

Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: реваскуляризация миокарда или медикаментозная терапия?

Явелов И. С.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

В аналитическом обзоре рассматриваются результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований по сопоставлению исходов у больных стабильной ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда и при неинвазивном лечении заболевания, включая недавно опубликованные итоги исследования ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches). Охарактеризованы новые возможности улучшения прогноза при стабильной ишемической болезни сердца с помощью медикаментозного лечения, роль которых еще не оценивалась в исследованиях по сопоставлению эффективности инвазивного и консервативного подходов к ведению подобных больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, медикаментозная терапия, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, профилактика, атеросклероз.

Отношения и деятельность: Публикация подготовлена при поддержке АО «Байер». Номер одобрения: PP-XAR-RU-0748-1.

Поступила 15/04-2021

Рецензия получена 16/04-2021

Принята к публикации 21/04-2021



Для цитирования: Явелов И. С. Профилактика сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: реваскуляризация миокарда или медикаментозная терапия? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2888. doi:10.15829/1728-8800-2021-2888

Prevention of cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: myocardial revascularization or pharmacological treatment?

Yavelov I. S.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

This review describes the results of randomized, controlled clinical trials comparing the outcomes of stable coronary artery disease after myocardial revascularization and non-invasive treatment, including the recently published results of the International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA). New potentials for improving the prognosis in stable coronary artery disease with the help of drug treatment are characterized, the role of which has not yet been evaluated in studies comparing the effectiveness of invasive and conservative approaches to the management of such patients.

Keywords: coronary artery disease, myocardial revascularization, drug therapy, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting, prevention, atherosclerosis.

Relationships and Activities: The publication was prepared with the support of Bayer JSC. Approval number: PP-XAR-RU-0748-1.

Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183.

Corresponding author:
yavelov@yahoo.com

Received: 15/04-2021

Revision Received: 16/04-2021

Accepted: 21/04-2021

For citation: Yavelov I. S. Prevention of cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: myocardial revascularization or pharmacological treatment? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2888. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2888

АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, КТ-ангиография — компьютерная томография с контрастированием КА, КШ — коронарное шунтирование, ОР — отношение рисков, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ISCHEMIA — International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches, NYHA — New York Heart Association.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yavelov@yahoo.com

[Явелов И. С. — д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183].

Предотвращение неблагоприятных исходов — важная цель лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), не менее значимая, чем положительное влияние на проявления ишемии. Улучшение прогноза при стабильной ИБС можно ожидать при надлежащем медикаментозном лечении заболевания и при устранении ишемии миокарда и предотвращении связанных с ней осложнений за счет реваскуляризации. В настоящем обзоре будут рассмотрены некоторые данные, полученные в попытке ответить на вопрос: оказывает ли реваскуляризация миокарда с использованием чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) или операции коронарного шунтирования (КШ) дополнительное положительное влияние на прогноз у больных, получающих современное медикаментозное лечение, направленное на снижение риска неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием атеросклероза.

Реваскуляризация миокарда и прогноз у больных стабильной ИБС

Исследование COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). Сомнения в возможности улучшить прогноз у некоторых категорий больных стабильной ИБС при помощи ЧКВ появились в 2007г, когда были опубликованы результаты рандомизированного открытого исследования COURAGE, включавшего 2287 больных, первоначально имевших стенокардию IV функционального класса (ФК) по NYHA (New-York Heart Association), у которых наступило улучшение на фоне медикаментозного лечения [1, 2]. При этом было необходимо наличие как минимум одного стеноза в проксимальном отделе коронарной артерии $\geq 70\%$ ее диаметра в сочетании с доказанной ишемией миокарда (характерные изменения на электрокардиографии (ЭКГ) покоя или положительные результаты стресс-теста) или стеноза $\geq 80\%$ в сочетании с типичной клиникой стенокардии. Целью ЧКВ была попытка устранения как минимум стеноза, ответственного за ишемию, и, если это было приемлемо с клинической точки зрения, полная реваскуляризация миокарда. Стенты, выделяющие лекарство, применялись редко — всего у 31 человека из 1006 подвергшихся стентированию.

Медиана времени наблюдения составила 4,6 лет. К окончанию исследования ацетилсалициловую кислоту (АСК) продолжали принимать 94% больных, статины — 92%, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента/блокатор рецептора ангиотензина — 76%. Средняя концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови составила 1,86 ммоль/л. Кроме того, достаточно хорошо контролировалось артериальное давление (среднее систолическое и диастолическое артериальное давление в конце исследования

составляли 122 и 70 мм рт.ст., соответственно), курили всего 20% больных, уровень гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом был в среднем 7,1%.

При сравнении с медикаментозной терапией сочетание ЧКВ с медикаментозной терапией не способствовало снижению риска смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и острого коронарного синдрома. Сумма случаев смерти и ИМ в группе ЧКВ и медикаментозного лечения не различалась как у больных с однососудистой, так и многососудистой коронарной болезнью сердца.

В исследовании COURAGE не включали больных с сохраняющейся стенокардией IV ФК по NYHA, очень тяжелой ишемией миокарда по данным стресс-теста, стенозом ствола левой коронарной артерии (КА) как минимум на 50%, рефрактерной сердечной недостаточностью, общей фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 30\%$ ($< 35\%$ при наличии трехсосудистого поражения, включающего проксимальный стеноз левой КА $> 70\%$), реваскуляризацией миокарда в ближайшие 6 мес., а также коронарной анатомией, не подходящей для ЧКВ.

Новые данные, метаанализы и клинические рекомендации. Последующее изучение позволило предположить, что у больных с выраженной ишемией миокарда, при учете функциональной значимости стенозов, а также при более современных технических подходах к реваскуляризации миокарда от инвазивного лечения все-таки можно ожидать не только симптоматического эффекта, но и благоприятного влияния на прогноз.

Так, в небольшой подгруппе из 314 больных, включенных в исследование COURAGE, при повторной позитронной эмиссионной томографии было обнаружено, что ЧКВ в дополнение к медикаментозной терапии обеспечивает лучший контроль ишемии миокарда во время нагрузки, а уменьшение процента ишемизированного миокарда $\geq 5\%$ через 6-18 мес. лечения у 105 больных с исходной умеренной и тяжелой ишемией сопряжено с меньшей частотой суммы случаев смерти и ИМ [3]. При анализе результатов лечения 10627 больных без ИМ или реваскуляризации миокарда в анамнезе в повседневной практике оказалось, что преимущества реваскуляризации миокарда перед медикаментозным лечением по снижению риска сердечной смерти можно ожидать, если ишемизируется $> 12\%$ миокарда [4].

При объединении данных 100 рандомизированных исследований, включавших в совокупности 93553 больных стабильной ИБС, было отмечено, что по сравнению с медикаментозным лечением операция КШ, а также ЧКВ с использованием новых поколений стентов, выделяющих лекарство, сопряжены с лучшей выживаемостью [5]. Подобная связь

отсутствовала при баллонной ангиопластике без стентирования, применении голометаллических стентов и стентов, выделяющих лекарство, первых генераций. Операция КШ обеспечивала снижение риска ИМ; подобная тенденция отмечена и для новых генераций стентов, выделяющих лекарство. Все изученные способы реваскуляризации миокарда обеспечивали снижение риска последующей реваскуляризации миокарда в сравнении с медикаментозной терапией.

В рандомизированном открытом исследовании FAME 2 (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) было изучено 1220 больных стабильной стенокардией или документированной немой ишемией миокарда и, как минимум, одним стенозом крупной эпикардальной КА >50%, для которого инвазивно измеренный фракционный резерв коронарного кровотока не превышал 0,80 [6]. Больные рандомизировались в группу сочетания ЧКВ всех гемодинамически значимых стенозов по данным фракционного резерва коронарного кровотока и медикаментозной терапии и только медикаментозной терапии. При 5-летнем наблюдении инвазивное лечение обеспечивало снижение риска суммы случаев смерти, ИМ или неотложной реваскуляризации миокарда (отношение рисков (ОР) 0,46 при 95% границах доверительного интервала (ДИ): 0,34-0,63; $p < 0,0001$) преимущественно за счет снижения риска неотложной реваскуляризации из-за развития острого ИМ или появления ишемических изменений на ЭКГ. При этом тенденция к снижению общей частоты ИМ не достигала статистической значимости — ОР 0,66 при 95% ДИ: 0,43-1,00. Сумма случаев смерти, ИМ или неотложной реваскуляризации миокарда в группе ЧКВ в первую неделю оказалась выше, чем при медикаментозном лечении, и только потом кривые их накопления стали расходиться в пользу инвазивного лечения [7]. В исследовании FAME 2 не включали больных со стенозом ствола левой КА, требующим реваскуляризации, общей ФВ ЛЖ <30%, выраженной гипертрофией ЛЖ.

При метаанализе индивидуальных данных 2400 больных, включенных в исследования по сравнению выполнения ЧКВ с учетом гемодинамической значимости стенозов по данным оценки фракционного резерва кровотока и медикаментозной терапии (стабильная ИБС в исследовании FAME 2 и вмешательства не на симптом-связанных стенозах у стабилизированных больных острым коронарным синдромом в исследованиях DANAMI 3-PRIMULTI (Primary PCI in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease: Treatment of Culprit Lesion Only or Complete Revascularization), Compare-Acute (Comparison Between FFR Guided Revascularization Versus Conventional Strategy in Acute STEMI Patients With MVD) отмечалось снижение риска суммы

случаев сердечной смерти и ИМ при медиане наблюдения 35 мес. — ОР 0,72 при 95% ДИ: 0,54-0,96 ($p=0,02$) [8].

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по реваскуляризации миокарда 2018г в качестве несомненных показаний к реваскуляризации миокарда для профилактики неблагоприятных исходов у больных стабильной стенокардией указывают стеноз ствола левой КА >50%, проксимальный стеноз передней межжелудочковой артерии >50%, стеноз в 2-х или 3-х КА >50% в сочетании со сниженной общей ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$), а также большую область ишемизированного миокарда (>10% ЛЖ) [9]. При этом для случаев, когда степень стенозирования крупного коронарного сосуда не превышает 90% к обязательным условиям отнесены наличие документированной ишемии миокарда или гемодинамическая значимость стеноза по результатам оценки фракционного резерва коронарного кровотока.

В рекомендациях ЕОК по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами в 2019г предложено руководствоваться теми же принципами и рассматривать целесообразность реваскуляризации миокарда на фоне медикаментозной терапии только при некоторых особенностях коронарной анатомии (например, стеноз ствола левой КА) или большой области ишемизированного миокарда, ограничиваясь стенозами крупных сосудов, выявляемыми при ангиографии и формирующими существенный градиент давления в сосуде [10]. При этом подчеркивается, что в каждом конкретном случае прибегать к реваскуляризации миокарда следует, только если ожидаемая польза у конкретного больного превосходит возможный риск.

Новые данные о прогностическом значении реваскуляризации миокарда у больных стабильной ИБС ожидалось в рандомизированном исследовании ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches), в котором были учтены сложившиеся представления об оптимальных подходах к инвазивному лечению заболевания.

Исследование ISCHEMIA. В рандомизированном открытом исследовании ISCHEMIA отбирали больных стабильной ИБС и умеренной или тяжелой ишемией миокарда по данным различных стресс-тестов [11]. Им проводилась компьютерная томография с контрастированием КА (КТ-ангиография), при которой должно было быть выявлено стенозирование крупной КА как минимум на 50% (в случаях, если ишемия выявлялась стресс-тестом с визуализацией сердца) или как минимум на 70% (в случаях, если ишемия выявлялась стресс-тестом с физической нагрузкой под контролем ЭКГ) в проксимальном или среднем сегментах КА. При этом КТ-ангиография была

выполнена у 73% больных, рандомизированных в исследование (ее разрешалось не делать, если коронарная анатомия была уже известна или расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла 30-60 мл/мин/1,73 м²). Затем больных рандомизировали в группу инвазивной стратегии (коронарная ангиография (КАГ) в ближайшие 30 сут. с попыткой максимальной реваскуляризации всех участков миокарда со значимой ишемией по данным неинвазивного обследования или результатам оценки фракционного резерва коронарного кровотока) в сочетании с медикаментозной терапией (n=2588) или группу медикаментозной терапии, где КАГ и реваскуляризация выполнялись только при неуспехе консервативного лечения (n=2591).

В итоге в группе инвазивного лечения КАГ была выполнена у 96% больных, реваскуляризация — у 79%, в остальных случаях у ~2/3 обследованных больных при КАГ не было найдено гемодинамически значимых стенозов, а у 1/3 реваскуляризация оказалась невозможной из-за распространенного коронарного атеросклероза. Среди больных, которым была выполнена реваскуляризация миокарда, в 74% случаев использовалось ЧКВ (в основном с имплантацией стентов, выделяющих лекарство), у 26% — операция КШ (в основном с использованием внутренней грудной артерии).

В группе консервативного лечения КАГ за время наблюдения была выполнена в 26% случаев, реваскуляризация миокарда — у 21% больных (в 15% случаев — до возникновения событий, входящих в состав первичной конечной точки).

К окончанию исследования антиагрегант или антикоагулянт продолжали принимать все больные, статины — 95% больных (в высокой дозе — 66%), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента/блокатор рецептора ангиотензина — 69%. Медиана концентрации ХС ЛНП в крови составила 64 мг/дл.

Статически значимых различий по сумме случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, госпитализации из-за нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности или успешной реанимации после остановки сердца (первичная конечная точка) через 5 лет между группами не было — 16,4% в группе инвазивного лечения vs 18,2% в группе консервативной терапии, что соответствует ОР 0,93 при 95% ДИ: 0,80-1,08 (p=0,34). При этом в первые 6 мес. отмечалась более высокая частота неблагоприятных исходов в группе инвазивного лечения с возникновением дополнительных 19 событий на каждую 1 тыс. леченных, в то время как через 2 года кривые накопления неблагоприятных исходов пересеклись и стали расходиться уже в пользу инвазивного лечения — неблагоприятных исходов в этой группе стало меньше на 18 на каждую 1 тыс. леченных по

сравнению с группой медикаментозного лечения. Аналогичная закономерность отмечена при учете суммы сердечно-сосудистой смерти и ИМ, а также только случаев возникновения ИМ. При учете различных типов ИМ оказалось, что в группе инвазивного лечения заметно увеличивается частота перипроцедурных ИМ (4а и 5 типов), в то время как кривые накопления случаев так называемых “спонтанных” ИМ (типов 1, 2, 4b и 4c) достаточно рано начинают расходиться в пользу группы инвазивного лечения, причем различие продолжает увеличиваться все время наблюдения, и к окончанию исследования достигает статистической значимости — ОР 0,67 при 95% ДИ: 0,53-0,83.

При анализе подгрупп оказалось, что существенных различий между группами по риску совокупности событий, входящих в состав первичной конечной точки, не было у больных с различной тяжестью исходной ишемии миокарда, при стенозах $\geq 50\%$ в двух и как минимум трех КА, проксимальном стенозе передней нисходящей КА. При последующем анализе исследования ISCHEMIA все-таки удалось найти небольшую подгруппу больных, в которой отмечено снижение риска совокупности событий, входящих в состав первичной конечной точки [12]. Это были 398 больных с наличием тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) в анамнезе и/или общей ФВ ЛЖ 35-45%. Однако и здесь значение критерия статистической значимости для различия эффекта вмешательства с подгруппой больных, не имевших этих признаков, не достигало статистической значимости (p=0,055).

Таким образом, исследование ISCHEMIA показало, что при инвазивной стратегии ведения больных стабильной ИБС можно ожидать, с одной стороны — увеличения риска перипроцедурных осложнений, с другой — снижения риска ИМ в отдаленной перспективе. Возможно, что при более безопасных подходах к реваскуляризации миокарда отдаленная польза от инвазивных вмешательств начнет преобладать. Однако поскольку общий результат изучения оказался отрицательным, эти соображения могут быть не более, чем предположением (гипотезой).

В целом представляется, что исследование ISCHEMIA имеет особенности, из-за которых его результаты достаточно сложно интерпретировать. Так, у большинства больных из группы консервативной стратегии особенности коронарной анатомии были оценены только при КТ-ангиографии, что затрудняет ее сопоставление с теми, у кого была выполнена КАГ (характерно, что в группе инвазивного лечения у части больных стенозы, выявленные при КТ-ангиографии, по итогам КАГ отсутствовали). Кроме того, в исследование не включали больных с сохранением неприемлемой стенокардии при

максимально возможном медикаментозном лечении, незащищенным стенозом ствола левой КА как минимум на 50%, общей ФВ ЛЖ <35%, ХСН III-IV ФК по NYHA, расчётной СКФ <30 мл/мин/1,73 м² или находившихся на диализе.

Вместе с тем подходы к медикаментозному лечению ИБС непрерывно совершенствуются. Поэтому, как представляется, в будущем будет все труднее обеспечить дополнительное снижение частоты неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием коронарного атеросклероза, за счет инвазивного лечения заболевания.

Новые возможности медикаментозного лечения, позволяющие улучшить прогноз у больных стабильной ИБС

Активная гиполипидемическая терапия. После появления возможности очень выраженного дополнительного снижения уровня ХС ЛНП в крови с использованием нового класса гиполипидемических препаратов — ингибиторов пропротеинового конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) — стало очевидным, что это может положительно сказаться на исходах у больных с повышенным риском прогрессирования атеросклероза. Так, по данным метаанализа 39 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных к марту 2018г и включавших в совокупности 66478 больных, применение алирокумаба или эволокумаба способствовало снижению уровня ХС ЛНП в среднем со 129,9 до 52,6 мг/дл и, по сравнению с менее интенсивным гиполипидемическим лечением, сопровождалось снижением риска ИМ — ОР 0,80 при 95% ДИ: 0,74-0,86 ($p < 0,0001$), ишемического инсульта — ОР 0,78 при 95% ДИ: 0,67-0,89 ($p = 0,0005$) и потребности в реваскуляризации миокарда — ОР 0,83 при 95% ДИ: 0,78-0,89 ($p < 0,0001$) [13]. Соответственно, в качестве целевого для больных с хроническими коронарными синдромами в рекомендациях ЕОК в 2019г указан уровень ХС ЛПН в крови <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) в сочетании с его снижением $\geq 50\%$ от исходного (класс рекомендации I, степень доказанности А) [10].

Дополнительная противовоспалительная терапия. По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine 2), включавшего 5522 больных с признаками ИБС по данным КАГ, КТ-ангиографии или оценке коронарного кальция, которые оставались стабильными как минимум 6 мес., применение колхицина в дозе 0,5 мг 1 раз/сут. обеспечивало снижение суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, спонтанного (не вызванного вмешательствами) ИМ, ишемического инсульта или реваскуляризации миокарда из-за ишемии с 9,6% до 6,8% (ОР 0,69 при 95% ДИ: 0,57-0,83; $p < 0,001$) при медиане наблюдения 28,6 мес. [14]. При этом отмечено статистически значимое сни-

жение риска спонтанного ИМ и реваскуляризации миокарда из-за ишемии, взятых по отдельности. В то же время, имелась тенденция к увеличению риска смерти не от сердечно-сосудистых причин — 0,5% в группе плацебо vs 0,7% в группе колхицина, что соответствует ОР 1,51 при 95% ДИ: 0,99-2,31.

При этом важно, что колхицин добавляли к современному лечению ИБС — в начале исследования антиагрегант или антикоагулянт получали 99,6% больных, гиполипидемический препарат — 96,6% (статины — 94,0%), блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — 71,7%.

Таким образом, с учетом результатов исследования CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study) с использованием моноклонального антитела к интерлейкину-1 β , добавление противовоспалительного препарата на сегодня видится перспективным, но пока не одобренным регулирующими инстанциями способом дополнительно улучшить прогноз у больных стабильной ИБС [15]. Вместе с тем, настораживает отмеченная в исследовании LoDoCo2 тенденция к увеличению риска смерти, не связанной с сердечно-сосудистой патологией в группе колхицина, более отчетливо продемонстрированная в небольшом австралийском рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании COPS (Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome), включавшем 795 больных с острым коронарным синдромом [16].

Усиленная антитромботическая терапия. Целеобразность усиленного антитромботического лечения у стабильных больных с атеросклеротическим заболеванием и высоким риском его прогрессирования изучена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), включавшем 27395 больных [17]. Критерии включения и основные критерии невключения в это клиническое испытание представлены в таблице 1. В случаях, когда основанием для включения в исследование было наличие ИБС, отбирали только больных, перенесших ранее ИМ, или имевших существенные стенозы как минимум в двух КА в сочетании с пожилым возрастом, многососудистым атеросклерозом или сохранением как минимум двух сердечно-сосудистых факторов риска. Очевидно, что все это указывает на сохраняющуюся высокую вероятность тромботических осложнений прогрессирующего атеросклероза.

Больные были рандомизированы к приему АСК в дозе 100 мг 1 раз/сут., монотерапии ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза/сут. и сочетанию АСК в дозе 100 мг 1 раз/сут. с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. Исследование было прекращено досрочно из-за преимущества комбинированной анти-

Таблица 1

Критерии включения и основные критерии невключения в исследование COMPASS [5]

Критерии включения (пункт 1 или пункт 2)	Основные критерии невключения
<p>1. Наличие ИБС* и как минимум одного из перечисленного ниже:</p> <ul style="list-style-type: none"> — возраст ≥ 65 лет; — возраст < 65 лет плюс документированный атеросклероз или реваскуляризация в ≥ 2 сосудистых бассейнах, или ≥ 2 дополнительных факторов риска: статус курильщика, сахарный диабет, расчетная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², сердечная недостаточность, нелакунарный ишемический инсульт давностью ≥ 1 мес. <p>2. Атеросклеротическое заболевание периферических артерий (как минимум одно):</p> <ul style="list-style-type: none"> — перенесенное аорто-бедренное шунтирование, шунтирование артерий конечности, ЧКВ подвздошных сосудов или сосудов подпаховой области, перенесенная ампутация конечности или стопы в связи с артериальной болезнью; — наличие в анамнезе перемежающейся хромоты и соответствие как минимум одному из перечисленных ниже критериев: ЛПИ $< 0,90$; документированный стеноз периферических артерий $\geq 50\%$; — перенесенная реваскуляризация сонных артерий или документированный бессимптомный (без ипсилатерального инсульта/ТИА в ближайшие 6 мес.) стеноз сонной артерии на $\geq 50\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> — Необходимость двойной антитромбоцитарной терапии или приема пероральных антикоагулянтов; — Высокий риск кровотечения; — Инсульт давностью ≤ 1 мес. или любой геморрагический либо лакунарный инсульт в анамнезе; — ХСН с ФВ ЛЖ $< 30\%$ или III-IV ФК по NYHA; — расчетная СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²

Примечание: ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ТИА — транзиторная ишемическая атака; * — критерии ИБС: (1) ИМ в последние 20 лет или (2) наличие стенокардии/стенозов $\geq 50\%$ в ≥ 2 КА, подтвержденные при КАГ, неинвазивными методами визуализации или стресс-тестом, или ЧКВ/операция КШ на нескольких КА, включая реваскуляризацию одной КА и ишемию/стеноз $\geq 50\%$ в другой, не реваскуляризированной.

тромботической терапии, средняя длительность наблюдения составила 23 мес.

За этот срок существенного различия по сумме случаев сердечно-сосудистой смерти, инсульта или ИМ между группами монотерапии АСК и монотерапии ривароксабаном достигнуто не было. По сравнению с группой монотерапии АСК в группе ее сочетания с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. частота совокупности этих неблагоприятных исходов достоверно снизилась, и составила 5,4 и 4,1%, соответственно — ОР 0,76 при 95% ДИ: 0,66-0,86 ($p < 0,001$). При этом отмечено и достоверное снижение сердечно-сосудистой и общей смертности — ОР 0,78 и 0,82, соответственно.

При сочетании АСК с ривароксабаном отмечено увеличение частоты крупных кровотечений — ОР 1,70 при 95% ДИ: 1,40-2,05 ($p < 0,001$), в основном за счет желудочно-кишечных. При этом частота смертельных и внутричерепного кровотечений не увеличилась. По совокупному клиническому эффекту (сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, инсульта, ИМ, смертельного кровотечения или кровотечения в критический орган с симптомами) сочетание АСК с ривароксабаном превосходило монотерапию АСК — ОР 0,80 при 95% ДИ: 0,70-0,91 ($p < 0,001$). Об этом же свидетельствует и снижение общей смертности.

Большинство больных, включенных в исследование COMPASS, имели стабильную ИБС — 24824 (90,6%) [18]. Результат сопоставления монотерапии АСК и сочетания АСК с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. у них был аналогичным: снижение частоты суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, инсульта или ИМ — ОР 0,74 при 95% ДИ: 0,65-

0,86 ($p < 0,001$), сердечно-сосудистой и общей смертности наряду с увеличением риска крупных кровотечений — ОР 1,66 при 95% ДИ: 1,37-2,03 ($p < 0,001$) и положительным совокупным клиническим эффектом — ОР 0,78 при 95% ДИ: 0,69-0,90 ($p = 0,0003$). При этом снижение риска суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, инсульта или ИМ отмечалось в первый, второй год и в более поздние сроки после начала исследования, в то время как увеличение риска крупных кровотечений ограничивалось первым годом и в дальнейшем их частота в группе сочетания АСК и ривароксабана существенно не отличалась от монотерапии АСК. В итоге так называемая “общая (совокупная) клиническая выгода” — сумма наиболее неблагоприятных осложнений, которые могут возникнуть у больного (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, смертельные кровотечения или клинически выраженные кровотечения в критический орган) со временем росла; кривые накопления неблагоприятных исходов все больше расходились в пользу двойной антитромботической терапии [19]. С практической точки зрения это означает, что при добавлении к АСК низкой дозы ривароксабана опасаться увеличения частоты геморрагических осложнений стоит только в первый год после начала лечения, когда, по-видимому, проявляются все скрытые источники кровотечений, в то время как в последующие несколько лет она не будет заметно отличаться от монотерапии АСК, при этом польза от продленного применения сочетания АСК и ривароксабана будет только нарастать.

Риск суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, инсульта или ИМ примерно в равной степени снижался у больных с ИМ в анамнезе дав-

ностью <2 лет, 2-5 лет и >5 лет, у больных без ИМ в анамнезе (р для взаимодействия 0,91), а также при наличии и отсутствии ЧКВ в анамнезе (р для взаимодействия 0,89). Не было статистически значимых различий и в величине эффекта в зависимости от срока, прошедшего после ЧКВ (в большинстве случаев после ЧКВ до рандомизации прошло >1 года, у 63% больных >3 лет) [20]. Эффект был аналогичным и у больных, недавно перенесших операцию КШ, причем рандомизация через 4-14 сут. при условии стабильного гемостаза не приводила к увеличению частоты клинически значимых кровотечений в ближайшие 30 сут. после вмешательства [21].

Эти факты указывают на то, что у надлежащим образом отобранных больных стабильной ИБС, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения в исследование COMPASS, добавление к АСК низкой дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) позволяет снизить частоту тромботических осложнений атеросклероза при приемлемом риске геморрагических осложнений. Данный подход к усиленному антитромботическому лечению больных стабильной ИБС соответствует рекомендациям ЕОК по ведению больных с хроническими коронарными синдромами 2019г, где указано, что “добавление второго антитромботического препарата к АСК для длительной вторичной профилактики следует рассмотреть у больных с высоким риском ишемических событий, не имеющих высокого риска кровотечений” (класс рекомендации IIa, степень доказанности А) и в случае сочетаний АСК и низкой дозы ривароксабана распространяется как на больных, которые >1 года назад перенесли ИМ, так и на больных с многососудистой коронарной болезнью сердца [10]. Аналогичное указание есть и в клинических рекомендациях по стабильной ИБС, одобренных научно-практическим

советом Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2020г [22].

Заключение

Таким образом, в настоящее время прогностическое значение реваскуляризации миокарда у больных, не имеющих гемодинамически значимого стеноза ствола левой КА, тяжелой ишемии миокарда на фоне медикаментозного лечения, низкой общей ФВ ЛЖ остается неясным. С одной стороны, у подобных больных не исключена польза современного инвазивного лечения, особенно если удастся обеспечить максимально возможную реваскуляризацию всех ишемизирующихся участков миокарда и избежать увеличения частоты ИМ после процедуры, с другой — совершенствуются подходы к медикаментозному лечению, на фоне которых будет все труднее продемонстрировать дополнительное снижение частоты неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием коронарного атеросклероза. Тем не менее, существуют группы больных, у которых целесообразность широкого применения реваскуляризации миокарда пока не оспаривается. Среди них больные с наиболее тяжелым поражением коронарного русла, сочетанием многососудистого коронарного атеросклероза с низкой ФВ ЛЖ, выраженной ишемией миокарда на фоне активной медикаментозной терапии. Кроме того, не исключено, что реваскуляризация сможет оказаться прогностически важной в случаях, когда оптимальное медикаментозное лечение неприемлемо из-за противопоказаний или плохой переносимости.

Отношения и деятельность: Публикация подготовлена при поддержке АО “Байер”. Номер одобрения: PP-XAR-RU-0748-1.

Литература/References

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al., for the COURAGE Trial Research Group. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16. doi:10.1056/NEJMoa070829.
2. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al., for the COURAGE Trial Investigators. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med.* 2015;373:1937-46. doi:10.1056/NEJMoa1505532.
3. Shaw LJ, Berman DaS, Maron DJ, et al., for the COURAGE Investigators. Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden Results From the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. *Circulation.* 2008;117(10):1283-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963
4. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the Short-Term Survival Benefit Associated With Revascularization Compared With Medical Therapy in Patients With No Prior Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. *Circulation.* 2003;107:2900-6. doi:10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41.
5. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g3859. doi:10.1136/bmj.g3859.
6. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al; FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med.* 2018;379(3):250-259. doi:10.1056/NEJMoa1803538.
7. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, et al., for the FAME 2 Trial Investigators. Fractional Flow Reserve — Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1208-17. doi:10.1056/NEJMoa1408758
8. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J.* 2019;40(2):180-186. doi:10.1093/eurheartj/ehy812.

9. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
10. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
11. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al., for the ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-407. doi:10.1056/NEJMoa1915922.
12. Lopes RD, Alexander KP, Stevens SR, et al. Initial Invasive versus Conservative Management of Stable Ischemic Heart Disease Patients with a History of Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction: Insights from the ISCHEMIA Trial. *Circulation*. 2020;142:1725-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050304.
13. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2019;ehz430. doi:10.1093/eurheartj/ehz430.
14. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al, for the LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1838-47. doi:10.1056/NEJMoa2021372.
15. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al., for the CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
16. Tong DC, Quinn S, Nasis A, et al. Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome: The Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020;142(20):1890-1900. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050771.
17. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al., for the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
18. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al., on behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2017;391(10117):205-18. doi:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
19. Steffel J, Eikelboom JW, Anand SS, et al. The COMPASS Trial. Net Clinical Benefit of Low-Dose Rivaroxaban Plus Aspirin as Compared With Aspirin in Patients With Chronic Vascular Disease. *Circulation*. 2020;142:40-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046048.
20. Baaney KR, Welsh RC, Connolly SJ, on behalf of the COMPASS investigators. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention (COMPASS-PCI). *Circulation*. 2020;141:1141-51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044598.
21. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, et al. Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion. The COMPASS-CABG Study. *JACC*. 2019;73:121-30. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.048.
22. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.