

Савина Н. М.

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РИВАРОКСАБАНА В СНИЖЕНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ COMPASS

Ключевые слова: ривароксабан, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз периферических артерий, сердечно-сосудистые осложнения, кровотечения.

Ссылка для цитирования: Савина Н. М. Эффективность ривароксабана в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и заболеванием периферических артерий: результаты исследования COMPASS. Кардиология. 2018;58(3):94–100.

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются современные подходы к усовершенствованию вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) и/или атеросклерозом периферических артерий (ПА) с помощью перорального антикоагулянта ривароксабана. Обсуждаются результаты первого международного проспективного исследования III фазы COMPASS по оценке эффективности и безопасности ривароксабана, включавшего 27 395 пациентов со стабильной ИБС или заболеванием ПА. Результаты исследования представлены на Европейском конгрессе кардиологов 2017 г. (г. Барселона). Ривароксабан обеспечивал снижение риска сердечно-сосудистой смерти, развития инсульта и инфаркта миокарда на 24%. Результаты исследования подтверждают положительный баланс риска и пользы и дополняют ранее полученные данные об эффективности применения ривароксабана у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Savina N. M.

Central State Medical Academy, President Management Department RF, Moscow, Russia

THE EFFICACY OF RIVAROXABAN IN REDUCING THE RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE AND PERIPHERAL DISEASE. RESULTS OF THE COMPASS TRIAL

Keywords: rivaroxaban; coronary heart disease; peripheral artery disease; cardiovascular events; bleeding.

For citation: Savina N. M. The Efficacy of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Cardiovascular Events in Patients with Stable Ischemic Heart Disease and Peripheral Disease. Results of the COMPASS Trial. Kardiologiya. 2018;58(3):94–100.

SUMMARY

The article considers modern approaches to the secondary prevention of cardiovascular events in patients with stable ischemic heart disease (IHD) and/or atherosclerosis of peripheral arteries (peripheral artery disease – PAD) with the oral anticoagulant rivaroxaban. The results of the first international prospective phase III study COMPASS for the evaluation of efficacy and safety of rivaroxaban including 27395 patients with stable IHD or PAD, are discussed. The results of the study were presented at European Congress of Cardiology 2017. Rivaroxaban reduced of the risk of cardiovascular death, stroke and myocardial infarction by 24%. The results of the study confirm the positive balance of risk/benefit and supplement the previously obtained data on the efficacy of rivaroxaban in patients with cardiovascular diseases.

В связи с высокой распространенностью ишемическая болезнь сердца (ИБС) и атеросклеротическое поражение периферических артерий (ПА) остаются важной проблемой здравоохранения в большинстве стран мира. ИБС – наиболее частая причина сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире, в последние годы приводит к 8,8 млн смертей ежегодно [1]. Атеросклерозом ПА страдают 202 млн человек в мире [1]. Пациенты со стабильным

атеросклеротическим заболеванием имеют высокий риск развития тромботических осложнений, которые могут приводить к тяжелым последствиям, в том числе смерти, а рекомендованная терапия не всегда способна предотвратить их развитие [2]. Несмотря на широкое применение антитромбоцитарной терапии (АТТ) согласно современным клиническим рекомендациям, частота развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) остается высокой.

В течение последних десятилетий различные схемы антитромботической терапии исследовались в качестве альтернативы ацетилсалициловой кислоты (АСК) для долговременной профилактики ССЗ. У пациентов со стабильным течением ССЗ при применении клопидогрела снижался риск развития ССО по сравнению с пациентами, получавшими АСК, но не было существенных различий в снижении риска сердечно-сосудистой смерти или смерти по любой причине [3]. Как сообщают D.L. Bhatt и соавт., в исследовании, включавшем пациентов со стабильным течением ССЗ или множественными факторами риска, комбинированная терапия АСК и клопидогрелом не приводила к статистически значимо более низкой частоте развития ССО или смерти по любой причине по сравнению с применением АСК [4]. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) в течение 3 лет до включения в исследование, сочетание тикагрелора и АСК по сравнению с АСК приводило к снижению риска развития ССО и увеличению частоты кровотечений, при этом не выявлено существенных различий при оценке смертности [5]. По данным W.R. Hiatt и соавт. (2017), у пациентов со стабильным заболеванием ПА по сравнению с клопидогрелом тикагрелор не приводил к снижению частоты развития ССО [6].

К числу важнейших задач современной кардиологии относятся внедрение в клиническую практику, оценка эффективности и безопасности применения новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК) у пациентов с ССЗ и высоким риском развития ССО.

К настоящему времени во многих клинических исследованиях получены доказательства эффективной антикоагулянтной терапии при использовании препаратов нового поколения в кардиологической практике [7–12]. Основное отличие НПОАК заключается в механизме их действия: препараты этой группы селективно блокируют активные формы отдельных факторов коагуляционного каскада [7–9, 13]. К настоящему времени наиболее изучены прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан), фармакологические характеристики которых играют значительную роль в обеспечении эффективности и безопасности применения НПОАК у пациентов с ССЗ.

Ривароксабан – первый селективный прямой ингибитор Ха фактора свертывания крови. Этот фактор играет ключевую роль в коагуляционном каскаде, образуя протромбиназный комплекс с Va фактором, ионами кальция и тромбоцитарными фосфолипидами, который преобразует протромбин в тромбин. Особенностью действия ривароксабана является способность регулировать образование тромбина за счет блокирования активности Ха фактора, не оказывая на тромбин прямого действия. Такой механизм действия обеспечивает более эффектив-

ное предотвращение фибринообразования, чем инактивация тромбина, поскольку одна молекула Ха фактора приводит к образованию около 1000 молекул тромбина [8, 10–12, 14, 15]. Регулярное применение ривароксабана в фиксированной дозировке позволяет добиться стабильной гипокоагуляции, не требующей регулярного лабораторного контроля и постоянной коррекции дозы [10, 16].

Ривароксабан имеет наибольшее среди всех НПОАК число зарегистрированных в Российской Федерации и странах Европейского союза показаний. Применение ривароксабана одобрено по 7 показаниям: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; лечение тромбоза глубоких вен; профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен; лечение тромбоэмболии легочной артерии; профилактика рецидивов тромбоэмболии легочной артерии; профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и ИМ после острого коронарного синдрома (ОКС) с повышением концентрации кардиоспецифических биомаркеров в комбинированной терапии с АСК или с АСК и тиенопиридинами (клопидогрелом или тиклопидином).

Решение вопроса о выборе препарата относят к числу первоочередных при выработке тактики ведения пациента с риском развития ССО. Основными критериями назначения препарата должны быть высокая эффективность в предупреждении ССО и безопасность проводимой терапии.

Пероральные антикоагулянты применяются у пациентов с сосудистыми заболеваниями более 40 лет, но их роль во вторичной профилактике ССО остается спорной [2]. С этой целью S.S. Anand и S. Yusuf выполнили систематический обзор рандомизированных исследований, оценивающих эффективность пероральных антикоагулянтов с АТТ и без нее у пациентов с документированной ИБС. Лечение пациентов в исследованиях проводилось в течение, по меньшей мере, 3 мес, каждое исследование классифицировалось по целевому уровню интенсивности антикоагуляции [2]. Данные обзора исследований, включавшего более 20 000 пациентов, показали, что высокоинтенсивная пероральная антикоагуляция (международное нормализованное отношение – МНО >2,8) значительно снижает риск развития ССО, но увеличивает риск кровотечений по сравнению с группой контроля. Пероральная антикоагуляция при МНО 2,0–3,0 также приводила к некоторому снижению риска развития ССО по сравнению с контролем при увеличении риска кровотечений. Комбинация пероральной антикоагуляции умеренной интенсивности (МНО 2,0–3,0) и АСК была более эффективна, но также сопровождалась повышением частоты больших кровотечений. Низкоинтенсивная пероральная антикоагуляция

(МНО <2,0) в сочетании с АСК не сопровождалась снижением риска развития ССО и приводила к увеличению риска кровотечений по сравнению с терапией только АСК [2].

В обзоре Н. Arjomand и соавт. рассматривались эффективность и безопасность комбинированной антитромботической терапии АСК и варфарином по сравнению с АСК у пациентов с ИБС [17]. В обзор были включены клинические исследования по первичной или вторичной профилактике ССО у пациентов с высоким риском их развития – со стабильной ИБС, нестабильной стенокардией или ИМ. Согласно полученным данным, комбинированная терапия АСК и варфарином (при достижении МНО 2,0–2,5 и времени нахождения в целевом диапазоне >70%) приводила к снижению риска смерти, повторного ИМ и ишемического инсульта на 29–45%. При применении комбинированной терапии наблюдалось статистически значимое увеличение частоты небольших и незначительное увеличение частоты больших кровотечений, но не увеличивался риск внутричерепных кровотечений [17].

Исследования по оценке эффективности антикоагулянтов у пациентов со стабильным течением ССЗ показали снижение риска развития ССО [2], но не был достигнут эффект при применении варфарина и АТТ у пациентов с атеросклерозом ПА, при этом наблюдалось значительное увеличение частоты кровотечений, включая внутричерепные [18].

Потенциальное преимущество ривароксабана в снижении риска развития ССО ранее оценивалось в исследованиях ATLAS ACS TIMI 46 и ATLAS ACS 2–TIMI 51 в дополнение к стандартной терапии у пациентов с ОКС [19, 20].

В плацебоконтролируемом исследовании II фазы ATLAS ACS TIMI 46, включавшем 3491 пациента с ОКС, оценивались эффективность и безопасность ривароксабана в дозах 5, 10 и 20 мг в сутки в группах пациентов, получавших терапию АСК или АСК в комбинации с тиенопиридинами [20]. Наблюдение проводилось в течение 6 мес. Частота первичной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт, реваскуляризация миокарда) у пациентов, получающих ривароксабан, была меньше, чем в группе плацебо, но различие не достигло уровня статистической значимости. Частота вторичной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) в группе ривароксабана была статистически значимо меньше, чем в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,69 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,50 до 0,96; $p=0,03$). В исследовании показано, что при длительном лечении пациентов, перенесших ОКС, оптимальный баланс эффективности и безопасности ривароксабана может быть достигнут при его применении в низких и средних дозах [20]. С учетом этих данных в исследовании III фазы ATLAS ACS 2–TIMI 51 у пациентов с ОКС оценивали влияние на риск развития ССО ривароксабана в дозах 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки.

В плацебоконтролируемое исследование ATLAS ACS 2–TIMI 51 были включены 15 526 пациентов, недавно перенесших ОКС, у которых оценивали эффект ривароксабана на фоне однокомпонентной или двойной АТТ [20]. АСК получали 99% включенных пациентов, тиенопиридины (клопидогрел или тиклопидин) – 93%. Таким образом, у большинства пациентов назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки проводилось на фоне двойной АТТ. Первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт. Средняя продолжительность лечения составила 13 мес. События первичной конечной точки у пациентов, получавших ривароксабан, регистрировались статистически значимо реже, чем в группе плацебо: 8,9 и 10,7% соответственно (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,74 до 0,96). Различия по частоте первичной конечной точки по сравнению с плацебо были статистически значимыми для обеих групп ривароксабана. Клинически важным является результат применения ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, так как показано, что эта доза оказалась достаточной для статистически значимого по сравнению с плацебо снижения частоты первичной конечной точки, а также сердечно-сосудистой и общей смертности [20]. У пациентов, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, частота больших кровотечений была выше, однако не отмечалось повышения частоты фатальных, в том числе фатальных внутричерепных кровотечений.

На конгрессе Американской коллегии кардиологов 2017 г. были представлены результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования II фазы GEMINI ASC 1, включавшего 3 037 пациентов с ОКС из 21 страны. Результаты исследования показали, что применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором по сравнению с двойной АТТ (АСК с клопидогрелом или АСК с тикагрелором) приводит к сопоставимой частоте клинически значимых кровотечений. Показатели первичной конечной точки были одинаковыми во всех группах лечения, однако мощность исследования была недостаточной для оценки влияния терапии на частоту развития ССО. В настоящее время у пациентов после ОКС с повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки может применяться только в комбинации с АСК или с АСК и тиенопиридинами (клопидогрелом или тиклопидином). Показание к применению ривароксабана в дозе 2,5 мг в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором без АСК не зарегистрировано.

В настоящее время продолжается масштабная программа изучения ривароксабана в кардиологической практике. Так, недавно завершившееся исследование COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) дополняет и подтверждает

данные, полученные в ранее выполненных исследованиях по оценке эффективности и безопасности длительного применения ривароксабана у пациентов с ССЗ. Исследование COMPASS разработано для проверки гипотезы о большей эффективности и приемлемой безопасности ривароксабана или комбинации ривароксабана с АСК по сравнению с применением только АСК во вторичной профилактике ССО у пациентов со стабильным атеросклеротическим заболеванием.

Результаты исследования COMPASS

Результаты исследования COMPASS впервые доложены на Европейском конгрессе кардиологов 2017 г. (г. Барселона).

Исследование представляло собой международное проспективное рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов со стабильной ИБС или атеросклерозом ПА. Исследование проводилось в 602 центрах в 33 странах.

В исследование были включены 27395 пациентов со стабильным течением ИБС или заболеванием ПА в возрасте 18 лет и старше [19, 21]. Пациенты с ИБС моложе 65 лет включались при наличии документированного атеросклероза по крайней мере двух сосудистых бассейнов или наличии как минимум двух дополнительных факторов риска (курение, сахарный диабет – СД, скорость клубочковой фильтрации – СКФ <60 мл/мин, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, нелакунарный ишемический инсульт давностью ≥ 1 мес). Пациенты включались в исследование после получения подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения были высокий риск кровотечения; недавний инсульт или геморрагический или лакунарный инсульт в анамнезе; тяжелая ХСН; хроническая болезнь почек (СКФ <15 мл/мин); применение двойной АТТ, антикоагулянтов или другой антитромботической терапии; внесердечные заболевания, по мнению исследователя, связанные с неблагоприятным прогнозом.

Средний возраст пациентов составил 68,2 года, 22% включенных в исследование пациентов составляли женщины. ИБС имели 24 825 (90,6%) пациентов, атеросклероз ПА – 7470 (27,3%), 1448 пациентов были включены в исследование в течение 4–14 дней после коронарной реваскуляризации [19, 21].

В исследовании сравнивали три антитромботических режима терапии. Включенные пациенты были рандомизированы в группы в соотношении 1:1:1 для назначения следующей терапии: ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в дополнение к приему АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки (n=9 152); ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки (n=9 117); АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки (n=9 126) [19, 21].

Изученные в исследовании COMPASS схемы назначения ривароксабана в настоящее время не являются одобренными регуляторными органами в Российской Федерации.

В исследовании дополнительно проверялась гипотеза, согласно которой безопасность антитромботической терапии для долговременной вторичной профилактики ССО может быть улучшена при добавлении к исследуемым схемам лечения ингибитора протонной помпы [19, 22]. В исследовании COMPASS 17 598 были рандомизированы в группу пантопразола или плацебо. Основная цель применения пантопразола заключалась в определении влияния ингибитора протонной помпы в дозе 40 мг 1 раз в сутки по сравнению с плацебо на риск кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ИБС или атеросклерозом ПА, длительно получающих антитромботическую терапию. В каждой группе пациенты дополнительно к исследуемым препаратам получали пантопразол или плацебо [21]. Эта часть исследования в настоящее время продолжается.

Включенные в исследование пациенты также получали терапию по поводу артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии и СД согласно действующим клиническим рекомендациям. При включении в исследование липидснижающие препараты принимали 89,8% пациентов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II – 71,2% [19].

Период наблюдения составил в среднем 23 мес (максимальная продолжительность – 47 мес) [19].

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Группы пациентов не различались по наличию ИМ и инсульта в анамнезе. Во всех группах отмечалась высокая частота АГ, сопоставимая частота СД и ХСН. Не выявлены статистически значимые различия при оценке показателей липидного состава крови и функции почек.

Первичная конечная точка для рандомизированного сравнения ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в дополнение к приему АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки, ривароксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки или АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки была комбинированной и включала сердечно-сосудистую смерть, инсульт, ИМ [19, 21].

Вторичными конечными точками являлись:

1. суммарная частота основных тромботических осложнений (ишемический инсульт, ИМ, острая ишемия конечностей или смерть от ИБС);
2. ишемический инсульт, ИМ, острая ишемия конечностей или сердечно-сосудистая смерть;
3. смерть от всех причин [19, 21].

Клинические исходы пациентов представлены в табл. 2.

Анализ результатов исследования в зависимости от схемы лечения показал снижение риска развития

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=27 395), включенных в исследование COMPASS [19]

Показатель	Ривароксабан + АСК (n=9 152)	Ривароксабан (n=9 117)	АСК (n=9 126)
Возраст средний, годы	68,3±7,9	68,2±7,9	68,3±8,0
Женщины	2059 (22,5)	1972 (21,6)	1989 (21,8)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,3±4,8	28,3±4,6	28,4±4,7
Систолическое АД, мм рт. ст.	136±17	136±18	136±18
Диастолическое АД, мм рт. ст.	77±10	78±10	78±10
Холестерин, ммоль/л	4,2±1,1	4,2±1,1	4,2±1,1
СКФ <30 мл/мин	77 (0,8)	80 (0,9)	86 (0,9)
СКФ 30–59 мл/мин	1977 (21,6)	2028 (22,2)	2028 (22,2)
СКФ >60 мл/мин	7094 (77,5)	7005 (76,8)	7012 (76,8)
Артериальная гипертензия	6907 (75,5)	6848 (75,1)	6877 (75,4)
Сахарный диабет	3448 (37,7)	3419 (37,5)	3474 (38,1)
Хроническая сердечная недостаточность	1963 (21,4)	1960 (21,5)	1979 (21,7)
Инсульт в анамнезе	351 (3,8)	346 (3,8)	335 (3,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе	5654 (61,8)	5653 (62,0)	5721 (62,7)
Ишемическая болезнь сердца	8313 (90,8)	8250 (90,5)	8261 (90,5)
Атеросклероз периферических артерий	2492 (27,2)	2474 (27,1)	2504 (27,4)

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) или абсолютных и относительных частот – n (%). АСК – ацетилсалициловая кислота; АД – артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. Клинические исходы в исследовании COMPASS [19]

Показатель	Ривароксабан + АСК (n=9 152)	Ривароксабан (n=9 117)	АСК (n=9 126)
Сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда	379 (4,1)**	448 (4,9)	496 (5,4)
Сердечно-сосудистая смерть	160 (1,7)*	195 (2,1)	203 (2,2)
Инсульт	83 (0,9)**	117 (1,3)	142 (1,6)
Инфаркт миокарда	178 (1,9)	182 (2,0)	205 (2,2)
Хроническая сердечная недостаточность	197 (2,2)	191 (2,1)	192 (2,1)
Венозные тромбозы	25 (0,3)***	36 (0,4)	41 (0,4)

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%). * – p=0,02; ** – p<0,001; *** – p=0,05 при сравнении с группой АСК.

событий первичной конечной точки при применении комбинации ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки по сравнению с назначением только АСК (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,66 до 0,86; p<0,001). Применение ривароксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки по сравнению с АСК не сопровождалось статистически значимым снижением риска (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,79 до 1,03; p=0,12) [19], поэтому оценка вторичных конечных точек для этого сравнения не проводилась.

Положительный эффект, продемонстрированный в отношении первичной конечной точки для комбинации ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК 100 мг 1 раз в сутки, в основном был обусловлен значительным снижением частоты развития инсульта (на 42%) и сердечно-сосудистой смерти (на 22%). Применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК 100 мг

Таблица 3. Кровотечения в исследовании COMPASS [19]

Показатель	Ривароксабан + АСК (n=9 152)	Ривароксабан (n=9 117)	АСК (n=9 126)
Большие кровотечения	288 (3,1)	255 (2,8)	170 (1,9)*
Большие кровотечения фатальные	15 (0,2)	14 (0,2)	10 (0,1)
Желудочно-кишечные кровотечения	140 (1,5)	91 (1,0)	65 (0,7)*
Небольшие кровотечения	838 (9,2)	741 (8,1)	503 (5,5)*
Внутричерепные кровотечения	28 (0,3)	43 (0,5)	24 (0,3)

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%). * – p<0,001 по сравнению с группой ривароксабан + АСК.

1 раз в сутки также сопровождалось снижением риска развития ИМ на 14%, однако этот результат не был статистически значимым.

Важно отметить, что исследование было завершено досрочно ввиду достижения критериев превосходства в эффективности, запланированных для первичной конечной точки [19].

Частота развития вторичной конечной точки, включавшей ишемический инсульт, ИМ, острую ишемию конечностей или смерть от ИБС, составила 3,6% в группе пациентов, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в дополнение к приему АСК, в то время как в группе пациентов, получавших только АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки, достигла 4,9% (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,63 до 0,83; p<0,001). Частота развития вторичной конечной точки, включавшей ишемический инсульт, ИМ, острую ишемию конечностей или сердечно-сосудистую смерть, в сравниваемых группах составила 4,3 и 5,7% соответственно (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,65 до 0,85;

$p < 0,001$). Частота случаев смерти от всех причин составила 3,4% в группе пациентов, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК, 4,1% – в группе пациентов, получавших только АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,71 до 0,96; $p = 0,01$) [19].

Важно отметить, что у пациентов с атеросклерозом ПА комбинированная частота развития тяжелых ишемических осложнений, являвшихся причиной оперативного вмешательства на нижних конечностях, в том числе больших ампутаций, также статистически значимо снижалась [19].

Полученные результаты исследования COMPASS соответствовали результатам исследования ATLAS ACS 2–TIMI 51 [19, 20]. В исследовании ATLAS ACS 2–TIMI 51 ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки по сравнению с плацебо приводил к более низкой частоте развития тяжелых ССО, в том числе к снижению смертности [20]. Более длительное применение НПОАК ривароксабана может быть более эффективным в изучаемых популяциях пациентов с ССЗ. Средняя продолжительность лечения ривароксабаном в исследовании ATLAS ACS 2–TIMI 51 составляла 13 мес, в то время как пациенты с ИМ в анамнезе, включенные в исследование COMPASS в среднем через 7,1 года после острого события, продолжали получать лечение в среднем 23 мес [19].

Для оценки безопасности в исследовании COMPASS использовалась модификация критериев Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) для больших кровотечений, которые включают фатальное кровотечение, симптоматическое кровотечение в жизненно важные органы, кровотечение, приводящее к снижению уровня гемоглобина ≥ 2 г/дл за 24 ч или потребовавшее переливания ≥ 2 доз крови или эритроцитарной массы. Однако определение большого кровотечения, используемое в исследовании COMPASS, отличалось от критериев ISTH тем, что включало любое кровотечение, которое приводило к неотложной госпитализации пациента [19], т.е. в анализ включались события, которые не считались бы большим кровотечением в других исследованиях.

Частота развития геморрагических осложнений, связанных с применением исследуемых схем антитромботической терапии, в течение периода наблюдения в целом была низкой. Сравнительная оценка результатов показала сопоставимую частоту фатальных кровотечений и внутричерепных кровотечений, которая была низкой во всех исследуемых группах (табл. 3).

Частота больших кровотечений в период наблюдения составила 3,1% в группе пациентов, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК, 1,9% – в группе пациентов, получавших только АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки (ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,40 до 2,05; $p < 0,001$) [19]. В группах пациентов, получавших ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки или только АСК, частота больших

кровотечений составила 2,8 и 1,9% соответственно (ОР 1,51 при 95% ДИ от 1,25 до 1,84; $p < 0,001$). Анализ структуры больших кровотечений показал наибольшее число случаев развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта, однако не было существенного увеличения частоты фатальных кровотечений и жизнеугрожающих кровотечений, таких как внутричерепные и кровотечения в жизненно важные органы. При оценке частоты больших кровотечений с использованием критериев ISTH было примерно на $\frac{1}{3}$ меньше случаев больших кровотечений, чем при использовании модифицированного определения ISTH (ОР 1,78 при 95% ДИ от 1,41 до 2,23; $p < 0,001$) [19].

Таким образом, комбинированный режим терапии продемонстрировал существенное повышение «чистого» положительного клинического эффекта, определяемого как снижение частоты смерти от сердечно-сосудистых причин, инсульта и ИМ при приемлемой частоте наиболее тяжелых геморрагических осложнений, – на 20% (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,91; $p < 0,001$) по сравнению с применением АСК. Несмотря на увеличение частоты больших кровотечений при применении ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки по сравнению с назначением только АСК, не выявлено статистически значимого повышения частоты фатальных кровотечений или кровотечений в жизненно важные органы, в том числе внутричерепных.

В настоящее время COMPASS – крупнейшее клиническое исследование ривароксабана у пациентов с ССЗ. Ривароксабан – единственный НПОАК, который изучен в качестве препарата для вторичной профилактики ССО у пациентов со стабильной ИБС или заболеванием ПА. Полученные результаты подтверждают положительный баланс риска и пользы при применении ривароксабана у пациентов с ССЗ и демонстрируют преимущества препарата для данной популяции пациентов. Продолжается оценка эффективности ривароксабана в снижении риска развития ССО в исследовании COMMANDER-HF у пациентов с ИБС и ХСН после эпизода острой декомпенсации и в исследовании VOYAGER PAD у пациентов с периферическим атеросклерозом.

Недавно завершившееся первое международное проспективное исследование COMPASS вносит весомый вклад в продолжающуюся масштабную программу изучения эффективности и безопасности ривароксабана, которая будет включать более 275 000 пациентов как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях клинической практики.

Заключение

На протяжении последнего десятилетия в крупных рандомизированных клинических исследованиях получены доказательства эффективности и безопасности ривароксабана у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

и показаны преимущества его применения для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Новые данные исследования III фазы COMPASS подтверждают эффективность применения ривароксабана у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца или атеросклерозом периферических артерий. При применении в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой

в дозе 100 мг 1 раз в сутки ривароксабан продемонстрировал снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инсульта и инфаркта миокарда на 24%. Результаты исследования подтверждают положительный баланс риска и пользы и дополняют ранее полученные данные об эффективности применения ингибитора Ха фактора свертывания крови ривароксабана у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Сведения об авторе:

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Савина Н.М. – д. м. н., проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии.

E-mail: namisa@mail.ru

Information about the author:

Central State Medical Academy, President Management Department RF, Moscow, Russia

Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics With a Course of Nephrology

Nadezhda M. Savina – MD, professor.

E-mail: namisa@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382 (9901):1329–1340.
2. Anand S.S., Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41 (4):62–69.
3. Gent M., Beaumont D., Blanchard J. et al. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
4. Bhatt D.L., Fox K.A. A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–1717.
5. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800.
6. Hiatt W.R., Fowkes F.G. R., Heizer G. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med* 2017;376:32–40.
7. Weitz J.I., Bates S.M. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005;3:1843–1853.
8. Bounameaux H. The novel anticoagulants: entering a new era. *Swiss Med Wkly* 2009;139 (5–6):60–64.
9. Gilyarevsky S.R. The ratio of pharmacological and clinical effects of oral anticoagulant as a criterion for selecting the optimal medicine for prolonged prevention of thromboembolism. *Kardiologiya* 2014;12:63–71. Russian (Гиляревский С.Р. Соотношение фармакологических и клинических эффектов перорального антикоагулянта как критерий выбора оптимального препарата для длительной профилактики тромбоэмболических осложнений. *Кардиология* 2014;12:63–71).
10. Mueck W., Lensing A.W., Agnelli G. et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:675–686.
11. Ogilvie I.M., Newton N., Welner S.A. et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123 (7):638–645.
12. Sulimov V.A., Napalkov D.A., Sokolova A.A. Comparative efficiency and safety of new oral anticoagulants. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2013;9 (4):433–438. Russian (Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013;9 (4):433–438).
13. Gong I.Y., Kim R.B. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol* 2013;29 (7):S24–33.
14. Haas S., Bode C., Norrving B., Turpie A. G. Practical guidance for using rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: balancing benefit and risk. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:101–114.
15. Husted S., De Caterina R., Andreotti F. et al. ESC Working Group on Thrombosis Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thromb Haemost* 2014;111 (5):781–782.
16. Renda G., De Caterina R. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: once daily or twice daily? *Vascul Pharmacol* 2013;59 (3–4):53–62.
17. Arjomand H., Cohen M., Ezekowitz M.D. Combination antithrombotic therapy with antiplatelet agents and anticoagulants for patients with atherosclerotic heart disease. *J Invasive Cardiol* 2004;16 (5):271–278.
18. Anand S., Yusuf S., Xie C. et al. The Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217–227.
19. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377 (14):1319–1330.
20. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.
21. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial. *Can J Cardiol* 2017;33 (8):1027–1035.
22. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–1917.

Поступила 14.11.17 (Received 14.11.17)