

ЗНАЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ COMPASS ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ОТ 22 НОЯБРЯ 2017 Г.*

* Состав совета экспертов:

Москва: Карпов Ю. А. (председатель), Аверков О. В., Андреев Д. А., Васюк Ю. А., Комаров А. Л., Марцевич С. Ю., Панченко Е. П., Сапелкин С. В., Явелов И. С. Санкт-Петербург: Панов А. В. Казань: Галявич А. С., Хасанов Н. Р. Кемерово: Барбараш О. Л. Самара: Дупляков Д. В. Тюмень: Шалаев С. В.

COMPASS RESULTS FOR CLINICAL PRACTICE

OPINION OF THE EXPERT COUNCIL OF NOVEMBER 22, 2017*

* Membership of the Expert Council:

Moscow: Karpov Yu. A. (Chairman), Averkov O. V., Andreev D. A., Vasyuk Yu. A., Komarov A. L., Martsevich S. Y., Panchenko E. P., Sapelkin S. V., Yavelov I. S. St.-Petersburg: Panov A. V. Kazan: Galyavich A. S., Khasanov N. R. Kemerovo: Barbarash O. L. Samara: Duplyakov D. V. Tyumen: Shalaev S. V.

На момент проведения совета экспертов опубликованы результаты проспективного рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования по оценке эффективности и безопасности ривароксабана в дозе 5,0 мг 2 раза в сутки, ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или монотерапии АСК для профилактики инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) COMPASS [1], а также анализы в подгруппах этого исследования [2, 3].

Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти приблизительно 17,7 млн людей в мире в год [4]. ИБС – наиболее частое сердечно-сосудистое заболевание – стала причиной 8,8 млн смертей в 2015 г. ЗПА также чаще всего являются следствием системного атеросклеротического процесса; по современным оценкам, в мире ЗПА страдают приблизительно 202 млн человек [5].

Для профилактики атеротромботических осложнений современные европейские клинические руководства рекомендуют низкие дозы АСК (или клопидогрел в случае ее непереносимости) у пациентов со стабильным течением ИБС и клопидогрел при наличии клинических проявлений ЗПА [6, 7]. Тем не менее частота развития осложнений, включая ИМ, инсульт и смерть, остается высокой, несмотря на ведение больных в соответствии с клиническими рекомендациями.

ентов с ИБС и/или ЗПА, получавших в течение 30 дней до рандомизации АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки [1]. Пациенты, не получавшие к моменту включения в исследование ингибиторы протонного насоса, были также рандомизированы в группы приема пантопразола или плацебо (рис. 1).

Комбинированная первичная конечная точка включала ИМ, инсульт и сердечно-сосудистую смерть (клинически значимые сердечно-сосудистые осложнения). Вторичные конечные точки включали комбинированную конечную точку, состоящую из смертельных исходов, связанных с ИБС, случаев ИМ, ишемического инсульта или острой ишемии конечностей; случаев ИМ, ишемического инсульта, сердечно-сосудистой смерти или острой ишемии конечности; а также общую смертность.

Первичной конечной точкой безопасности были крупные кровотечения в соответствии с модифицированным определением Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH): смертельное кровотечение и (или) клинически выраженное кровотечение в критическую

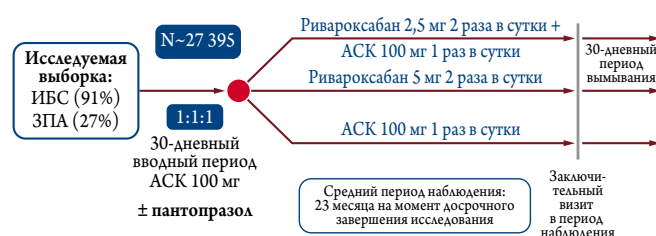


Рис. 1. Дизайн исследования COMPASS.

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЗПА – заболевание периферических артерий; АСК – ацетилсалициловая кислота.

Цель и ход исследования COMPASS

В проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование III фазы включали паци-

область или орган, включая внутрочерепное кровоотечение, спинной мозг, глаза, ретроперитонеальное пространство, суставы, перикард или мышцы с развитием компартмент-синдрома, кровоотечение в область хирургического вмешательства, требующее проведения повторной операции, и (или) кровоотечение, требующее госпитализации.

Пациенты были включены в 602 центрах из 33 стран. Национальным координатором исследования COMPASS в России являлась профессор Н.В. Погосова (ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России); всего включены 682 пациента в 15 центрах.

Больных со стабильным течением ИБС или ЗПА (n=27 395) рандомизировали в 3 группы лечения: ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в дополнение к приему АСК 100 мг 1 раз в сутки; ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки; АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки. Почти все рандомизированные пациенты прошли заключительный визит периода наблюдения, выбыли из наблюдения менее 1% больных.

Основные результаты исследования COMPASS

Исследование по оценке эффективности применения антитромботических препаратов было прекращено досрочно, приблизительно за 1 год до запланированного срока, в связи с выявлением статистически значимого различия по частоте событий первичной конечной точки эффективности в пользу комбинации ривароксабана с АСК.

Средний возраст участников на момент включения в исследование составил 68,2 года. Гиполипидемические препараты использовались у 89,8%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов у 71,2%. Среднее систолическое артериальное давление составляло 136 мм рт. ст., среднее диастолическое артериальное давление – 78 мм рт. ст., средний уровень общего холестерина – 4,2 ммоль/л. У 90,6% участников исследования отмечалось наличие ИБС, у 27,3% – ЗПА.

Средняя длительность наблюдения за пациентами составила 23 мес (максимальная длительность – 47 мес).

Первичная конечная точка, характеризующая эффективность

События первичной конечной точки, характеризующей эффективность, включавшие сердечно-сосудистую смерть, инсульт или ИМ, имелись у 379 (4,1%) пациентов группы ривароксабана в комбинации с АСК, у 448 (4,9%) пациентов группы монотерапии ривароксабаном и у 496 (5,4%) пациентов группы монотерапии АСК. При сравнении групп ривароксабана (в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки) в комбинации с АСК и монотерапии АСК

отношение рисков (ОР) первичной конечной точки составило 0,76 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,66 до 0,86; $p < 0,001$). При сравнении монотерапии ривароксабаном (в дозе 5 мг 2 раза в сутки) и монотерапии АСК ОР составило 0,90 (при 95% ДИ от 0,79 до 1,03; $p = 0,12$).

Вторичные конечные точки

События комбинированной вторичной конечной точки, включавшие ишемический инсульт, ИМ, острую ишемию конечности или смерть в связи с ИБС, в группе ривароксабана в комбинации с АСК встречались у меньшего числа пациентов, чем в группе монотерапии АСК (3,6 и 4,9% соответственно; ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,63 до 0,83; $p < 0,001$). События вторичной конечной точки, включавшей ишемический инсульт, ИМ, острую ишемию конечности или сердечно-сосудистую смерть, также встречались в группе ривароксабана в сочетании с АСК у меньшего числа пациентов, чем в группе монотерапии АСК (4,3 и 5,7% соответственно; ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,65 до 0,85; $p < 0,001$). В группе ривароксабана в сочетании с АСК число смертельных исходов составило 313 (3,4%) по сравнению с 378 (4,1%) в группе монотерапии АСК (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,71 до 0,96; $p = 0,01$). Различия по данной конечной точке номинально статистически значимы, поскольку исследование было прекращено примерно за 1 год до запланированного срока в связи с регистрацией преобладающей эффективности. При этом пороговое значение p для официального подтверждения статистической значимости составляло 0,0025. Стоит отметить, что в предыдущих исследованиях препаратов и режимов современной антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеросклероза влияния на общую смертность не выявлено.

Пациенты с фибрилляцией предсердий, которым требовалась антикоагулянтная терапия, исключались из участия в данном исследовании. Развитие фибрилляции предсердий во время участия в данном исследовании было документировано у 121 (1%) из 8 313 пациентов в группе ривароксабана в низкой дозе в комбинации с АСК, у 123 (1%) из 8 250 пациентов в группе монотерапии ривароксабаном, а также у 121 (1%) из 8 261 пациента в группе монотерапии АСК. Было только 5 (7%) из 74 инсультов в группе низкой дозы ривароксабана в комбинации с АСК, произошедших у больных с фибрилляцией предсердий, развившейся во время исследования, по сравнению с 9 (7%) из 130 инсультов в группе монотерапии АСК и 8 (8%) из 105 инсультов в группе монотерапии ривароксабаном [3].

Крупные кровоотечения у пациентов в группе ривароксабана в комбинации с АСК отмечались чаще, чем в группе монотерапии АСК (3,1 и 1,9% соответ-

ственно; ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,40 до 2,05; $p < 0,001$), главным образом, в связи с различием по частоте тех кровотечений, которые приводили к необходимости пребывания в отделении неотложной помощи или к госпитализации [1]. Разница по крупным кровотечениям была в основном обусловлена кровоизлияниями с локализацией в желудочно-кишечном тракте, в то время как между группами не наблюдалось статистически значимых различий по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутрочерепных кровоизлияний или клинически проявляющихся кровотечений в критически важные органы.

Крупные кровотечения в группе монотерапии ривароксабаном встречались у большего числа пациентов, чем в группе монотерапии АСК (2,8 и 1,9% соответственно; ОР 1,51 при 95% ДИ от 1,25 до 1,84; $p < 0,001$). Различия по частоте крупных кровотечений обусловлены, в частности, кровотечениями в критически важные органы, сопровождавшимися клиническими проявлениями, и кровотечениями, приводившими к госпитализациям.

Результаты сравнения эффектов терапии ривароксабаном в сочетании с АСК и монотерапии АСК в отношении событий первичной конечной точки и крупных кровотечений оставались неизменными в различных подгруппах, выделенных на основании возраста, пола, географического региона, расовой или этнической принадлежности, массы тела, функции почек и факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (табакокурение, артериальная гипертензия, сахарный диабет или дислипидемия) [1].

Анализ результатов исследования в подгруппах у пациентов с ИБС [3] продемонстрировал, что применение комбинированной терапии низкой («сосудистой») дозой ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) и АСК 100 мг 1 раз в сутки позволило снизить частоту событий первичной конечной точки эффективности как у пациентов, ранее перенесших ИМ (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,63 до 0,88), так и у пациентов без ИМ в анамнезе (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,58 до 0,98; $p = 0,91$ для оценки взаимодействия). У пациентов, ведение которых соответствовало всем стратегиям вторичной профилактики (некурящие пациенты, получавшие β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и гиполипидемические препараты), польза в группе комбинированной терапии ривароксабаном и АСК была сопоставима с пользой среди пациентов, у которых эти требования не соблюдались. Ретроспективный анализ в группе пациентов с более стабильной клинической симптоматикой, что определялось как отсутствие ИМ или процедуры реваскуляризации в течение 2 лет до включения ($n = 18207$), продемонстрировал, что польза, которую приносило добавление ривароксабана к АСК у этих паци-

ентов, была сопоставима с пользой для пациентов, перенесших ИМ в предшествующие 2 года.

В анализ в подгруппе пациентов с ЗПА в исследовании COMPASS [2] включали лиц, перенесших реваскуляризацию артерий нижних конечностей или ампутацию конечности, связанную с артериальной недостаточностью. В анализ также входили больные с симптомами перемежающейся хромоты в сочетании с лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) менее 0,9 или подтвержденным инструментальными методами стенозом $\geq 50\%$ просвета периферической артерии. Пациентов с поражением каротидного бассейна включали на основании предшествующей реваскуляризации сонной артерии или наличия бессимптомного стеноза $\geq 50\%$. В подгруппе ЗПА преимущества комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АСК были сопоставимы с общими результатами исследования ($p = 0,61$ для оценки взаимодействия) в отношении событий, входивших в понятие первичной конечной точки по показателю эффективности (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,57 до 0,90). Более того, на фоне комбинированной терапии было достигнуто статистически значимое снижение частоты возникновения случаев острой артериальной недостаточности (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,32 до 0,99; $p = 0,042$) и случаев больших ампутаций (ОР 0,30 при 95% ДИ от 0,11 до 0,80; $p = 0,011$) по сравнению с монотерапией АСК соответственно.

«Чистая клиническая выгода»

Общий риск, основанный на определении «чистой клинической выгоды», учитывавший такие события как сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ, смертельные кровотечения, а также клинически проявляющиеся кровотечения в жизненно важные органы, в группе ривароксабана в комбинации с АСК был ниже, чем в группе монотерапии АСК (4,7 и 5,9% соответственно; ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,70 до 0,91; $p < 0,001$) [1]. Риск событий, вошедших в определение «чистой клинической выгоды», в группах монотерапии ривароксабаном и АСК существенно не различался.

Эксперты, обсудив результаты исследования COMPASS, пришли к следующему заключению:

1. Комбинированная терапия ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки может быть рассмотрена для всех пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев отказа от включения в исследовании COMPASS. Алгоритм выбора больного для назначения комбинированной терапии прилагается.

В исследование COMPASS включали широкий круг лиц со стабильной ИБС и/или ЗПА. Анализ много-

численных подгрупп показывает, что польза от предложенного подхода распространяется фактически на все категории изученных больных. Тем не менее в условиях повседневной практики представляется целесообразным обратить особое внимание, прежде всего, на пациентов с подтвержденным мультифокальным атеросклеротическим поражением, с симптомами ЗПА (включая стеноз сонных артерий), а также дополнительными факторами, повышающими риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

2. Основными специалистами, которыми, как ожидается, будет назначаться комбинированный режим терапии, являются кардиологи, неврологи, сердечно-сосудистые хирурги и в отдельных ситуациях терапевты.
3. Обоснованным выглядит более широкое внедрение в практику дополнительного диагностического поиска атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах с использованием доступных методик (измерение ЛПИ, дуплексное сканирование сонных артерий и т.д.), что будет способствовать решению о выборе антитромботической терапии у больных

без ИБС, а также выявлению дополнительных аргументов в пользу усиленного антитромботического лечения у пациентов со стабильной ИБС.

4. Назначение комбинированной терапии пациенту со стабильным течением ИБС следует рассмотреть при ближайшей возможности, при обсуждении вопросов вторичной профилактики.
5. При использовании комбинированной терапии ривароксабаном и АСК необходима регулярная оценка баланса пользы и риска у каждого больного.
6. Оснований для ограничения длительности применения комбинированной терапии нет. Изменение терапии может быть рассмотрено в случае возникновения нежелательного явления, такого как крупное кровотечение, и в иных ситуациях, когда риск возникновения кровотечений становится неприемлемо высоким.
7. Возможность применения комбинированной терапии ривароксабаном и АСК должна быть отражена при ближайшем обновлении клинических рекомендаций по ведению пациентов с ИБС и/или периферическим атеросклерозом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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.
2. Anand S., Bosch J., Eikelboom J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Published online November 10, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1).
3. Connolly S., Eikelboom J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Published Online November 10, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32458-3)
4. World Health Organization. Cardiovascular Diseases FactSheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Accessed August 2017
5. Hiramoto J.S., Katz R., Weisman S. et al. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. *J Am Heart Assoc* 2014;3 (2):e000651.
6. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003;
7. Aboyans V. Ricco J-B, Bartelink M-L. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* (2017) 00, 1–60.

Поступила 20.01.18 (Received 20.01.18)