

# Терапевтические аспекты выбора анти тромботической терапии у пациентов с мультифокальным поражением периферических артерий

О.Ш. Ойноктинова<sup>1-4</sup>, Е.Л. Никонов<sup>3</sup>, Е.В. Крюков<sup>5</sup>, А.П. Баранов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ ВПО «Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Центральная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

## Аннотация

В статье рассматриваются особенности развития и течения атеросклеротического процесса в различных сосудистых бассейнах. Вариабельность таких факторов, как локальная гемодинамика, различия в структуре артерий могут влиять на формирование атеросклеротической бляшки и прогрессирование атеросклеротического процесса. Лучшее понимание природы и причины этих различий может способствовать совершенствованию тактики лечения и профилактики сосудистых осложнений. Анализ результатов исследования COMPASS (cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies – оценка сердечно-сосудистых исходов у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию) впервые показал эффективность комбинированной терапии с использованием прямого антикоагулянта ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг в сутки. Показано, что на фоне комбинированной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца или атеросклеротическим заболеванием периферических артерий отмечено достоверное уменьшение частоты развития событий первичной конечной точки эффективности: снижение риска развития инсульта, сердечно-сосудистой смертности и инфаркта миокарда, а также достигнуто снижение риска больших ампутаций нижних конечностей и общей смертности пациентов со стабильными формами атеросклероза. Появление комбинированной терапии может помочь добиться как улучшения общего прогноза, так и прогноза сохранения конечности у пациентов с мультифокальным поражением артериального русла.

*Ключевые слова:* комбинированная терапия, ривароксабан, аспирин, анти тромботическая терапия, периферический атеросклероз.

*Для цитирования:* Ойноктинова О.Ш., Никонов Е.Л., Крюков Е.В., Баранов А.П. Терапевтические аспекты выбора анти тромботической терапии у пациентов с мультифокальным поражением периферических артерий. Терапевтический архив. 2019; 91 (9): 158–164. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000407

## Therapeutic aspects of the choice of antithrombotic therapy in patients with multifocal lesions of peripheral arteries

O.Sh. Oynotkinova<sup>1-4</sup>, E.L. Nikonov<sup>3</sup>, E.V. Kryukov<sup>5</sup>, A.P. Baranov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of the Organization of Health Care and Medical Management, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Central Medical Academy of Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

The article discusses the features of the development and course of the atherosclerotic process in various vascular basins. Variability of factors such as local hemodynamics, differences in the structure of the arteries can influence the formation of atherosclerotic plaque and the progression of the atherosclerotic process. A better understanding of the nature and causes of these differences can help improve the tactics of treatment and prevention of vascular complications. Analysis of the results of the COMPASS study (cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies – evaluation of cardiovascular outcomes in patients receiving anticoagulant therapy) showed for the first time the effectiveness of combination therapy using rivaroxaban direct anticoagulant at a dose of 2.5 mg 2 times a day in combination with acetylsalicylic acid at a dose of 100 mg per day. It was shown that, against the background of combination therapy, patients with coronary heart disease or atherosclerotic peripheral artery disease showed a significant decrease in the incidence of events of the primary end point of efficacy: a reduced risk of stroke, cardiovascular mortality and myocardial infarction, and also a reduction in the risk of major lower amputations extremities and total mortality in patients with stable forms of atherosclerosis. The emergence of combination therapy can help to achieve both an improvement in the overall prognosis and the prognosis of limb preservation in patients with multifocal arterial lesion.

*Keywords:* combination therapy, rivaroxaban, aspirin, antithrombotic therapy, peripheral atherosclerosis.

*For citation:* Oynotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Kryukov E.V., Baranov A.P. Therapeutic aspects of the choice of antithrombotic therapy in patients with multifocal lesions of peripheral arteries. Therapeutic Archive. 2019; 91 (9): 158–164. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000407

АЗНК – атеросклеротические заболевания нижних конечностей

АСК – ацетилсалициловая кислота

ДИ – доверительный интервал

ЗПА – заболевания периферических артерий

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

МНО – международное нормализованное отношение

ОР – отношение рисков

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТИМ – толщина интима–медиа

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза представляет собой глобальную мировую проблему, занимающую ведущую позицию в структуре смертности. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ; 2018 г.), в мире инфаркт миокарда или инсульт ежегодно переносят более 32 млн человек, а распространенность заболевания периферических артерий только нижних конечностей составляет в разных странах от 5 до 15 млн [2, 3, 6]. Каждую минуту 33 человека на Земле умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, 1980 – в час, 47 520 – в день, а по данным Информационного бюллетеня №355, январь 2015 г., – 17,9 млн человек в год, за ними следуют онкологические заболевания (9 млн случаев), респираторные заболевания (3,9 млн случаев) и сахарный диабет (1,6 млн случаев). По данным Росстата, в 2016 г. в России за один год умерло от болезней системы кровообращения 930 102 человека, это 48,7% всей смертности. В структуре заболеваемости на фоне факторов риска важную роль играет атеросклеротический процесс, атеротромбоз, сопровождающийся развитием органических ишемических заболеваний в виде ишемической болезни сердца (ИБС), ишемической болезни головного мозга, ишемической болезни органов пищеварения, ишемической болезни почек с развитием вазоренальной гипертензии и почечной недостаточности, тяжелой ишемии нижних конечностей, а их сочетание значительно ухудшает прогноз [4, 12]. Согласно определению ВОЗ, атеросклероз – «вариабельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови с кальцификацией и сопутствующим изменением средней оболочки (медии)». Это системный мультифокальный процесс. Существуют две теории развития атеросклероза – «теория ответа на повреждение эндотелия с последующим активным воспалительным фибропролиферативным процессом», выдвинутая в середине 70-х годов XX века R. Ross [9], и теория липидной инфильтрации, основателем которой был Н.Н. Аничков (1913 г.), а в 1986 г. Браун и Дж. Гольдштейн, получившие Нобелевскую премию, которые взаимно дополняют друг друга и позволяют ответить на ряд возникающих вопросов при выборе тактики лечения. Атеросклеротический процесс бессимптомно начинается в молодом возрасте и прогрессирует в течение всей жизни [2, 3, 6]. Первоначально «бляшки появляются в брюшной аорте, чаще у мужчин в возрасте 30 лет, в коронарных артериях бляшки формируются позже, в позвоночных и внутричерепных артериях мозга значительно позже». Атеросклеротический процесс в основном развивается по единому механизму, но имеет и специфические особенности в различных сосудистых бассейнах. Наиболее частая и избирательная локализация атеросклеротического процесса в определенных сосудистых бассейнах (коронарные

артерии, аорта, артерии головного мозга, периферические артерии – непарные висцеральные ветви брюшной аорты – чревный ствол и его ветви, верхняя и нижняя брыжеечная артерия, артерии почек, артерии верхних и нижних конечностей) объясняется отчасти особенностями кровотока в этих регионах. Из этого следует, что наиболее гемодинамически значимые атеросклеротические стенозирующие и/или окклюзирующие просвет сосуда изменения наблюдаются в местах бифуркации аорты, крупных сосудов и деления их ветвей, т.е. в местах со значительным гемодинамическим ударом. При развитии осложненной морфологическим субстратом является атеротромбоз, разрыв истонченной покрышки атеросклеротической бляшки с обнажением ее тромботического липидного ядра. Особенностью атеросклероза является тот факт, что значимое стенотическое поражение одного сосудистого бассейна сопровождается не менее, а порой и более выраженными стенотическими изменениями в артериях других органов, в развитии осложнений одновременно или почти одновременно в нескольких сосудистых бассейнах, относящихся к одному или различным бассейнам кровоснабжения [4]. На прогрессирование атеросклеротического процесса могут влиять различия в структуре и функции региональных артерий, гемодинамические, воспалительные, генетические, экологические и ряд других местных факторов [3]. При этом традиционные факторы риска развития атеросклеротического процесса и сердечно-сосудистых событий при возникновении острых ишемических событий могут оказывать свое преимущественное влияние в различных сосудистых бассейнах. Складывается впечатление, что если в прогрессировании ИБС наибольшее влияние оказывает дислипидемия, то для развития нарушения мозгового кровообращения таргетным является артериальная гипертензия, для развития ишемической болезни почек – дислипидемия и артериальная гипертензия, для манифестации облитерирующего атеросклероза брюшной аорты, артерий нижних конечностей – курение и сахарный диабет [5]. По своему строению стенки артерий имеют анатомические различия: стенки церебральных артерий разного калибра от сонных и позвоночных до самых мелких ветвей значительно тоньше и содержат в большом количестве так называемые подушки – polster, сконцентрированные преимущественно в местах деления сосудов и отличающиеся большим содержанием гладких и эластических волокон с богатой иннервацией, чем стенки артерий аналогичного калибра других сосудистых локализаций. Общая сонная артерия, как и аорта, относится к эластическому типу, сопровождаясь развитием в ней ксантомных клеток [1, 3]. Следовательно, положительная динамика со снижением толщины интима–медиа (ТИМ) в ответ на лечение статинами обусловлена обратимостью повреждений толщины стенки артерий образованной именно ксантомными клетками. Уменьшение ТИМ сложно было бы объяснить при наличии фиброзных изменений. Область бифуркации сонной артерии, так же как

#### Сведения об авторах:

Никонов Евгений Леонидович – д.м.н, проф., зав. каф. ФГБУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Крюков Евгений Владимирович – д.м.н., проф., чл.-кор. РАН, нач. ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России

Баранов Анатолий Петрович – д.м.н, проф., зав. каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

#### Контактная информация:

Ойноткинова Ольга Шонкоровна – д.м.н., проф., фак-т фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; проф. ФГБУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; нач. отд. ГБУ НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы, тел.: +7(915)252-71-77; e-mail: olga-oynotkina@yandex.ru

и проксимальные участки коронарных артерий, занимает промежуточное положение между эластическими и мышечными типами [1, 3]. Именно эти участки являются распространенными местами формирования атеросклеротических бляшек независимо от возраста. Вместе с тем внутренняя сонная и поверхностная бедренная артерии преимущественно мышечные, поэтому идентичны по характеру атеросклеротического поражения [3]. Следует отметить, что повреждения с пенистыми клетками более характерны для внутренней сонной артерии, которая становится мышечной на разных расстояниях – от 0,5 до 2 см от бифуркации. Наиболее распространенный стенотический процесс отмечается в начальных отрезках внутренней сонной артерии и в области бифуркации общей сонной артерии, экстра- и интракраниальном отделах сонных и позвоночных артерий, в артериях, формирующих виллизиев круг и их ветвях. Наружные сонные артерии, как правило, не подвергаются атеросклеротическим изменениям, что обусловлено, с одной стороны, анатомическими особенностями, а с другой – указывает на влияние анастомозов между этими сосудистыми регионами. Анализируя морфологическое повреждение артерий, следует отметить, что наиболее выраженные атеросклеротические стенотические изменения в коронарных артериях наблюдаются в нисходящей ветви левой коронарной артерии, при этом реже поражается огибающая ветвь левой и правой коронарной артерии. В проксимальных отделах возможны концентрические изменения, а степень стенозирования является важным фактором, определяющим механизм повреждения бляшки [3]. По данным M.J. Davies (1990), «у 81% больных, умерших от тромбоза, развившегося в месте эрозированного эндотелия, стенозы были гемодинамически значимые, перекрывая просвет сосуда более чем на 60%. Среди лиц, умерших от тромбоза коронарной артерии, развившегося в области бляшки с изъязвленной или разорвавшейся покрышкой, больше половины больных – 60%, имели стенозы менее 60%, т.е. гемодинамически незначимые» [10]. Так, например, стенозирование или окклюзии в чревном стволе преимущественно локализируются в проксимальном отделе [11], в то время как при стенозировании подвздошных артерий преобладает бифуркация аорты в месте отхождения внутренней подвздошной артерии с преимущественной локализацией в области задней стенки, что нередко вызывает затруднения при ангиографической визуализации [3]. Особенность атеросклероза заключается в его системности и мультифокальности, способности поражать сразу несколько сосудистых бассейнов и приводить к развитию осложнений одновременно или почти одновременно в нескольких сосудистых областях, относящихся к одному или различным бассейнам кровоснабжения. Выраженное атеросклеротическое поражение одного сосудистого бассейна сопровождается значительными изменениями в артериях других органов. У коморбидных пациентов с мультифокальным атеросклерозом нередко почти одновременно развиваются острые сосудистые нарушения в бассейне коронарного и периферического кровообращения, включая артерии нижних конечностей [2, 4, 7, 12]. Выраженное взаимовлияние установлено между заболеваниями периферических артерий и коронарной смертью. У людей, умерших от острой коронарной патологии, бляшки с липидным ядром были значительно чаще распространены во всех артериях, но в большей степени – в сонных артериях, по данным Ю.Г. Белова, в 19–41% случаев. Системность мультифокального атеросклеротического процесса, проявляясь в сочетании острых нарушений церебрального и коронарного кровообращения, обуславливает развитие цереброкра-

диального синдрома Н.К. Боголепова или кардиоренального синдрома, описанных академиком Н.А. Мухиным и профессором С.В. Моисеевым [7]. **Когда на сосудистое русло влияет атеросклероз, под угрозой находится не только соответствующий орган, но также увеличивается общий риск любого сердечно-сосудистого события. Каждая сосудистая территория, пораженная атеросклерозом, может считаться маркером сердечно-сосудистого риска. Пациенты, имеющие проблемы в одном сосудистом бассейне, подвержены риску как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий.**

В контексте рассмотрения наиболее оптимальных и патогенетически детерминированных методов медикаментозной коррекции представляется важным обратить внимание клиницистов на морфологическую характеристику атеросклеротической бляшки при различных локализациях атеросклеротического процесса.

Несмотря на то, что морфологическим субстратом для всех сосудистых бассейнов является атеросклеротическая бляшка, механизмы ее повреждения в различных сосудистых бассейнах, несмотря на схожесть, имеют и органоспецифические особенности. При этом на характер и скорость перехода атеросклероза в атеротромбоз оказывают влияние геометрия и структура бляшки [18]. Если в коронарных артериях бляшки нередко имеют более крупное и менее стабильное липидное ядро, то в каротидных артериях бляшки более гетерогенны и содержат большее количество коллагена и другие элементы разной плотности. Разрыв богатой липидами нестабильной атеросклеротической бляшки, расположенной в просвете сосуда эксцентрично, сопровождается развитием острых состояний, лишь в 25% случаев тромбоз связан с эрозией эндотелия, наблюдаемой чаще у женщин [10]. В коронарных артериях разрыв бляшки происходит в наиболее уязвимом месте – плечевой области более тонкой покрышки бляшки и с высокой инфильтрацией воспалительными клетками, подверженной в наибольшей степени нагрузке при спазме и дилатации артерии. После разрыва бляшки, высокотромбогенное содержание ее сердцевины поступает в кровоток, взаимодействуя с клетками крови и свертывающей системой, сопровождается тромбогенной окклюзией просвета сосуда с формированием ишемии дистальнее места окклюзии [2, 3, 10]. Разрыв богатых липидами каротидных бляшек, типичных для коронарных артерий, сопровождается образованием артерио-артериальных эмболий с развитием транзиторных ишемических атак (ТИА) и атеротромботических инсультов [3]. Повреждение каротидных бляшек чаще всего происходит по механизму формирования интрамуральной гематомы или диссекции, что обусловлено систолическим гемодинамическим ударом крови по резистентным стенкам артерии. Вместе с тем для бассейна бедренных артерий не характерна гетерогенность, атеросклеротические бляшки чаще фиброзные, характерно постепенное стенотическое поражение до окклюзии за счет увеличения стенозирующей просвет сосуда фиброзной атеросклеротической бляшки [3]. Острая окклюзия аорты и подвздошных артерий вследствие острого тромбоза или артерио-артериальных эмболий развивается не чаще чем в 8–30% случаев.

Атеросклеротический процесс, независимо от его локализации, характеризуется высоким риском внезапных атеротромботических катастроф с развитием необратимых ишемических повреждений органов. В основе патофизиологии этих событий лежит разрыв или эрозия атеросклеротической бляшки. Взаимодействие субэндотелиального матрикса и циркулирующей крови сопровождается активацией агрегации тромбоцитов и эритроцитов, запуская ге-

мостатический каскад с формированием окклюзирующего тромбоза артерии. У больных с атеросклеротическим заболеванием нижних конечностей (АЗНК) с характерным повышенным уровнем гематокрита и гипервязкостью крови, как воспалительной реакции на повреждение, в совокупности с факторами риска в виде дислипидемии, артериальной гипертензии, курения, нарушения толерантности к глюкозе или сопутствующего сахарного диабета, индивидуальных генетических факторов, способствуют развитию латентного ДВС-синдрома, гиперреологического сладж-синдрома и транскапиллярным нарушениям с развитием клеточного и тканевого апоптоза – маркера неблагоприятного прогноза [11].

Атеросклеротические заболевания периферических артерий охватывают брюшную аорту и ее непарные висцеральные ветви – чревный ствол с развитием абдоминальной ишемии в органах верхнего этажа желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, верхнюю и нижнюю брыжеечные артерии с развитием мезентериальной ишемии, почечные артерии и подвздошные артерии нижних конечностей [11]. Абдоминальная ишемическая болезнь и ишемическая болезнь почек не бывают изолированными. Нарушение абдоминального и почечного кровотока может длительное время оставаться субклиническим, а на первый план выступают симптомы ИБС или цереброваскулярной недостаточности [2, 3, 4, 6, 11].

Хроническое атеросклеротическое, ишемическое заболевание артерий нижних конечностей составляет более 20% от всех видов сердечно-сосудистой патологии, что соответствует 2–3% от общей численности населения России (около 3 млн человек) [12, 17]. По данным эпидемиологического исследования 2016 г., от АЗНК страдают более 120 млн человек при сравнении с ИБС, составившей 154 млн. По данным исследования LIFE, около 5% имеют типичную клиническую картину, около 30% – нетипичные симптомы, 65% – асимптомное течение. Пациенты с АЗНК (в том числе после реваскуляризации) характеризуются высоким риском смерти в результате кардиологических или церебральных ишемических событий. В сравнении с пациентами без АЗНК риск сердечно-сосудистой смерти повышается в 5 раз у пациентов с асимптомным течением АЗНК, в 11 раз у пациентов с тяжелым симптомным АЗНК. У каждого 5-го пациента с перемежающейся хромотой заболевание прогрессирует вплоть до развития критической ишемии за пятилетний период. Прогноз достаточно серьезный: общая смертность варьирует от 17 до 36%, сердечно-сосудистая – от 7 до 25%, инфаркт миокарда (ИМ)/инсульт – до 20%. Прогноз для конечности вариателен: стабильное течение наблюдается от 70 до 80% случаев, прогрессирование – от 10 до 20%, ампутация – от 4 до 27%. Многие факторы риска усугубляют прогноз: курение – в 3 раза, сахарный диабет 2-го типа – в 4 раза, дислипидемия – в 2 раза, возраст старше 65 лет – в 2 раза, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) менее 0,7 – в 2 раза, менее 0,5 – в 2,5 раза. По данным А.В. Покровского и соавт. (2016), заболевания периферических артерий диагностируются явно недостаточно. Реальное число людей с АЗНК среди взрослого населения страны составляет от 1,5 до 5% [12]. Частота симптомной ишемии конечностей составляет от 10 до 35% среди всех пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. В настоящее время в стране насчитывается от 1 млн до 3 млн больных, нуждающихся в помощи сердечно-сосудистых специалистов. Данные наблюдений ряда авторов показали, что в течение 4 лет среди пациентов с АЗНК частота обнаружения симптомов ИБС увеличивается с 44 до 72%, а ишемические нарушения мозгового кровообращения – с 13 до 26%, тром-

ботические осложнения за период наблюдения развиваются у 26% больных с АЗНК, из которых половина заканчивается фатально [12, 26]. **Результаты лечения остаются неудовлетворительными и сопровождаются высокими цифрами выполненных ампутаций и летальности.** Число нуждающихся в оперативном лечении в несколько раз больше, чем выполняемых по этой проблеме операций. Реваскуляризацию артерий нижних конечностей часто проводят пациентам уже с распространенным атеросклеротическим процессом, который характеризуется высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и повышенным риском развития таких неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности, как острая ишемия конечности или прогрессирование хронической ишемии, требующей повторного вмешательства. Пациенты с критической ишемией особенно подвержены высокому риску сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на оперативное и медикаментозное лечение, у 3 из 4 пациентов с АЗНК системный атеросклероз прогрессирует, что может грозить потерей трудоспособности или смертью в течение 15 лет, до 25% пациентов могут умереть в течение года от развития критической ишемии. Риски потери конечности почти более чем в 200 раз выше после перенесенного неблагоприятного ишемического события со стороны конечности [4, 12, 26].

**Исходя из этого очевидно, что больные с мультифокальным атеросклерозом, особенно с сочетанным поражением трех и более артериальных бассейнов, являются наиболее уязвимыми и подвержены высокому атеротромбогенному риску, представляя сложную категорию пациентов как по выбору адекватной антитромботической терапии, так и в прогностическом плане.**

Анализ проводимых исследований и комбинаций антитромботической терапии показал сохраняющуюся актуальность данной проблемы. **Несмотря на современные подходы и комбинации при выборе антитромботической и антикоагулянтной терапии, частота нежелательных событий, включая ИМ, инсульт и смерть, по-прежнему остаются высокими** [7], отсутствует доказательная база по эффективности и превосходстве антикоагулянтной терапии над антитромбоцитарной терапией при АЗНК. Более того, для определенной антикоагулянтной терапии характерно повышение риска фатальных кровотечений. В частности, терапия варфарином в режиме высокой интенсивности [с международным нормализованным отношением (МНО) в диапазоне от 3 до 4,5 и умеренной интенсивности с МНО от 2 до 3 в добавление к ацетилсалициловой кислоте (АСК)] не сопровождалась снижением риска значимых сердечно-сосудистых осложнений, при этом повышается риск угрожающих для жизни кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния [8, 14].

Среди антитромбоцитарных препаратов не отмечено превосходства тикагрелора над клопидогрелом в отношении снижения риска значимых сердечно-сосудистых осложнений или значимых осложнений со стороны конечностей у пациентов с АЗНК, так же как не выявлено явного превосходства двойной антитромбоцитарной терапии над одноконтентной антитромбоцитарной терапией в отношении снижения значимых сердечно-сосудистых осложнений или осложнений со стороны конечностей [11, 16, 20]. При рассмотрении всех существующих комбинаций лечения больных с АЗНК, очевиден факт, что монотерапия клопидогрелом снижает частоту инсультов и инфарктов всего на 9% и не влияет на исходы со стороны нижних конечностей [23]. Двойная антитромбоцитарная терапия также не продемонстрировала значимых преимуществ перед монотерапией и рекомендована только на ограниченный период времени

после операции реваскуляризации со стентированием [25]. Таким образом, ни одна из рассматриваемых стратегий не выявила клинически значимого превосходства, поэтому идет постоянный поиск оптимальных режимов антитромботической терапии.

**Учитывая механизмы развития атеротромбоза, связанные с активацией тромбоцитов и с массивным каскадом многокомпонентной свертывающей системы крови, влиянием гемореологических компонентов, процессов пероксидации, очевидна необходимость дальнейшего поиска более эффективной антитромботической терапии с приемлемым профилем безопасности. В этой связи у пациентов с атеросклеротическим заболеванием нижних конечностей заслуживает рассмотрения добавление ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут к рутинной антиагрегантной терапии.**

Впервые данная дозировка ривароксабана изучалась в исследовании ATLAS-2 (Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis in Myocardial Infarction), где продемонстрировано, что терапия ривароксабаном в низкой дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в добавлении к двойной антитромбоцитарной терапии снижала частоту значимых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом [27]. Затем в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании COMPASS (cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies – оценка сердечно-сосудистых исходов, у которых используются стратегии антикоагулянтной терапии) изучалось применение комбинации ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут в сочетании с АСК у пациентов со стабильными формами атеросклеротических заболеваний [17, 18, 21]. Задача исследования заключалась в изучении гипотезы о возможном превосходстве терапии ривароксабаном в низкой дозе в сочетании с АСК в дозе 100 мг в сутки по сравнению с монотерапией АСК. Критериями эффективности служила оценка частоты значимых сердечно-сосудистых осложнений и значимых осложнений со стороны конечностей у пациентов с заболеванием периферических артерий или ИБС.

Дизайн исследования предусматривал включение 27 395 больных со стабильным течением ИБС или заболеваниями периферических артерий (ЗПА), которые были рандомизированы в три группы лечения: в I группу комбинированной терапии ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в дополнение к приему АСК 100 мг 1 раз в сутки включено 9152 пациента; во II группу – 9117 пациентов на монотерапии ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки; в III группу рандомизировано 9126 пациентов на монотерапии АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки. У 90,6% участников исследования отмечалось наличие ИБС, у 27,3% (7470 человек) имелось ЗПА. Из 7470 пациентов с периферическим атеросклерозом у 4129 (55%) отмечено симптомное течение периферического атеросклероза артерий нижних конечностей, у 1919 (25%) пациентов – стеноз сонных артерий более 50% либо ранее проводившаяся реваскуляризация сонных артерий и у 1422 (20%) пациентов – ИБС и бессимптомное течение ЗПА (ЛПИ менее 0,90). Средний возраст участников в подгруппе ЗПА (7470 человек) на момент включения в исследование составил 67,8 года, 72% были мужчины, 27% продолжали курить, у 66% была сопутствующая ИБС. Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, основным факторам риска, включая курение, диабет, артериальную гипертензию, ИБС в анамнезе, инсульт и др. Помимо рекомендаций к отказу от курения и увеличения физических нагрузок, для снижения частоты сосудистых осложнений 83% больных принимали статины, 70% больных – ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента. На фоне базовой терапии продолжен прием исследуемого препарата до окончания исследования. После начала терапии пациенты наблюдались через 1 и 6 мес, далее 1 раз в 6 мес, что сопровождалось проведением общей клинической оценки. Медиана наблюдения составила 23 мес, максимальная длительность – 47 мес, выбыло из исследования менее 1% пациентов.

Анализ событий конечной точки эффективности в исследовании COMPASS продемонстрировал, что терапия ривароксабаном в низкой дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 24%, среди которых риск ИМ снижен на 14%, риск развития инсульта – на 42% и риск сердечно-сосудистой смерти – на 22% по сравнению с монотерапией АСК [17]. При детальном рассмотрении эффективности комбинированной терапии в подгруппе пациентов с атеросклеротическим заболеванием периферических артерий продемонстрировано дополнительное преимущество в виде снижения риска острой ишемии конечности на 44%, больших ампутаций на 70% и снижения комбинации этих событий на 31% по сравнению с монотерапией АСК [18]. Частота неблагоприятных ишемических событий со стороны конечностей, включающих острую или прогрессирование хронической ишемии конечности, приводящих к незапланированным вмешательствам на периферических артериях или к ампутациям, снизилась практически в 2 раза на фоне комбинированной терапии ривароксабаном в низкой дозе в комбинации с АСК по сравнению с монотерапией АСК. Данный результат имеет важное значение, так как постоянная тяжелая ишемия конечности ставит под угрозу ее жизнеспособность и может приводить к ампутациям, что повышает риск значимых сердечно-сосудистых осложнений.

Риск смерти от всех причин был также ниже на фоне комбинированной терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут с АСК 100 мг/сут по сравнению с монотерапией АСК – 3,4% против 4,1% соответственно [отношение рисков (ОР) 0,82; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71–0,96;  $p=0,01$ ]. **Этот показатель имеет особую значимость, так как в предыдущих исследованиях препаратов и режимов современной антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеросклероза не обнаружено влияния на общую смертность [10, 11, 14, 16, 23].**

При сравнении монотерапии ривароксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки с монотерапией АСК значимых различий по эффективности не получено (ОР составило 0,90, 95% ДИ 0,79–1,03;  $p=0,12$ ) [17].

К событиям конечной точки безопасности относились большие кровотечения, потребовавшие внимания медицинских работников. В исследовании продемонстрирован очень важный факт, что, несмотря на ожидаемое увеличение частоты больших кровотечений в группе больных, принимавших ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут в комбинации с АСК по сравнению с группой больных на монотерапии АСК (3,1 и 1,9% соответственно; ОР 1,70; 95% ДИ 1,40–2,05;  $p<0,001$ ), их общее количество оставалось на низком уровне. Более того, между группами не наблюдалось значимых различий по частоте наиболее тяжелых кровотечений, таких как кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний или кровотечений с локализацией в критически важном органе. Наиболее частыми были кровотечения из желудочно-кишечного тракта, а кровотечения в подобной локализации лишь в редких случаях приводят к необратимым последствиям [17]. Повышенный риск кровотечений у пациентов с периферическим атеросклерозом

частично может быть объясним пожилым возрастом и коморбидностью, большим числом сопутствующих заболеваний, включая почечную недостаточность.

Анализ «чистой клинической выгоды» показал, что сумма таких клинически значимых событий, как сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ, смертельные кровотечения и симптомные кровотечения в критически важные органы, была ниже в группе ривароксабана в комбинации с АСК, чем в группе монотерапии АСК (4,7 и 5,9% соответственно; ОР 0,80; 95% ДИ 0,70–0,91;  $p < 0,001$ ) [17].

Таким образом, следует отметить, что комбинация ривароксабана в низкой дозе с АСК превосходит по своей эффективности монотерапию АСК в отношении как профилактики серьезных сердечно-сосудистых осложнений, так и осложнений со стороны конечностей, включая большие ампутации. При этом общая частота больших кровотечений остается низкой, а частота тяжелых жизнеугрожающих или внутричерепных кровотечений сопоставима с частотой на фоне монотерапии АСК. Комбинация ривароксабана с АСК патогенетически детерминирована и представляет существенный прогресс в подходах к лечению и тактике ведения пациентов со стабильным течением атеросклеротически детерминированного ишемического заболевания той или иной локализации.

## Заключение

В исследовании COMPASS продемонстрированы преимущества комбинированной терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут в сочетании с АСК 100 мг/сут в отношении предотвращения значимых сердечно-сосудистых событий. Кроме того, одной из важных вторичных конечных точек эффективности в субанализе подгруппы пациентов с ЗПА следует отметить снижение риска неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности. Приведенные результаты свидетельствуют, что назначение комбинированной терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут в сочетании с АСК улучшает общий прогноз и прогноз конечности, что может принести наибольшую клиническую пользу пациен-

там с мультифокальным атеросклеротическим поражением нескольких артериальных бассейнов.

Атеросклероз и атеротромбоз как системное мультифокальное прогрессирующее заболевание, независимо от локализации, протекает в основном по сходным механизмам развития и имеет сочетанное поражение нескольких сосудистых бассейнов.

Гемодинамическая локализация, структура и фенотипическая экспрессия атеросклеротического повреждения могут иметь отличия в различных сосудистых бассейнах. Исходя из морфологической природы и причины этих различий, может выстраиваться патогенетически детерминированная терапия.

Пациенты с атеросклеротическим заболеванием артерий нижних конечностей представляют наиболее тяжелую когорту пациентов, так как риск развития значимых сердечно-сосудистых осложнений повышен в разы и отягощается предрасположенностью к развитию жизнеугрожающих осложнений со стороны конечностей в виде тяжелой необратимой ишемии и ампутации.

Комбинированная терапия ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки с АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки может быть рассмотрена в качестве стандарта терапии у пациентов со стабильным течением ЗПА, когда нет повышенного риска кровотечений, и потенциально может заменить монотерапию АСК.

На фоне комбинированной терапии у каждого больного с ЗПА необходима регулярная персонифицированная оценка баланса пользы и риска. У пациентов с отягощенным эрозивно-язвенным желудочно-кишечным анамнезом рекомендуется предварительная оценка состояния желудочно-кишечного тракта с помощью фиброгастроуденоскопии с последующим рассмотрением целесообразности назначения гастропротекторов в виде ингибитора протонной помпы.

**Конфликт интересов:** Статья подготовлена при поддержке компании АО «Байер».

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sary HC, Chzndler AB, Glagov S, et al A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. F report from the Committee on Vascular lesions of the Council on Arteriosclerosis. Am Heart Association. *Circulation*. 1994;89(5):2462-78.
2. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчука, С.А.Бойцова. М.: Медиа Медика, 2007 [Guide to atherosclerosis and coronary heart disease. Ed. EI Chazova, VV Kukharchuk, SA Boitsova. Moscow: Media Medica, 2007 (In Russ.)].
3. Скворцова В.И., Константинова Е.И., Шурдумова М.Х., Кольцова Е.А. Особенности атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах. *Клиницист*. 2008;(4):7-10 [Skvortsova VI, Konstantinova EI, Shurdumova MKh, Koltsova EA. Features of atherosclerotic lesions in various vascular basins. *Clinician*. 2008; (4):7-10 (In Russ.)].
4. Европейские рекомендации по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий. 2011, 2016 [European guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral artery disease. 2011, 2016 (In Russ.)].
5. Kannel WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J Cardiovasc Risk*. 1994;1:333-9.
6. Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherothrombosis mechanisms and clinical therapeutic approaches. *Vasc Med*. 1998;3(3):231-9.
7. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертонии). *Терапевтический архив*. 2008;80(8):30-8 [Mukhin NA, Fomin VV, Moiseev SV, Shvetsov MYu. Cardiorenal syndrome in ischemic kidney disease (atherosclerotic renovascular hypertension). *Therapeutic Archive*. 2008;80(8):30-8 (In Russ.)].
8. Шостак Н.А. К вопросу об атеросклерозе как о системном мультифокальном процессе. *Клиницист*. 2008;(4):4-6 [Shostak NA. On the issue of atherosclerosis as a systemic multifocal process. *Clinician*. 2008;(4):4-6 (In Russ.)].
9. Ross R, Wight TN, Strandness E, Thiele B. Human atherosclerosis. I. Cell constitution and characteristics of advanced lesions of the superficial femoral artery. *AM J Pathol*. 1984;114:79-93.
10. Davies MJ. A macro and micro view of coronary view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*. 1990;8:38-46.
11. Ойноткинова О.Ш., Немытин Ю.В. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь. М.: Медицина, 2001 [Oynotkinova OSh, Nemytin YuV. Atherosclerosis and abdominal ischemic disease. Moscow: Medicine, 2001 (In Russ.)].
12. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;19 (Приложение), 2013(2):5-67 [National guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the lower extremities. *Angiology and Vascular Surgery*. 2018;19 (Appendix), 2013(2):5-67 (In Russ.)].
13. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297:1197-206.
14. Anand S, Yusuf S, et al. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral

- artery disease. *N Engl J Med.* 2007;357(3):217-27. doi: 10.1056/NEJMoa065959.
15. The Dutch Oral Anticoagulants or Aspirin Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomized trial. *Lancet.* 2000;355:346-51.
  16. 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;354:1706-17.
  17. Eikelboom J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1319-30.
  18. Anand S, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease an international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391:219-29.
  19. Connolly, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease an international, randomized, double-blind, placebo – controlled trial. *Lancet.* 2018;391:205-18.
  20. Bonaca M, et al. Ticagrelor for Prevention of ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Col Cardiol.* 2016;67:2719-28.
  21. Sacco RL, et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *N Engl J Med (NEJM/MMS).* 2008;359(12):1238-51.
  22. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet. Elsevier BV.* 1996;348(9038):1329-39.
  23. Monaco M, et al. Combination therapy with warfarin plus clopidogrel improves outcomes in femoropopliteal bypass surgery patients. *J Vasc Surg. Elsevier BV.* 2012;56(1):96-105.
  24. Belch JFF, Dormandy J. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg. Elsevier BV.* 2010;52(4): 825-33.
  25. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей. М.: Медицина, 1997: 160 с. [Saveliev VS, Koshkin VM. Critical lower limb ischemia. Moscow: Medicine, 1997: 160 p (In Russ.)].
  26. Mega J, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:9-19.

Поступила 18.06.2019