых кровотечений (со смертельным исходом, внутричерепных, в критический орган) и основных ишемических ССО (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,62 до 0,92), что демонстрировало значительную чистую клиническую выгоду [45].

По данным регистра REACH, более чем у 1/3 пациентов с риском развития атеротромботических осложнений имела хроническая болезнь почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин) [55]. Сочетание ИБС, СД и хронической болезни почек резко повышает риск кардиальной смерти [56]. У 23% больных с ИБС или ЗПА в проекте COMPASS отмечалось снижение функции почек, и применение у них комбинированной антитромботической терапии ривароксабан + АСК снижало риск развития событий первичной конечной точки – смерть

от ССО, ИМ или инсульт по сравнению с монотерапией АСК (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,60 до 0,94) [57], что соответствовало результатам исследования в целом.

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

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

Преимущество добавления ривароксабана к АСК по сравнению с монотерапией АСК отмечалось у больных ИБС без ИМ в анамнезе и прослеживалось в разные периоды после перенесенного ИМ. Так, снижение общей частоты развития ишемических осложнений (смерть от ССО, ИМ, инсульт) наблюдалось у пациентов с ИБС без ИМ (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,58 до 0,98), а также у пациентов, перенесших ИМ в срок менее 2 лет до включения в исследование (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,48 до 1,01), 2–5 лет перед включением (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,59 до 1,10) и более 5 лет (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,57 до 0,91) соответственно ( $p$  для взаимодействия 0,93). Кроме того, значительное снижение частоты развития тяжелых ишемических осложнений в группе лечения ривароксабаном и АСК наблюдалось у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,61 до 0,88) и у не подвергавшихся этой процедуре (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,61 до 0,94) соответственно ( $p$  для взаимодействия 0,85). Чистая клиническая выгода (сумма тяжелых осложнений – смерть от ССО, ИМ, инсульт, кровотечение со смертельным исходом, смертельное кровотечение или кровотечения в критические органы, сопровождающиеся симптомами) от проведения комбинированной антитромботической терапии ривароксабаном и АСК по сравнению с применением только АСК отмечалась во всех таких подгруппах больных ИБС. В частности, частота развития этих событий уменьшалась у пациентов с ИБС без ИМ в анамнезе (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,64 до 1,05), а также у па-

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

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

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

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

Регулярное использование ингибиторов протонного насоса у пациентов, получающих низкие дозы ривароксабана и/или АСК при стабильно протекающем ССЗ атеросклеротического генеза, не уменьшает частоту развития желудочно-кишечных осложнений, но снижает риск гастродуоденальных кровотечений.

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

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

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

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



## Влияние результатов исследования COMPASS на клиническую практику

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

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

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

## Conclusion

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

*The publication was prepared with the support of «BAYER», PP-XAR-RU-0259-1.*

**The article was received on 01/11/19**

## REFERENCES

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

- in the COURAGE Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(19):2297–305. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2163
6. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D. Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV survey. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(12):1242–51. DOI: 10.1177/2047487318781359
  7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082–143. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
  8. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135–46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014
  9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
  10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
  11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
  12. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, Guzman D, Wei PC, Bibbins-Domingo K. Cost-Effectiveness of Alirocumab: A Just-in-Time Analysis Based on the ODYSSEY Outcomes Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2019;170(4):221–9. DOI: 10.7326/M18-1776
  13. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(3):330–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.061
  14. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
  15. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. *Current Cardiology Reviews*. 2017;13(3):209–16. DOI: 10.2174/1573403X13666170426104611
  16. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *European Heart Journal*. 2016;37(22):1720–2. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw024
  17. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
  18. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(8):752–62. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798
  19. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *The Lancet*. 2016;388(10059):2532–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5
  20. Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):882–4. DOI: 10.1056/NEJMc1307806
  21. Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic Principles of Platelet Biology and Clinical Implications. *Circulation Journal*. 2010;74(4):597–607. DOI: 10.1253/circj.CJ-09-0982
  22. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
  23. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
  24. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2009;373(9678):1849–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1
  25. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9038):1329–39. PMID: 8918275
  26. Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A et al. Oral Anticoagulant and Antiplatelet Therapy and Peripheral Arterial Disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):217–27. DOI: 10.1056/NEJMoa065959
  27. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(1):35–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1603060
  28. Schunkert H, Boening A, von Scheidt M, Lanig C, Gusmini F, de Waha A et al. Randomized trial of ticagrelor vs. aspirin in patients after coronary artery bypass grafting: the TiCAB trial. *European Heart Journal*. 2019;40(29):2432–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz185
  29. Hiatt WR, Fowkes FGR, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(1):32–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1611688
  30. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus Aspirin after Myocardial Infarction or the Acute Coronary Syndrome: Meta-Analysis with Estimates of Risk and Benefit. *Annals of Internal Medicine*. 2005;143(4):241–50. DOI: 10.7326/0003-4819-143-4-200508160-00005
  31. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(16):1706–17. DOI: 10.1056/NEJMoa060989
  32. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791–800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
  33. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PhG, Cohen M, Kuder J et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(23):2719–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.524
  34. Moon JY, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. The quest for safer anti-thrombotic treatment regimens in patients with coronary artery disease: new strategies and paradigm shifts. *Expert Review of Hematology*. 2018;11(1):5–12. DOI: 10.1080/17474086.2018.1400378
  35. Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *European Heart Journal*. 2010;31(1):17–28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp504
  36. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP et al. Vorapaxar in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Events. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(15):1404–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1200933
  37. Bonaca MP, Creager MA, Olin J, Scirica BM, Gilchrist IC, Murphy SA et al. Peripheral Revascularization in Patients With Peripheral Artery Disease With Vorapaxar: Insights From the TRA 2°P-TIMI 50 Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(20):2157–64. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.07.034
  38. Moon JY, Nagaraju D, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. The role of oral anticoagulant therapy in patients with acute coronary syndrome. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2017;8(12):353–66. DOI: 10.1177/2040620717733691
  39. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome.

- The New England Journal of Medicine. 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
40. Sanmartín M, Bellmunt S, Cosín-Sales J, García-Moll X, Riera-Mestre A, Almendro-Delia M et al. Role of rivaroxaban in the prevention of atherosclerotic events. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2019;12(8):771–80. DOI: 10.1080/17512433.2019.1637732
  41. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, 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
  42. 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
  43. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(4):692–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
  44. Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Ng KKH et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139(9):1134–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864
  45. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanans F et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):205–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
  46. Panchenko E.P. Results of Three Year Observation of Outpatients With Clinical Manifestations of Atherothrombosis (Analysis of Russian Population of REACH Registry). *Kardiologiya*. 2009;49(10):9–15. [Russian: Панченко Е.П. по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). *Кардиология*. 2009;49(10):9–15]
  47. Kownator S, Cambou J-P, Cacoub P, Léger P, Luizi F, Herrmann M-A et al. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: Data in primary care from the IPSILON study. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2009;102(8–9):625–31. DOI: 10.1016/j.acvd.2009.05.004
  48. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):219–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1
  49. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL et al. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180. DOI: 10.1001/jama.295.2.180
  50. Bittner V, Bertollet M, Barraza Felix R, Farkouh ME, Goldberg S, Ramanathan KB et al. Comprehensive Cardiovascular Risk Factor Control Improves Survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(7):765–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.019
  51. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;63(2 Suppl):3S–21S. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.003
  52. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2864–83. DOI: 10.2337/dc14-1296
  53. Low Wang CC, Blomster JI, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Fowkes FGR et al. Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(25):3274–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.078
  54. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S103–23. DOI: 10.2337/dc19-S010
  55. Dumaine RL, Montalescot G, Steg PhG, Ohman EM, Eagle K, Bhatt DL. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. *American Heart Journal*. 2009;158(1):141–148. e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.05.011
  56. Hakeem A, Bhatti S, Karmali KN, Dillie KS, Cook JR, Xu J et al. Renal Function and Risk Stratification of Diabetic and Nondiabetic Patients Undergoing Evaluation for Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(7):734–45. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.06.001
  57. Fox KAA, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Metzner KP, Yusuf S. Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Vascular Disease and Renal Dysfunction: From the COMPASS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(18):2243–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.048
  58. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *European Heart Journal*. 2015;36(19):1163–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu505
  59. Nakatani D, Sakata Y, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Shimizu M et al. Incidence, Predictors, and Subsequent Mortality Risk of Recurrent Myocardial Infarction in Patients Following Discharge for Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal*. 2013;77(2):439–46. DOI: 10.1253/circ.CJ-11-1059
  60. Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg Ph.G., Ford I. Coronary Artery Disease in Russia: Today's Reality Evidenced by the International CLARIFY Registry. *Kardiologiya*. 2013;53(8):28–33. [Russian: Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд Й. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология*. 2013;53(8):28-33]
  61. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O et al. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):403–412.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.041
  62. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Aboyans V, Alings M et al. Bleeding and New Cancer Diagnosis in Patients With Atherosclerosis. *Circulation*. 2019;140(18):1451–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041949
  63. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, Valgimigli M, Angiolillo DJ. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(23):2915–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.057
  64. Elliott J, Kelly SE, Bai Z, Liu W, Skidmore B, Boucher M et al. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: An Umbrella Review. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019;35(8):1039–46. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.01.021
  65. Yin S-H-L, Xu P, Wang B, Lu Y, Wu Q-Y, Zhou M-L et al. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019;365:l2222. DOI: 10.1136/bmj.l2222
  66. Sumaya W, Geisler T, Kristensen SD, Storey RF. Dual Antiplatelet or Dual Antithrombotic Therapy for Secondary Prevention in High-Risk Patients with Stable Coronary Artery Disease? *Thrombosis and Haemostasis*. 2019;19(10):1583–9. DOI: 10.1055/s-0039-1679903
  67. Hiatt WR, Hess CN, Bonaca MP. Heterogeneity of Risk and Benefit in Subgroups of COMPASS: Relatively Similar But Absolutely Different. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(25):3292–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.007
  68. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, Bosch J, Neumann C, Widimsky P et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(25):3271–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.079
  69. Darmon A, Bhatt DL, Elbez Y, Aboyans V, Anand S, Bosch J et al. External applicability of the COMPASS trial: an analysis of the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *European Heart Journal*. 2018;39(9):750–757a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx658