

**Современные возможности анти тромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом**Остроумова О. Д.<sup>1,2</sup>, Кочетков А. И.<sup>1</sup>, Кириченко А. А.<sup>1</sup>, Клепикова М. В.<sup>1</sup>, Головина О. В.<sup>1</sup>, Аляутдинова И. А.<sup>1</sup>

Почти половина пациентов с ишемической болезнью сердца имеет сопутствующий сахарный диабет, а это, в свою очередь, существенно повышает сердечно-сосудистый риск. Современные подходы к терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидным сахарным диабетом направлены на снижение риска сердечно-сосудистых событий, и основой анти тромботической терапии для таких пациентов остается ацетилсалициловая кислота. При применении комбинированной терапии ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой обеспечивается снижение риска значимых событий у разных категорий больных, профиль безопасности двойной анти тромботической терапии остается неизменно оптимальным безотносительно к характеру сопутствующих заболеваний.

**Отношения и деятельность.** Публикация статьи поддержана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов. PR-XAR-RU-0567-1.

**Ключевые слова:** анти тромботическая терапия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ривароксабан.

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Остроумова О. Д.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Кочетков А. И. — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, ORCID: 0000-0001-5801-

3742, Кириченко А. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и полиморбидной патологии, ORCID: 0000-0001-8364-7472, Клепикова М. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, ORCID: 0000-0003-4258-1889, Головина О. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, ORCID: 0000-0001-8579-7167, Аляутдинова И. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, ORCID: 0000-0003-3076-2180.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
ostroumova.olga@mail.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, АСР — абсолютное снижение риска, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КК — клиренс креатинина, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 28.08.2020

Рецензия получена 07.09.2020

Принята к публикации 09.09.2020



**Для цитирования:** Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Кириченко А. А., Клепикова М. В., Головина О. В., Аляутдинова И. А. Современные возможности анти тромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(9):4077. doi:10.15829/1560-4071-2020-4077

**Up-to-date potential of antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease and diabetes**Ostroumova O. D.<sup>1,2</sup>, Kochetkov A. I.<sup>1</sup>, Kirichenko A. A.<sup>1</sup>, Klepikova M. V.<sup>1</sup>, Golovina O. V.<sup>1</sup>, Alyautdinova I. A.<sup>1</sup>

Almost half of patients with coronary artery disease (CAD) have concomitant diabetes, and this, in turn, significantly increases cardiovascular risk. Modern approaches to the treatment of patients with CAD and comorbid diabetes are aimed at reducing cardiovascular risk, and acetylsalicylic acid remains the basis of antithrombotic therapy for such patients. Combined therapy with rivaroxaban and acetylsalicylic acid reduces risk of significant events in different categories of patients. The safety profile of dual antithrombotic therapy remains invariably optimal, regardless of comorbidities.

**Relationships and Activities.** The publication of the article was supported by Bayer, which in not influenced the authors' own opinions.

**Key words:** antithrombotic therapy, coronary artery disease, diabetes, rivaroxaban.

Ostroumova O. D.\* ORCID: 0000-0002-0795-8225, Kochetkov A. I. ORCID: 0000-0001-5801-3742, Kirichenko A. A. ORCID: 0000-0001-8364-7472, Klepikova M. V. ORCID: 0000-0003-4258-1889, Golovina O. V. ORCID: 0000-0001-8579-7167, Alyautdinova I. A. ORCID: 0000-0003-3076-2180.

\*Corresponding author:  
ostroumova.olga@mail.ru

**Received:** 28.08.2020 **Revision Received:** 07.09.2020 **Accepted:** 09.09.2020

**For citation:** Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Kirichenko A. A., Klepikova M. V., Golovina O. V., Alyautdinova I. A. Up-to-date potential of antithrombotic therapy in patients with coronary artery disease and diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(9):4077. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4077

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow;

<sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в мире: по оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистые нарушения становятся ежегодно причиной ~17,5 млн летальных исходов [1]. В свою очередь, в структуре как общей смертности, так и смертности от ССЗ, подавляющее большинство случаев связано с ишемической болезнью сердца (ИБС) — в 2016г количество фатальных исходов, обусловленных ИБС, превышало 9 млн [2, 3]. К 2020г глобальное бремя ИБС по оценкам ВОЗ может достичь 47 млн лет жизни с поправкой на нетрудоспособность [4]. Несмотря на тренд снижения распространённости ССЗ в целом и ИБС, в частности, абсолютное количество пациентов с данными заболеваниями остаётся крайне высоким [2, 3]. В Российской Федерации по данным Росстата распространённость ИБС составляет 5208 случаев на 100 тыс. населения [5], и ежегодно она является причиной >80% смертей, ассоциированных с ССЗ [6]. Принимая во внимание столь высокое значение ИБС как одного из ведущих факторов, снижающих продолжительность жизни населения и определяющих нагрузку на систему здравоохранения, становится очевидной необходимость совершенствования принципов профилактики и лечения данного заболевания.

В настоящее время для профилактики ишемических событий у пациентов с острым коронарным синдромом, чрескожным коронарным вмешательством с установкой стента в анамнезе применяются антитромбоцитарные препараты, в т.ч. в виде двойной антиагрегантной терапии (сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) с блокаторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов) [7-9], которая также может быть рассмотрена в определенных ситуациях и у пациентов с заболеваниями периферических артерий (ЗПА) [10]. Такой подход к ведению пациентов обеспечивает снижение риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сердечно-сосудистой смертности, однако, как следует из результатов исследований CAPRIE (Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events) [11], CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) [12] и PEGASUS-TIMI54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin — Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) [13], двойная антитромбоцитарная терапия не показывает статистически значимого влияния на показатели общей смертности. В силу этого на сегодняшний день существуют альтернативные стратегии профилактики ишемических событий у пациентов с ИБС, особенно при сочетании ее с сахарным диабетом (СД) 2 типа, который, как указано выше, существенно ухудшает прогноз. В частности, одним из таких подходов является назначение в комбинации с АСК вто-

рого антитромботического препарата для длительной вторичной профилактики неблагоприятных событий у пациента с атеросклеротическим ССЗ и без высокого геморрагического риска, в т.ч. при наличии коморбидного СД [7]. Эти позиции закреплены в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами 2019г [7], а также в Европейских рекомендациях по диабету, предиабету и ССЗ 2019г [14] как рекомендации IIa класса. Среди антитромботических препаратов доказательную базу в отношении профилактики ишемических событий у коморбидных пациентов с ИБС, атеросклеротическим поражением периферических артерий и СД 2 типа имеет представитель класса прямых оральных антикоагулянтов — ривароксабан, и далее нам бы хотелось рассмотреть его возможности у столь сложной категории пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР).

Центральным исследованием, в котором изучались преимущества добавления ривароксабана к терапии АСК у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, явилось многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) [15, 16]. В него включались больные с ИБС, под которой подразумевалось наличие в анамнезе ИМ в предшествующие 20 лет или стенокардии с многососудистым поражением коронарного русла или проведение процедур реваскуляризации миокарда также при подтвержденном многососудистом поражении, а также пациенты с ЗПА, в свою очередь, определявшимися как перемежающаяся хромота в сочетании с объективными признаками поражения артерий или процедура реваскуляризации/ампутация в анамнезе, ранее выполненная реваскуляризация сонных артерий либо их бессимптомный стеноз по меньшей мере на 50%. Возраст участников должен был составлять ≥65 лет. Если пациент имел возраст моложе 65 лет, то для его включения в исследование обязательным являлось либо наличие поражения как минимум двух сосудистых регионов, либо присутствие по крайней мере двух дополнительных факторов риска. В исследование в числе прочего не входили больные с высоким риском кровотечений, лица, кому требовалась двойная антитромбоцитарная терапия, применение антиагрегантных препаратов, отличных от АСК, а также назначение оральных антикоагулянтов. Первичной конечной точкой по критерию “эффективность” являлось сочетание ИМ, инсульта, сердечно-сосудистых смертей. В качестве вторичных конечных точек рассматривалась общая смертность, а также большие неблагоприятные события со стороны сосудистой системы конечностей (в т.ч. ампутации). Первичной конечной точкой по критерию “безопасность” служило сочетание фатальных кровотечений, клиниче-

ски выраженных кровотечений из того или иного органа, состояние которого требует мониторингования в данный момент времени, кровотечения в области операционного поля, требующего повторного хирургического вмешательства, и кровотечений, ведущих к госпитализации. В исследовании COMPASS также изучалось влияние блокатора протонной помпы на частоту желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих антитромботическую терапию. Согласно дизайну, был предусмотрен 30-дневный вводный период приема 100 мг АСК и ривароксабана-плацебо (кроме пациентов, включавшихся в период 4-14 дней после коронарного шунтирования). В дальнейшем больные рандомизировались в три группы терапии: АСК 100 мг/сут., ривароксабан 5 мг 2 раза/сут. и комбинированной терапии АСК 100 мг/сут. и ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут. Пациенты совершали первый контрольный визит через 1 мес., а затем наблюдались каждые 6 мес. В исследование вошло 27395 пациентов, и оно было прекращено досрочно (медиана фактического периода наблюдения 23 мес.) в силу явного превосходства эффективности комбинированной терапии ривароксабаном и АСК. Первичная конечная точка по критерию “эффективность” в группе комбинированного лечения в сравнении с монотерапией АСК зафиксирована у статистически значимо меньшего количества пациентов — соответственно, у 4,1% и 5,4% (снижение риска на 24%; отношение рисков (ОР) 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,66-0,86;  $p < 0,001$ ;  $z = -4,126$ ). Вместе с тем, на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией АСК чаще возникали большие кровотечения — соответственно, у 3,1% и 1,9% (ОР 1,70; 95% ДИ 1,40-2,05;  $p < 0,001$ ). Однако между группами лечения ривароксабан+АСК и монотерапией АСК отсутствовали различия в частоте фатальных и внутричерепных кровотечений, что говорит о хорошем профиле безопасности данного варианта двойной антитромботической терапии. В дополнение к этому, на фоне применения ривароксабана в сочетании с АСК по сравнению с монотерапией АСК наблюдалось снижение смертности от всех причин — соответственно, 3,4% и 4,1% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,71-0,96;  $p = 0,01$ ;  $p = 0,0025$ ).

В реальной клинической практике наличие одного заболевания у пациента встречается относительно редко, особенно, если это заболевания атеросклеротического генеза, к числу которых относится и ИБС [17]. Это, прежде всего, обусловлено тем, что факторы риска возникновения ИБС являются также факторами, предрасполагающими к возникновению и других состояний. Среди таких факторов прежде всего следует отметить возраст, нарушение липидного состава крови, артериальную гипертонию, курение, низкую физическую активность, ожирение и, особенно, СД [18], причем именно СД играет одну из

важнейших ролей в формировании очень высокого ССР. У больных с ИБС частота сопутствующего СД составляет 38,3% [19]. С другой стороны, у больных с СД 2 типа сопутствующая ИБС встречается приблизительно в 21,2% случаев [20].

В общей структуре заболеваемости и смертности у пациентов с СД ССЗ неизменно занимают лидирующую позицию [21]. Так, по данным крупного мета-анализа, объединившего данные почти 700 тыс. человек, наличие СД 2 типа повышает риск развития ИБС в 2 раза, внезапной сердечной смерти в 2,31 раза, прочих сосудистых смертей в 1,73 раза, нефатального ИМ в 1,82 раза [14]. Неизменно неблагоприятная прогностическая значимость СД 2 типа закономерно сохраняется и у коморбидных пациентов с атеротромботическими заболеваниями, в т.ч. с ИБС. У этой категории больных сопутствующий СД 2 типа увеличивает риск ИМ, сердечно-сосудистой смерти и инсульта на 44% (ОР 1,44; 95% ДИ 1,57-0,85;  $p < 0,001$ ) [22]. СД 2 типа ухудшает прогноз у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. В частности, среди пациентов с установленными стентами с лекарственным покрытием при наличии СД риск больших неблагоприятных сердечных событий возрастал на 25%, а риск необходимости в повторной реваскуляризации миокарда — на 54% [23].

Немаловажен и тот факт, что несмотря на успехи в ведении пациентов с СД и внедрение в клиническую практику инновационных сахароснижающих препаратов, распространённость данного заболевания в мире продолжает стремительно расти, и параллельно с этим увеличивается бремя риска ассоциированных осложнений [21]. По оценкам экспертов на 1 января 2018г число лиц с СД 2 типа в мире составляло ~425 млн, причем у половины из них это заболевание оставалось не диагностированным, и по прогнозам к 2045г в общемировых масштабах количество новых случаев СД 2 типа может превысить 600 млн [14]. В Российской Федерации на 1 января 2019г на диспансерном учете с СД 2 типа находилось 4,2 млн человек. Сходным образом, как уже было указано выше, остаётся высоким бремя ССЗ, прежде всего, ИБС: в 2016г ведущей причиной смертей на планете являлась именно ИБС — из 56,9 млн зарегистрированных летальных исходов 15,2 млн были связаны с ИБС и цереброваскулярными событиями [24]. Следовательно, для реальной клинической практики крайне актуальны вопросы совершенствования подходов к улучшению прогноза у пациентов с ИБС и сопутствующим СД.

Потому следует представить данные субанализа [25] исследования COMPASS, опубликованного в 2020г, целью которого явилась оценка частоты описанных выше базовых конечных точек основного протокола среди 2 групп пациентов: принимавших АСК 100 мг в режиме монотерапии и получавших

комбинированное лечение АСК 100 мг/сут. в сочетании с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. в зависимости от наличия у них СД. В данный субанализ вошли 18278 больных (из них СД имели 6922 человека). Средний возраст рассматриваемой популяции составил 67-69 лет, женщины — 21-24%, ИБС имели 92-88%, ИМ в анамнезе имели 60-64%, ЗПА — 25-32%, артериальную гипертензию — 71-82%, инсульт — 3-5%. В результате субанализа было продемонстрировано, что преимущества комбинированной антитромботической терапии ривароксабаном в сочетании с АСК по сравнению с применением АСК являются сопоставимыми в группах с сопутствующим СД и без такового — для первичной конечной точки по критерию “эффективность”, соответственно, ОР 0,74;  $p=0,002$  и ОР 0,77;  $p=0,005$ ;  $p$  для взаимодействия  $=0,77$ ; для общей смертности — ОР 0,81;  $p=0,05$  и ОР 0,84;  $p=0,09$ ;  $p$  для взаимодействия 0,82. Абсолютное снижение риска (АСР) было более выражено в группе пациентов с СД, но в целом группы получили сходную общую клиническую пользу — соответственно, для первичной конечной точки по критерию “эффективность” АСР через 3 года составило 2,3% и 1,4%;  $p$  для взаимодействия  $<0,0001$ ; АСР для общей смертности 1,9% и 0,6%;  $p$  для взаимодействия  $=0,02$ ; АСР для больших сосудистых событий 2,7% и 1,7%;  $p$  для взаимодействия  $<0,0001$ . Поскольку риски кровотечений оказались сходными среди больных с СД и без него, предопределённая общая клиническая польза (сочетание ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смертности, фатальных кровотечений или кровотечений из критически значимого в данный момент времени органа) была более выражена среди первых пациентов (с СД) — 2,7% и 1,7%, соответственно,  $p$  для взаимодействия 0,001. На основе данных, полученных в рамках описываемого субанализа, авторы пришли к выводу, что у больных со стабильным атеросклеротическим поражением сосудистого русла применение комбинированной антитромботической терапии в виде сочетания АСК 100 мг и ривароксана 2,5 мг 2 раза/сут. обеспечивает сходное улучшение прогноза в отношении коронарных, цереброваскулярных и периферических сосудистых событий у больных с СД и без такового. Принимая во внимание исходно более высокий риск у пациентов с СД, абсолютная общая клиническая польза у них представляется более выраженной, включая в три раза более выраженное снижение общей смертности.

Таким образом, у пациентов с ИБС и сопутствующим СД двойная антитромботическая терапия ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. в сочетании с АСК по сравнению с монотерапией АСК обеспечивает улучшение прогноза в отношении сердечно-сосудистых событий, при этом сохраняя хороший профиль безопасности.

Как и ИБС, другим клинически значимым состоянием являются ЗПА. И как показывают исследования, СД вне зависимости от своего типа служит, с одной стороны, заболеванием, повышающим риск их возникновения, а с другой стороны, существенно ухудшает прогноз при их исходном наличии [26-29]. В общемировых масштабах ЗПА страдают ~202 млн человек и из них 40 млн живут в Европе [10]. Распространённость поражений периферических артерий с тяжёлой ишемией, угрожающей жизнеспособности конечности, довольно небольшая — 0,4%, ежегодная заболеваемость такой формой ЗПА составляет от 500 до 1000 новых случаев в год на 1 млн человек и выше среди больных с СД [10]. Сопутствующий СД встречается чаще у больных с критической ишемией нижних конечностей, его распространённость здесь достигает 50% [30]. Ассоциированные с ЗПА ампутации нижних конечностей (как выше, так и ниже коленного сустава) встречаются в пределах 120-500 случаев на миллион [10]. Важно отметить, что в последнее десятилетие число пациентов с ЗПА возросло (приблизительно на 23%), это связано со старением населения в мире, а также с широкой распространённостью СД и курения [10]. По эпидемиологическим данным [29] СД повышает риск развития ЗПА в 2-4 раза и присутствует в качестве коморбидности у 12-20% больных с поражением периферических артерий. Согласно результатам Фрамингемского исследования СД повышает риск перемежающейся хромоты у мужчин в 3,5 раза, у женщин — в 8,6 раза и, кроме того, является фактором, ухудшающим отдаленные результаты реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей [29]. СД повышает риск поражения дистальных сегментов сосудистого русла при ЗПА и многососудистого поражения при ИБС, что в конечном счёте приводит к более частой необходимости, в сравнении с лицами без СД, выполнения шунтирующих операций на периферических и коронарных артериях [28]. У больных с СД риск ЗПА с вовлечением в процесс одного сосуда повышен в 1,96 раза, двух сосудов — в 2,35 раза, трех сосудов — в 2,87 раза [27]. Аналогичным образом при СД повышается риск больших ампутаций конечностей, который возрастает в 5-15 раз, а у пациентов в возрасте 65-74 лет увеличивается в 23,5 раза [30].

Исходя из вышесказанного, очевидна необходимость совершенствования терапии, направленной на снижение сосудистых рисков у пациентов с ЗПА. Следует отметить, что в Европейских рекомендациях по диабету, предиабету и ССЗ 2019г [14] эксперты указывают на возможность применения именно ривароксана (2,5 мг 2 раза/сут.) в сочетании с АСК 100 мг/сут. у больных с СД и симптомными ЗПА без высокого геморрагического риска (рекомендации Па класса). Это связано с доказанной эффективностью



комбинации ривароксабана и АСК в такой ситуации, подтвержденной, в частности, ещё в одном субанализе [31] исследования COMPASS, в который вошли 7470 пациентов с ЗПА (средний возраст ~68 лет, 71-73% — мужчины). Среди них СД имели ~44% больных, симптомное поражение артерий нижних конечностей — 54-57% лиц, симптомное заболевание сонных артерий — 25-27%. Медиана периода наблюдения равнялась 21 мес. Ключевой составной конечной точкой в отношении ЗПА являлось сочетание больших неблагоприятных событий со стороны конечностей — их острая или хроническая ишемия, в т.ч. с большими ампутациями (выше плюсны), и комбинация данных событий с сердечно-сосудистыми осложнениями (ИМ, сердечно-сосудистая смерть и инсульт). В результате было обнаружено, что комбинированное лечение ривароксабаном и АСК в сравнении с монотерапией АСК снижает риск больших неблагоприятных событий со стороны конечностей — частота этой составной конечной точки в группах составила, соответственно, 1% и 2%, ОР 0,54, 95% ДИ 0,35-0,82,  $p=0,0037$ ; а также уменьшает риск проведения больших ампутаций на 70% (ОР 0,30; 95% ДИ 0,11-0,80,  $p=0,011$ ) и наступления комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки — соответственно, 5% и 7%, ОР 0,72, 95% ДИ 0,57-0,90,  $p=0,0047$ . В группе применения ривароксабана+АСК в сравнении с монотерапией АСК отмечалась большая частота кровотечений — соответственно, 3% и 2%; ОР 1,61; 95% ДИ 1,12-2,31,  $p=0,0089$ . Вместе с тем, частота фатальных кровотечений и кровотечений из органов, состояние которых критически важно в данный момент времени, между группами не различалась.

Таким образом, у пациентов с ЗПА и СД комбинированное лечение ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. в сочетании с АСК по сравнению с монотерапией АСК обеспечивает снижение риска ишемических осложнений со стороны пораженной конечности, включая снижение необходимости в проведении ампутаций, при этом не происходит увеличение частоты фатальных кровотечений. Подобная схема двойной антитромботической терапии может обуславливать существенное улучшение прогноза пациентов с ЗПА и сопутствующим СД.

Еще одной часто встречающейся коморбидностью у пациентов с ИБС и прочими заболеваниями атеросклеротического генеза является поражение почек. Здесь следует привести данные регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) [19, 32], в который входили пациенты в возрасте 45 лет и старше с наличием ИБС, цереброваскулярных заболеваний, ЗПА или по крайней мере тремя факторами риска атеротромботических событий. В общей сложности в регистр вошло 67888 больных, средний возраст составил  $68,5 \pm 10,1$  лет, 63,7% мужчин. ИБС имели 59,3% включенных лиц, цереб-

роваскулярные заболевания — 27,2%, ЗПА — 12,2%, СД — 44,3%. Данные о функциональном состоянии почек имелись у 51208 человек [32]. Было обнаружено, что среди пациентов с атеросклеротическими ССЗ хроническая болезнь почек (ХБП) 2 стадии (согласно дизайну регистра, клиренс креатинина (КК) 60-89 мл/мин) встречается в 38,0% случаев, ХБП 3а и 3б стадии (КК 30-59 мл/мин) — в 31,0% случаев, а ХБП 4 и 5 стадий (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин) — в 3,7%. В настоящее время абсолютно доказана прогностически неблагоприятная роль поражения почек как фактора, существенно повышающего ССР [33, 34]. В частности, в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in the Communities) продемонстрировано [35], что снижение СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ассоциируется с повышением ССР на 5-6%, а результаты исследования VALIANT свидетельствуют о предиктивной значимости даже умеренного снижения функции почек — в этой работе СКФ, находящаяся в диапазоне 60-74 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, увеличивала риск сердечно-сосудистой смертности на 14% и на 10% риск комбинированной конечной точки, включавшей в себя повторный ИМ, хроническую сердечную недостаточность, инсульт и внезапную сердечную смерть [36]. Сходным образом, наличие сопутствующего снижения КК повышает риск смертельных исходов у пациентов с ИМ в 2,4-5,4 раза [37].

С другой стороны, как следует из данных регистра ERA-EDTA (European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association) [38], СД является ведущей причиной терминальной ХБП — в структуре основных причин ее развития на долю СД приходится 30,3% случаев. В дополнение к этому, наличие сочетания СД и ХБП существенно увеличивает ССР, а у пациентов с уже имеющейся ИБС данные заболевания в качестве коморбидных состояний доказанно повышают частоту смертельных исходов [39]. Здесь заслуживает внимания ретроспективное наблюдательное когортное исследование Nakeem A, et al. [39], в котором изучалось влияние состояния функции почек на прогноз у пациентов с подозрением на ИБС, прошедших однофотонную эмиссионную компьютерную томографию для оценки перфузии миокарда, в зависимости от наличия у них СД. В работу вошло 1747 больных (средний возраст  $65 \pm 10$  лет, 37% имели СД). Средний период наблюдения в исследовании составил  $2,15 \pm 0,8$  лет. Первичной конечной точкой являлась кардиогенная смерть. Критерием для диагностики ХБП являлось снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В результате было обнаружено, что после поправки на возраст, фракцию выброса левого желудочка, ИБС в анамнезе и другие факторы, одновременное сосуществование у пациента СД и ХБП повышает риск кардиогенной смерти в 2,7 раза в сравнении с пациентами без дан-

ных заболеваний ( $p=0,001$ ). Кроме того, среди подгруппы пациентов, имевших в анамнезе ИБС ( $n=732$ ), однолетняя частота кардиогенных смертей была наивысшей при наличии сочетания СД и ХБП (9,2%) по сравнению с лицами, у которых имелась только ХБП (4,7%) или только СД (2,8%) или не было ни того, ни другого заболевания (1,9%).

Следовательно, крайне актуальным является вопрос совершенствования вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклеротическими ССЗ и коморбидными СД и ХБП. Необходимо привести данные еще одного субанализа [40] неоднократно упомянутого выше исследования COMPASS. Целью рассматриваемого субанализа являлась сравнительная оценка влияния двойной антитромботической терапии (ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут. + АСК 100 мг) и монотерапии АСК 100 мг у пациентов с ССЗ атеросклеротического генеза в зависимости от наличия снижения СКФ. В данном субанализе больные были разделены на две группы — с СКФ  $<60$  мл/мин ( $n=6276$ ) и СКФ  $\leq 60$  мл/мин ( $n=21111$ ). СД в указанных группах имели, соответственно, 41,1% и 36,7% больных, ИБС — 88,6% и 91,2%, ЗПА — 33,1% и 25,5%, ИМ в анамнезе — 60,9% и 62,5%, инсульт — 5,2% и 3,3%. В результате авторы обнаружили, что частота как первичной конечной точки по критерию “эффективность” (сочетание сердечно-сосудистых смертей, ИМ и инсультов), так и больших кровотечений, была выше среди больных с нарушением функции почек и распространенность этих событий обратно коррелировала с величиной СКФ. Сочетанное применение ривароксабана с АСК по сравнению с монотерапией АСК обеспечивало статистически значимо более выраженное снижение риска наступления первичной конечной точки как в группе с СКФ  $\geq 60$  мл/мин (соответственно, 3,5% и 4,5%; ОР 0,76; 95% ДИ 0,64–0,90), так и в группе с СКФ  $<60$  мл/мин (соответственно, 6,4% и 8,4%; ОР 0,75; 95% ДИ 0,60–0,94). И такое улучшение прогноза на фоне применения ривароксабана в сочетании с АСК было сопоставимо в указанных группах больных. Частота больших кровотечений была выше на фоне применения двойной антитромботической терапии в сравнении с монотерапией АСК как среди пациентов с СКФ  $\geq 60$  мл/мин (соответственно, 2,9% и 1,6%; ОР 1,81; 95% ДИ 1,44–2,28), так и среди больных с СКФ  $<60$  мл/мин (соответственно, 3,9% и 2,7%; ОР 1,47; 95% ДИ 1,05–2,07), но статистически значимо не различалась между рассматриваемыми группами функционального состояния почек. Исходя из данных описанного субанализа исследования COMPASS [40] можно сделать вывод о том, что профиль эффективности и безопасности комбинированной терапии ривароксабаном и АСК в сравнении с применением только АСК не зависит

от наличия у пациентов сопутствующей ХБП и сопоставим с основными результатами в общей популяции участников работы.

Следовательно, у пациентов с ИБС, помимо СД, ещё одной часто встречающейся коморбидностью, ухудшающей прогноз, является ХБП. Двойная антитромботическая терапия ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. и АСК позволяет улучшить прогноз у таких пациентов, при этом не увеличивая риски кровотечений, по сравнению с лицами без поражения почек.

### Заключение

Практически половина пациентов с ИБС имеет сопутствующий СД, а это, в свою очередь, существенно повышает ССР. Имеющиеся на сегодняшний день подходы ко вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и СД в подавляющем большинстве случаев сводятся к применению АСК. Однако в настоящее время существуют и иные стратегии улучшения прогноза у больных с ИБС и СД, которые отражены в ведущих международных и российских клинических рекомендациях, включая Европейские рекомендации по хроническим коронарным синдромам. Среди них доказанными преимуществами по сравнению с монотерапией АСК обладает двойная антитромботическая терапия ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. (препарат Ксарелто, Байер, Германия) и АСК 100 мг, положительное влияние которой в сравнении с монотерапией АСК было продемонстрировано, в частности, в исследовании COMPASS, где более трети участников имели СД, и в соответствующем субанализе этого исследования. Среди ССЗ атеросклеротического генеза важное место занимают ЗПА, течение которых существенно осложняется при наличии сопутствующего СД. Кроме того, у пациентов с атеросклеротическими ССЗ и СД сильным предиктором увеличения риска сердечно-сосудистой смертности является ХБП. Как следует из результатов анализа данных исследования COMPASS, у указанных категорий больных сочетанное применение ривароксабана и АСК также обеспечивает улучшение прогноза по сравнению с монотерапией АСК, соответственно, снижая риск ампутаций и уменьшая вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Наконец, важно подчеркнуть, что у пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями профиль безопасности комбинированной терапии ривароксабаном и АСК остается неизменно оптимальным вне зависимости от характера коморбидной патологии.

**Отношения и деятельность.** Публикация статьи подержана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов. PP-XAR-RU-0567-1.

## Литература/References

- World health organisation. Cardiovascular diseases. [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/ru/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/) (28 августа 2020)
- Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, et al. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(6):e005375. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.
- Epidemiology of IHD. Epidemiology of ischaemic heart disease (IHD) <https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Epidemiology-of-IHD> (28 august 2020)
- Kandaswamy E, Zuo L. Recent Advances in Treatment of Coronary Artery Disease: Role of Science and Technology. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2). doi:10.3390/ijms19020424.
- Oksenoit GK, Nikitina SYu, Ageeva LI, et al. Health care in Russia. 2017: Statistical collection/Rosstat. M., 2017, 170 p. (In Russ.) Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю., Агеева Л.И. и др. Здоровоохранение в России. 2017: Стат.сб./Росстат. М., 2017, 170 с. ISBN 978-5-89476-448-1.
- Boytsov SA, Pogossova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Порогосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39. doi:10.1016/s0140-6736(96)09457-3.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-17. doi:10.1056/NEJMoa060989.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
- Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol*. 2017;33(8):1027-35. doi:10.1016/j.cjca.2017.06.001.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
- Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р.Г., Симаненкова В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2016, ID: KP155. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2016, ID: KP155. <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-stabilnaja-ishemicheskaja-bolez-n-serdtsa-utv-minzdravom-rossii/>
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9. doi:10.1001/jama.295.2.180.
- Einarsson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83. doi:10.1186/s12933-018-0728-6.
- Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3200-23. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.020.
- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman 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.
- Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, et al. Impact of Diabetic Status on Outcomes After Revascularization With Drug-Eluting Stents in Relation to Coronary Artery Disease Complexity: Patient-Level Pooled Analysis of 6081 Patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(2):e003255. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003255.
- World Health Organisation. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (28 August 2020).
- Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Insights From the COMPASS Trial. *Circulation*. 2020;141(23):1841-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448.
- Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1433-7. doi:10.2337/diacare.24.8.1433.
- Kamil S, Sehested TSG, Carlson N, et al. Diabetes and risk of peripheral artery disease in patients undergoing first-time coronary angiography between 2000 and 2012 — a nationwide study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):234. doi:10.1186/s12872-019-1231-1.
- Frank U, Nikol S, Belch J, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019;48(Suppl 102):1-79. doi:10.1024/0301-1526/a000834.
- Bockeria LA, Pokrovsky AV, Akchurin RS, et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. Moscow, 2019, 89 p. (In Russ.) Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчури Р.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Москва, 2019, 89 с. [http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations\\_LLA\\_2019.pdf](http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf).
- Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes*. 2015;6(7):961-9. doi:10.4239/wjdv6.i7.961.
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219-29. doi:10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
- Dumaine RL, Montalescot G, Steg PG, et al. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. *Am Heart J*. 2009;158(1):141-8.e1. doi:10.1016/j.ahj.2009.05.011.
- Lima EG, Batista DV, Martins EB, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease. *Advances in Nephrology*. 2018;193. doi:10.5772/intechopen.79607.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):47-55. doi:10.1016/s0735-1097(02)02663-3.
- Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1285-95. doi:10.1056/NEJMoa041365.
- Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med*. 2002;137(7):563-70. doi:10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00007.
- Wieczek A, Wanner C, Caskey FJ, et al. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2013. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2015. <https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2013.pdf>.
- Hakeem A, Bhatt S, Karmali KN, et al. Renal function and risk stratification of diabetic and nondiabetic patients undergoing evaluation for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(7):734-45. doi:10.1016/j.jcmg.2010.06.001.
- Fox KAA, Eikelboom JW, Shestakovsky O, et al. Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Vascular Disease and Renal Dysfunction: From the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(18):2243-50. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.048.