Канорский С. Г.¹, Васюк Ю. А.², Гридасова Р. А.³, Кастанаян А. А.³, Пагаева Ф. П.⁴,
Садовой В. И.⁵, Сидоров Р. В.³, Терентьев В. П.³, Туаева И. Б.⁴, Фролов Д. В.⁶,
Хаишева Л. А.³, Хрипун А. В.^{3,7}, Чесникова А. И.³

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский Государственный медицинский университет», Краснодар

² ФГБОУ ВО «Московский Государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», Москва

³ ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону

⁴ «Клиника Сердца», медицинский центр ООО, Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания

⁵ ГБУЗ «Республиканская Клиническая больница им. Н. А. Семашко», Симферополь, республика Крым

⁶ «Волгоградский Государственный медицинский университет», Волгоград

⁷ ГБУ РОКБ «Областной Сосудистый центр», Ростов-на-Дону

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АТЕРОСКЛЕРОЗА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ (ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ОТ 16 НОЯБРЯ 2018 г., г. Ростов-на-Дону)

Ключевые слова: стабильное атеросклеротическое сосудистое заболевание, ривароксабан, ацетилсалициловая кислота.

Ссылка для цитирования: Канорский С. Г., Васюк Ю. А., Гридасова Р. А., Кастанаян А. А., Пагаева Ф. П.,
Садовой В. И., Сидоров Р. В., Терентьев В. П., Туаева И. Б., Фролов Д. В., Хаишева Л. А., Хрипун А. В.,
Чесникова А. И. Лечение пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза: новые возможности
(Заключение совета экспертов от 16 ноября 2018 г., г. Ростов-на-Дону). Кардиология. 2019;59(9):97–100.

РЕЗЮМЕ

В резолюции обсуждаются региональные особенности диагностики и лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или заболеванием периферических артерий, методы оценки рисков у пациентов со стабильным течением атеросклеротического заболевания, подтверждаются патогенетическая обоснованность одновременного ингибирования коагуляционного и тромбоцитарного звеньев тромбообразования, а также клиническая значимость нового терапевтического подхода – комбинированного применения ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты (АСК). Освещаются возможные проблемы и пути их решения при внедрении в практику новой схемы антитромботической терапии. Утверждается важность мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями. Экспертами отмечается, что после регистрации соответствующего показателя терапия ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК по 75–100 мг 1 раз в сутки может быть рекомендована большинству больных с атеросклеротическим поражением артерий. Между тем на практике для ее назначения целесообразно в первую очередь рассмотреть пациентов с ИБС и высоким риском развития осложнений – с мультифокальным атеросклеротическим поражением, больных с инфарктом миокарда в анамнезе после прекращения периода двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии, пациентов с сопутствующими сахарным диабетом, сердечной недостаточностью и другими коморбидными заболеваниями, ухудшающими прогноз. Эксперты выражают надежду, что в ближайшее время комбинированная антитромботическая терапия войдет в соответствующие национальные клинические рекомендации.

Kanorsky S. G.¹, Vasuk Y. A.², Gridasova R. A.³, Kastanayan A. A.³, Pagaeva F. P.⁴,
Sadovoy V. I.⁵, Sidorov R. V.³, Terent'ev V. P.³, Tuaeva I. B.⁴, Frolov D. V.⁶,
Khaisheva L. A.³, Khripun A. V.^{3,7}, Chesnikova A. I.³

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow

³ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

⁴ Medical Centre “The Clinic of Heart”, Vladikavkaz, The republic of North Ossetia–Alania

⁵ Crimean Republican Clinical Hospital named after N. A. Semashko, Simferopol, The republic of Crimea

⁶ Volgograd State Medical University, Volgograd

⁷ Regional vascular center of Rostov regional clinical hospital, Rostov-on-Don

TREATMENT OF PATIENTS WITH STABLE MANIFESTATIONS OF ATHEROSCLEROTIC VASCULAR DISEASE: NEW POSSIBILITIES (CONCLUSION OF THE COUNCIL OF EXPERTS FROM NOVEMBER 16, 2018, ROSTOV-ON-DON)

Keywords: stable atherosclerotic vascular disease; rivaroxaban; aspirin.

For citation: Kanorskii S. G., Vasuk Y. A., Gridasova R. A., Kastanayan A. A., Pagaeva F. P., Sadovoy V. I., Sidorov R. V., Terent'ev V. P., Tuaeve I. B., Frolov D. V., Khaisheva L. A., Khripun A. V., Chesnikova A. I. *Treatment of Patients with Stable Manifestations of Atherosclerotic Vascular Disease: New Possibilities (Conclusion of the Council of Experts from November 16, 2018, Rostov-on-Don). Kardiologiia. 2019;59(9):97–100.*

SUMMARY

In the conclusion of the council of experts (list of participants see text) the following issues are discussed: regional specifics of diagnostics and therapy of patients with ischemic heart disease (IHD) and/or peripheral arterial disease (PAD), methods of risk assessment in patients with stable course of atherosclerotic disease, pathogenetic validity of simultaneous inhibition of coagulation and platelet thrombus formation, as well as clinical significance of a novel therapeutic approach – combined use of rivaroxaban and acetylsalicylic acid (ASA). Possible problems and ways to their solution at implementation in clinical practice of the novel scheme of antithrombotic therapy are presented. Importance of multidisciplinary approach to management of patients with IHD and concomitant diseases is stressed. Experts have noted that after registration of the corresponding indication therapy with rivaroxaban 2.5 mg twice daily and ASA 75–100 mg once daily might be recommended to majority of patients with atherosclerotic involvement of blood vessels. In real clinical practice prescription of this therapy is appropriate first of all in patients with IHD and high risk of complications – with multifocal atherosclerosis, with history of myocardial infarction after stoppage of dual antiplatelet therapy, – patients with concomitant diabetes, heart failure, and other prognosis worsening comorbid diseases. Experts express hope that in the nearest time combined antithrombotic therapy will be included into corresponding national clinical recommendations.

Information about the corresponding author: Kanorskii Sergey G. – MD, professor. E-mail: kanorskysg@mail.ru

Актуальность проблемы лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, очень часто представленными ишемической болезнью сердца (ИБС), не вызывает сомнений, что объясняет нацеленность российских государственных структур здравоохранения на снижение смертности от болезней системы кровообращения и, соответственно, на увеличение ожидаемой продолжительности активной жизни людей. В настоящее время смертность среди лиц трудоспособного возраста в Российской Федерации выше, чем в странах Европы. В течение нескольких последних лет в ряде регионов страны отмечается отрицательная динамика показателя смертности, при этом в некоторых регионах, отличающихся более высоким уровнем медицинской помощи, напротив, наблюдается снижение смертности.

ИБС – одна из ведущих причин смерти населения во всем мире, в том числе в России [1]. Согласно данным регистра REACH, пациенты, включенные в данный проект в России, отличались более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с общей популяцией, включавшей как больных с клиническими проявлениями атеросклероза, так и лиц, имевших только факторы высокого риска его развития [2]. В целом, несмотря на современные подходы к ведению пациентов с атеросклеротическими заболеваниями, заключающиеся в отказе от курения, адекватной физической нагрузке, контроле артериального давления и уровня липидов, у 5–10% пациентов ежегодно развиваются повторные атеротромботические осложнения [3]. Таким образом, несмотря на большое внимание к проблеме инвалидизации и смертности от атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, актуальность задачи снижения остаточного риска не уменьшается. Наиболее перспективны

ми способами коррекции остаточного риска у больных с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, представляются липидснижающая терапия, противовоспалительное и анти тромботическое лечение.

Анти тромботическая терапия при ИБС до настоящего времени была ограничена применением антиагрегантов, независимо от уровня индивидуального риска больного. Всем пациентам со стабильной ИБС рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) в низких дозах, и только в случае непереносимости АСК вместо нее предлагалось использовать клопидогрел. При заболевании периферических артерий (ЗПА) с симптомами ишемии нижних конечностей АСК также остается основой длительной анти тромботической терапии [4, 5].

По итогам 2017 г., как в Российской Федерации, так и в Южном федеральном округе зарегистрирована высокая заболеваемость ИБС, причем она возросла по сравнению с аналогичным показателем за 2016 г. На примере Ростовской области можно отметить, что в структуре смертности от болезней системы кровообращения основную роль занимает смерть от ИБС.

В завершившемся в 2017 г. исследовании COMPASS [6] продемонстрировано, что у пациентов с ИБС или ЗПА добавление ривароксана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки к стандартной терапии АСК снижает риск развития суммы таких осложнений, как инфаркта миокарда (ИМ), инсульт и сердечно-сосудистая смерть на 24% (относительный риск – ОР 0,76 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,66 до 0,86; $p < 0,001$) по сравнению с монотерапией АСК. При этом, кроме уменьшения риска наступления отдельных компонентов первичной конечной точки, отмечалось снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 22% (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,64 до 0,96;

$p=0,02$), смерти от ИБС на 27% (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,55 до 0,96; $p=0,03$), а также смерти от всех причин на 18% (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,71 до 0,96; $p=0,01$). Несмотря на ожидаемое увеличение частоты больших кровотечений (ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,40 до 2,05; $p<0,001$), показатель общей клинической пользы, представляющий собой сумму сопоставимых по прогнозу для пациента ишемических осложнений (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) и кровотечений (внутричерепные, в другие жизненно важные органы и смертельные), оказался существенно выше (на 20%; $p<0,001$) в группе комбинированной терапии (АСК + ривароксабан) по сравнению с таковым на фоне монотерапии АСК.

Результаты исследования COMPASS в целом применимы ко всем пациентам с диагностированными клиническими проявлениями атеросклероза. Тем не менее на практике в первую очередь в усилении антитромботической терапии нуждаются больные группы высокого риска, например с мультифокальным поражением артерий, ИМ в анамнезе, сахарным диабетом или сердечной недостаточностью.

Риск повторного атеротромботического осложнения и смерти у пациентов, перенесших ИМ, остается высоким длительное время, что подтверждается данными Шведского регистра с периодом наблюдения до 4 лет [3]. В связи с этим важно отметить особенность результатов комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в проекте COMPASS. В нем показатели эффективности терапии не зависели от давности ИМ, и наблюдался постоянный эффект как у пациентов, относительно недавно (менее года назад) перенесших ИМ, так и у больных с острым коронарным осложнением давностью более 5 лет. Более того, положительные эффекты терапии статистически значимо не различались в группах пациентов с ИМ в анамнезе и без такового, т. е. не зависели ни от давности перенесенного ИМ, ни от самого факта его наличия [7]. Необходимо отметить, что в некоторых регионах России менее 50% больных после острого коронарного синдрома находятся под диспансерным наблюдением, что, соответственно, оказывает негативное влияние на качество вторичной профилактики. Оптимизация организационных мероприятий, заключающаяся в улучшении преемственности ведения таких пациентов, в том числе перенесших ИМ, между стационарным и амбулаторным звеньями системы здравоохранения, между терапевтами и врачами других специальностей, является одной из возможностей улучшения ситуации со смертностью пациентов с ИБС в регионах.

Исследование COMPASS также представляет большой интерес с точки зрения выявленного положительного влияния не только на коронарные осложнения, но и на риск ишемических событий при ЗПА. В данном исследовании принимали участие пациенты с атеро-

склеротическим поражением сонных артерий и артерий нижних конечностей, и в этих группах эффективность терапии соответствовала результатам проекта в целом. К сожалению, в клинической практике взаимодействие кардиологов и сердечно-сосудистых хирургов не всегда отвечает современным требованиям ведения пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением. Часто отсутствие необходимой медикаментозной поддержки пациента может сводить к минимуму все усилия, прикладываемые при оперативном вмешательстве. В исследовании COMPASS было продемонстрировано, что у пациентов с ЗПА ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в дополнение к АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки статистически значимо снижает риск развития как сердечно-сосудистых исходов, так и сосудистых событий в области нижних конечностей, в том числе их ампутаций, на 70% (ОР 0,30 при 95% ДИ от 0,11 до 0,80; $p=0,011$) в сравнении с монотерапией АСК [8]. Учитывая, что смертность пациентов с ЗПА через 1 год после большой ампутации нижней конечности достигает 48,3% [9], очевидна актуальность снижения риска развития этого осложнения. Следовательно, при ведении больных с периферическим атеросклерозом важен этап не только хирургического, но и медикаментозного лечения, а необходимым элементом организации помощи таким пациентам должно быть построение междисциплинарного взаимодействия между врачами различных специальностей.

Остается нерешенным вопрос о диагностике поражения других сосудистых бассейнов при выявлении коронарной патологии. Измерение лодыжечно-плечевого индекса в поликлиниках практически не проводится, что обуславливает низкую частоту выявления атеросклероза периферических артерий. Приказ министра здравоохранения России от 2016 г., регламентирующий введение аппарата для измерения лодыжечно-плечевого индекса в стандарт оснащения отделений функциональной диагностики, на практике не увеличил частоту выявления поражений артерий нижних конечностей. Вероятно, этим обусловлено отсутствие изменений в тактике лечения пациентов, не имеющих показаний к хирургическому вмешательству, – их терапия оставалась стандартной вне зависимости от степени риска развития осложнений. В связи с появлением возможности усиления антитромботической терапии у таких пациентов, диагностика мультифокального поражения артерий становится чрезвычайно актуальной, в том числе для врачей первичного звена здравоохранения. Использование клинико-инструментальных методов диагностики атеросклеротического поражения периферических артерий должно быть расширено на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Одним из ограничений на пути широкого внедрения в клиническую практику нового подхода к антитромботи-

ческой терапии пациентов с атеросклерозом может стать отсутствие обсуждаемой схемы лечения в клинических рекомендациях. В связи с этим представляется обоснованным внесение данного положения в соответствующие руководства при ближайшем их пересмотре с возможным классом рекомендации IIА. При этом особое внимание следует уделить пациентам групп высокого риска – больным с мультифокальным атеросклерозом, ИМ в анамнезе, сопутствующим сахарным диабетом, сердечной недостаточностью и другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В то же время назначение комбинированной терапии не обосновано у пациентов с очень высоким риском кровотечений, например, при наличии желудочно-кишечного кровотечения в недавнем прошлом, внутричерепного кровотечения в анамнезе, выраженной анемии. В некоторых случаях для снижения риска кровотечений может быть рассмотрено дополнительное назначение ингибиторов протонного насоса (например, пантопразола). При проведении комбинированного анти тромботического лечения необходима регулярная переоценка баланса пользы и риска фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Federal State Statistics Service. Modern problems of medical support of patients with cardiological diseases (according to the results of the project "Obtaining statistical information on the quality and availability of medical care for patients with cardiological profile"). Analytical note. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Современные проблемы медицинского обеспечения больных с кардиологическими заболеваниями (по результатам проекта «Получение статистической информации о качестве и доступности медицинской помощи больным кардиологического профиля»). Аналитическая записка. Доступно на: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/]
2. 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
3. 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
4. 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/ehi296
5. 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
6. 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
7. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanis 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
8. 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
9. Jones WS, Patel MR, Dai D, Vemulapalli S, Subherwal S, Stafford J et al. High mortality risks after major lower extremity amputation in Medicare patients with peripheral artery disease. *American Heart Journal*. 2013;165(5):809-815.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.12.002

Поступила 20.04.19 (Received 20.04.19)

Заключение

Для повышения эффективности медицинской помощи пациентам с атеросклеротическими заболеваниями представляется очень важным повышение качества диспансеризации больных ишемической болезнью сердца с коррекцией их терапии при необходимости. Требуется повышение эффективности использования инструментальных методов диагностики мультифокального поражения артерий, а также лабораторных методов контроля за результатами лечения с достижением рекомендованных целевых показателей. Актуальны выявление и коррекция модифицируемых факторов риска развития атеросклероза. Для объединения усилий кардиологов, терапевтов, хирургов, эндокринологов, а также специалистов по функциональной диагностике и визуализирующим технологиям в разработке и внедрении единой стратегии профилактики, диагностики и лечения осложнений ишемической болезни сердца и/или заболеваний периферических артерий, а также сопутствующей патологии, необходим мультидисциплинарный подход с привлечением врачей перечисленных специальностей к ведению этих пациентов.