Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(7):4346.
doi: 10.15829/1728-8800-2025-4346
ISSN 1728-8800 (Print)
ISSN 2619-0125 (Online)

Эффективность и безопасность различных режимов многокомпонентной антитромботической терапии у больных с мультифокальным атеросклерозом (исследование реальной клинической практики)

Комаров А. Л.[1], Кривошеева Е. Н.[1], Панченко Е. П.[1], Яровая Е. Б.[2,3], Балахонова Т. В.[1], Власова Э. Е.[1], Хакимова М. Б.[1], Погорелова О. А.[1], Чернышева Е. Г.[2,3]

[1]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва; [2]ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва; [3]ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Сопоставление эффективности и безопасности двух вариантов длительной многокомпонентной антитромботической терапии у больных с мультифокальным атеросклерозом: комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. или с клопидогрелом 75 мг 1 раз/сут.

Материал и методы. Исследование основано на проспективном регистре РЕГАТА-1 (РЕГистр Антитромботической ТерАпии), ClinicalTrials NCT04347200 (1500 больных стабильной ишемической болезнью сердца). Отобрано 311 больных (241 мужчина, медиана возраста 66 лет [60; 72]) с многососудистой ишемической болезнью сердца в сочетании с периферическим атеросклерозом. В зависимости от решения лечащих врачей пациенты были распределены в две группы для открытого приема в дополнение к АСК: ривароксабана в "сосудистой" дозе 2,5 мг 2 раза/сут. (n=109) или клопидогрела 75 мг/сут. (n=202). Проанализированы тромботические осложнения (ТО): крупные ишемические события и незапланированная реваскуляризация любого сосудистого бассейна, а также "большие" кровотечения (BARC 3-5), дополнительно учитывались клинически значимые кровотечения — BARC 2.

Результаты. Медиана периода наблюдения составила 13 мес. [интерквартильный размах 11; 21]. За время наблюдения в течение 24 мес. ТО зарегистрированы у 26 (8,4%) больных. ТО достоверно чаще регистрировались в группе клопидогрела — 11,4 vs 2,8% (p=0,009). По данным регрессионного анализа перенесенный в прошлом инфаркт миокарда и назначение клопидогрела, а не ривароксабана в составе многокомпонентной терапии повышают риск развития ТО в 3 и 4 раза, соответственно. Все большие (BARC 3) кровотечения, частота которых составила 2,8%, зарегистрированы в группе ривароксабана, фатальных кровотечений не было. Клинически значимые BARC 2 кровотечения чаще регистрировались в группе ривароксабана — 13,8 vs 4,5% (p=0,006). Кровотечения данного типа не влияли на прогноз и не являлись причиной отказа от приема антитромботической терапии.

Заключение. У пациентов с мультифокальным атеросклерозом использование ривароксабана в качестве второго компонента антитромботической терапии по сравнению с применением клопидогрела может ассоциироваться с лучшей чистой клинической пользой, определяемой суммой ТО и крупных кровотечений.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, многокомпонентная антитромботическая терапия, клопидогрел, ривароксабан, тромботические осложнения, кровотечения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/02-2025
Рецензия получена 27/02-2025
Принята к публикации 04/05-2025

CC BY 4.0

Для цитирования: Комаров А. Л., Кривошеева Е. Н., Панченко Е. П., Яровая Е. Б., Балахонова Т. В., Власова Э. Е., Хакимова М. Б., Погорелова О. А., Чернышева Е. Г. Эффективность и безопасность различных режимов многокомпонентной антитромботической терапии у больных с мультифокальным атеросклерозом (исследование реальной клинической практики). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2025;24(7):4346. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4346. EDN: EXYUMV

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: lena-4ka@yandex.ru

[Комаров А. Л. — д.м.н., в.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-9141-103X, Кривошеева Е. Н.* — к.м.н., м.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5397-6857, Панченко Е. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-1174-2574, Яровая Е. Б. — в.н.с., д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Балахонова Т. В. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования сосудов, ORCID: 0000-0002-7273-6979, Власова Э. Е. — к.м.н., с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2925-244X, Хакимова М. Б. — аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5404-7216, Погорелова О. А. — с.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования сосудов, ORCID: 0000-0001-7897-4727, Чернышева Е. Г. — лаборант лаборатории биостатистики, ORCID: 0009-0008-6183-2528].

Efficacy and safety of various regimens of multiagent antithrombotic therapy in patients with multifocal atherosclerosis (data from real-world practice)

Komarov A. L.[1], Krivosheeva E. N.[1], Panchenko E. P.[1], Yarovaya E. B.[2,3], Balakhonova T. V.[1], Vlasova E. E.[1], Khakimova M. B.[1], Pogorelova O. A.[1], Chernysheva E. G.[2,3]

[1]Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; [2]Lomonosov Moscow State University. Moscow; [3]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To compare the efficacy and safety of two variants of long-term multiagent antithrombotic therapy in patients with multifocal atherosclerosis as follows: a combination of acetylsalicylic acid (ASA) with rivaroxaban 2,5 mg 2 times a day or with clopidogrel 75 mg 1 time per day.

Material and methods. The study is based on the prospective REGATA-1 registry, ClinicalTrials NCT04347200 (1500 patients with stable coronary artery disease (CAD)). A total of 311 patients (241 men, median age 66 years [60; 72]) with multivessel CAD in combination with peripheral artery disease were selected. Depending on the decision of clinicians, the patients were distributed into two groups for following open-label administration in addition to ASA: rivaroxaban at a dose of 2,5 mg 2 times a day (n=109) or clopidogrel 75 mg/day (n=202). Thrombotic events (TEs) (major ischemic events and unscheduled revascularization of any vascular system, as well as major bleeding (BARC 3-5)) were analyzed. In addition, clinically significant bleeding (BARC 2) was taken into account.

Results. The median follow-up period was 13 months [interquartile range 11; 21]. During the 24-month follow-up period, TEs were registered in 26 (8,4%) patients. TEs were registered significantly more often in the clopidogrel group — 11,4 vs 2,8% (p=0,009). According to the regression analysis, prior myocardial infarction and the use of clopidogrel rather than rivaroxaban as part of multiagent therapy increase the risk of thromboembolism by 3 and 4 times, respectively. All major bleedings (BARC 3) with the frequency of 2,8% were registered in the rivaroxaban group. There were no fatal bleedings. Clinically significant BARC 2 bleedings were more often registered in the rivaroxaban group — 13,8 vs, 4,5% (p=0,006). Bleeding of this type did not affect the prognosis and was not a reason for refusing to take antithrombotic therapy.

Conclusion. In patients with multifocal atherosclerosis, the use of rivaroxaban as the second agent of antithrombotic therapy compared with clopidogrel may be associated with a better clinical benefit, determined by the sum of thromboembolism and major bleedings.

Keywords: multifocal atherosclerosis, multiagent antithrombotic therapy, clopidogrel, rivaroxaban, thrombotic complications, bleeding.

Relationships and Activities: none.

Komarov A. L. ORCID: 0000-0001-9141-103X, Krivosheeva E. N.* ORCID: 0000-0001-5397-6857, Panchenko E. P. ORCID: 0000-0002-1174-2574, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Vlasova E. E. ORCID: 0000-0003-2925-244X, Khakimova M. B. ORCID: 0000-0001-5404-7216, Pogorelova O. A. ORCID: 0000-0001-7897-4727, Chernysheva E. G. ORCID: 0009-0008-6183-2528.

*Corresponding author:
lena-4ka@yandex.ru

Received: 03/02-2025
Revision Received: 27/02-2025
Accepted: 04/05-2025

For citation: Komarov A. L., Krivosheeva E. N., Panchenko E. P., Yarovaya E. B., Balakhonova T. V., Vlasova E. E., Khakimova M. B., Pogorelova O. A., Chernysheva E. G. Efficacy and safety of various regimens of multiagent antithrombotic therapy in patients with multifocal atherosclerosis (data from real-world practice). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2025;24(7):4346. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4346. EDN: EXYUMV

АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — антитромботическая терапия, ГО — геморрагические осложнения, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МФА — мультифокальный атеросклероз, РЕГАТА — РЕГистр Антитромботической ТерАпии, ССО — сердечно-сосудистых осложнения, ТО — тромботические осложнения, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, COMPASS — Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies, Me — медиана, Q — квартиль, OR — odds ratio (отношение шансов).

Введение

Сопутствующее поражение периферических артерий (т.н. мультифокальный атеросклероз — МФА) является одним из наиболее важных факторов, определяющих прогноз больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Результаты крупных клинических регистров [1, 2] свидетельствуют о высокой частоте МФА, достигающей почти 30% среди больных ИБС.

Известно, что наличие МФА независимо увеличивает риск основных сердечно-сосудистых событий (ССО) примерно вдвое в сравнении с поражением одного артериального бассейна [3, 4]. Частота ССО возрастает пропорционально количеству пораженных сосудистых бассейнов [5, 6]. МФА обладает большей прогностической ценностью в сравнении с другими критериями очень высокого риска, такими как сердечно-сосудистое заболевание в сочетании с сахарным диабетом, курением, дислипидемией и/или недавним коронарным событием, предлагаемыми американской ассоциацией кардиологов (AHA — American Heart Association) для прогнозирования повторных крупных ССО в течение 10 лет [4] у различных категорий пациентов, включая лиц, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [6].

Основными механизмами, обуславливающими развитие ССО у больных с МФА, являются выраженное нарушение функции эндотелия, гиперкоагуляция, повышенная активность тромбоцитов [7, 8], а также дислипидемия. Ключевые подходы к улучшению прогноза больных МФА подразумевают реваскуляризацию пораженных сосудистых бассейнов и агрессивную липид-снижающую и антитромботическую терапию (АТТ), предполагающую добавление к аспирину (АСК — ацетил-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Мультифокальное атеросклеротическое поражение — признанный фактор риска ишемических событий, определяющий потребность в длительной многокомпонентной антитромботической терапии с добавлением к ацетилсалициловой кислоте "сосудистой" дозы ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. или блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов.
- Прямых сравнений "сосудистой" дозы ривароксабана и блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов в комбинации с ацетилсалициловой кислотой у данной категории больных на сегодняшний день нет.

Что добавляют результаты исследования?

- У больных с мультифокальным атеросклерозом совокупная клиническая польза, определяющаяся снижением частоты ишемических событий, в группе ривароксабана больше, в сравнении с группой клопидогрела.
- У пациентов с мультифокальным атеросклерозом использование ривароксабана в качестве второго компонента антитромботической терапии по сравнению с применением клопидогрела может ассоциироваться с лучшей чистой клинической пользой, определяемой суммой тромботических осложнений и крупных кровотечений.

Key messages

What is already known about the subject?

- Multifocal atherosclerosis is a recognized risk factor for ischemic events, specifying the need for long-term multiagent antithrombotic therapy with the addition of a rivaroxaban 2,5 mg 2 times a day or a $P2Y_{12}$ receptor blocker to acetylsalicylic acid.
- There are currently no direct comparisons of rivaroxaban "vascular" dose and $P2Y_{12}$ receptor blockers in combination with acetylsalicylic acid in this category of patients.

What might this study add?

- In patients with multifocal atherosclerosis, the clinical benefit, defined by a reduction in the incidence of ischemic events, is greater in the rivaroxaban group than in the clopidogrel group.
- In patients with multifocal atherosclerosis, the use of rivaroxaban as a second agent of antithrombotic therapy compared with clopidogrel may be associated with a better clinical benefit, defined by the sum of thrombotic events and major bleeding.

салициловой кислоте) второго антитромботического препарата.

Последнее десятилетие ознаменовалось опубликованием результатов нескольких крупных рандомизированных клинических исследований, в которых у больных стабильной ИБС высокого ишемического риска изучались разные комбинации лекарств, включавшие в дополнение к аспирину (АСК) "сосудистую" дозу ривароксабана, либо один из блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов — клопидогрел или тикагрелор. В большинстве этих исследований одним из ключевых критериев высокого риска ССО, являвшимся основанием для отбора больных, был МФА. С формальной точки зрения, у больных ИБС и МФА может быть использован любой из указанных выше антитромботических препаратов, что и отражено в действующих российских и международных клинических рекомендациях [9-11].

Как известно, прямые сравнительные испытания того или иного варианта антитромботического лечения не проводились. Таким образом, неясно, какой из комбинаций отдать предпочтение в случае больных ИБС высокого ишемического риска, определяемого наличием МФА. Ответ на этот вопрос можно было бы получить, ориентируясь на данные реальной клинической практики, однако на сегодняшний день нет хорошо организованных наблюдательных регистров достаточной мощности, на основе которых можно корректно сопоставить разные подходы к АТТ больных с МФА.

Целью настоящего открытого наблюдательного исследования было изучение у больных с МФА эффективности и безопасности двух наиболее распространённых в реальной клинической практике вариантов длительного многокомпонентного антитромботического лечения: комбинации АСК с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. или с клопидогрелом 75 мг 1 раз/сут.

Материал и методы

Данные настоящего исследования получены в ходе проспективного РЕГАТА-1 (РЕГистра Антитромботической ТерАпии больных стабильной ИБС), ClinicalTrials NCT04347200. Из 1500 пациентов, включенных в данный регистр, отобрано 311 пациентов с распространенным атеросклеротическим поражением, критерием которого было наличие многососудистой ИБС в сочетании с документированным атеросклеротическим поражением од-

ного или нескольких периферических сосудистых бассейнов (стеноз ⩾50% по данным любого визуализирующего метода). Большинство больных перенесли >6 мес. назад плановую реваскуляризацию миокарда (коронарное стентирование или шунтирование) и на момент включения не имели потребности в обязательном приеме двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ): АСК с клопидогрелом. Критериями невключения являлись потребность в хроническом приеме пероральных антикоагулянтов в лечебных дозах (фибрилляция предсердий, клапанные пороки сердца, недавний эпизод венозных тромбоэмболических осложнений); противопоказания к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (анамнез внутричерепного кровоизлияния, геморрагический диатез, уровень тромбоцитов $<90\times10^9$/л, анемия неясного генеза — уровень гемоглобина <10 г/дл), тяжелая печеночная недостаточность (класс B-C по Чайлд-Пью), клиренс креатинина <30 мл/мин по формуле Cockcroft-Gault, анамнез лакунарного инсульта, недавнее (<6 мес.) желудочно-кишечное кровотечение. Также не включались больные, перенесшие острый коронарный синдром <12 мес. назад или плановую реваскуляризацию миокарда <6 мес. назад, определяющих потребность в обязательной ДАТТ.

Все пациенты получали антиагрегантную терапию АСК. В зависимости от решения лечащих врачей пациенты были распределены в две группы для открытого приема в дополнении к АСК: ривароксабана в "сосудистой" дозе 2,5 мг 2 раза/сут. (n=109) и клопидогрела 75 мг/сут. (n=202).

Всеми пациентами было подписано информированное согласие об участии в регистре и сборе соответствующей информации. Назначения АТТ осуществлялись в рамках действующих клинических рекомендаций [9]. Все больные получали стандартную медикаментозную терапию стабильной ИБС: β-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецептора ангиотензина, а также гиполипидемическую терапию с контролем показателей липидного обмена в динамике (целевое значение холестерина липопротеинов низкой плотности ⩽1,4 ммоль/л). При необходимости назначали нитраты, антагонисты кальция, при высоком риске кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, хроническое использование нестероидных противовоспалительных средств или кортикостероидов, как минимум 2 из следующих признаков — возраст >65 лет, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter pylory*, хроническое употребление алкоголя [9]) на период приема ДАТТ назначались ингибиторы протонного насоса.

Конечной точкой эффективности явились тромботические осложнения (ТО): крупные ишемические события и незапланированная реваскуляризация любого сосудистого бассейна.

Конечной точкой безопасности были геморрагические осложнения (ГО) 3-5 типов по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium) — "большие" кровотечения, сопровождающиеся анемией, требующие медицинского вмешательства, в т.ч. приводящие к смерти. Дополнительно учитывались клинически значимые кровотечения, не достигшие критериев крупного — BARC 2.

Запланированный период лечения составлял не <12 мес. Наблюдение за пациентами предусматривало анкетирование больных по телефону (1 раз/1-3 мес.), а также плановые визиты в клинику 1 раз/3-6 мес. Анализ исходов больных выполняли путем телефонного опроса или во время визита в клинику.

Статистический анализ данных проводился с помощью среды программирования R 4.2.3 с открытым исходным кодом. Для характеристики непрерывных показателей использовались медианы (Me) и интерквартильный размах — ИКР [Q25; Q75]. Описание дискретных показателей представлено в виде абсолютных значений и процентов. Для оценки значимости межгрупповых различий бинарных параметров использовался точный тест Фишера, а для непрерывных — U-критерий Манна-Уитни. Сравнение долей больных, переживших 2-летний период наблюдения без развития ТО, в группах, принимавших комбинацию АСК с клопидогрелом и АСК с ривароксабаном, представлено в виде кривых Каплана-Мейера. Значимость проверялась при помощи логарифмического рангового теста. Факторы риска, связанные с развитием ТО, находились при помощи однофакторных и многофакторных моделей логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов (odds ratio, OR) (95% доверительный интервал (ДИ)). Статистическая значимость при проверке каждой из гипотез полагалась p<0,05.

Результаты

Me наблюдения составила 13 мес. [11; 21]. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

При анализе всех включенных в исследование больных ИБС и МФА обращала на себя внимание значительная отягощенность в отношении факторов, традиционно определяющих высокий риск ССО. Так, >90% больных, включенных в исследование, имели артериальную гипертонию, >30% — сахарный диабет 2 типа, половина пациентов перенесла в прошлом инфаркт миокарда (ИМ); частым фактором риска было курение, каждый седьмой пациент имел инсульт в анамнезе, у каждого пятого отмечалась хроническая сердечная недостаточность. Подавляющее количество пациентов имело атеросклеротическое поражение сонных артерий ⩾50%, а у ~40% пациентов процесс атеросклероза распространился более, чем на два периферических сосудистых бассейна.

Напомним, что исследование носило открытый характер, и выбор терапии определялся лечащими врачами. Группа ривароксабана по сравнению с группой клопидогрела характеризовалась бóльшим возрастом (Me 67 vs 65 лет, соответственно, p=0,010) и частотой хронической болезни почек (27,5 vs 13,9%, p=0,006), а также более частым атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (58,7 vs 35,6%, p<0,001) и наличием в анамнезе периферической реваскуляризации (33,9 vs 12,4%, p<0,001). В отношении других

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, получавших двойную АТТ (n=311)

Показатель	Все больные (n=311)	Терапия АСК+ клопидогрел (n=202) (1)	Терапия АСК+ ривароксабан (n=109) (2)	p
Мужчины, n (%) Женщины, n (%)	241 (77,5) 70 (22,5)	162 (80,2) 40 (19,8)	79 (72,5) 30 (27,5)	0,154
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	66 [60; 72]	65 [58; 71]	67 [62; 73]	0,010
Курение, n (%)	145 (46,6)	88 (43,6)	57 (52,3)	0,154
Артериальная гипертония, n (%)	285 (91,6)	184 (91,1)	101 (92,7)	0,830
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	43 (13,8)	27 (13,4)	16 (14,7)	0,734
Сахарный диабет, n (%)	97 (31,2)	64 (31,7)	33 (30,3)	0,898
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	62 (19,9)	39 (19,3)	23 (21,1)	0,767
ИМ в анамнезе, n (%)	171 (55,0)	121 (59,9)	50 (45,9)	0,023
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, n (%)	186 (59,8)	141 (69,8)	45 (41,3)	<0,001
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	181 (58,2)	112 (55,4)	69 (63,3)	0,188
Реваскуляризация периферических артерий в анамнезе, n (%)	62 (19,9)	25 (12,4)	37 (33,9)	<0,001
Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, n (%)	136 (43,7)	72 (35,6)	64 (58,7)	<0,001
Атеросклеротическое поражение сонных артерий, n (%)	278 (89,4)	186 (92,1)	92 (84,4)	0,052
Периферический атеросклероз ⩾2 сосудистых бассейнов, n (%)	116 (37,3)	67 (33,2)	49 (45)	0,041
Хроническая болезнь почек, n (%)	58 (18,7)	28 (13,9)	30 (27,5)	0,006

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — антитромботическая терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ТИА — транзиторная ишемическая атака, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

Таблица 2

Доли неблагоприятных событий для двух групп антитромботической терапии в течение 24 мес. наблюдения (сравнение точным тестом Фишера)

Показатель, n (%)	Терапия АСК+ клопидогрел (n=202)	Терапия АСК+ ривароксабан (n=109)	p
ТО Без ТО	23 (11,4) 179 (88,6)	3 (2,8) 106 (97,2)	0,009
Большие BARC 3-5 кровотечения	0 (0)	3 (2,8)	0,042
Клинически значимые BARC 2 кровотечения	9 (4,5)	15 (13,8)	0,006

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота, ТО — тромботические осложнения, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

клинических характеристик группы были сопоставимы.

За время наблюдения в течение 24 мес. ТО зарегистрированы у 26 (8,4%) больных. Сравнение частоты ТО в группах больных, принимавших АСК в комбинации с клопидогрелом или ривароксабаном, представлено в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, ТО достоверно чаще регистрировались в группе клопидогрела (11,4 vs 2,8%, p=0,009).

Было зарегистрировано 3 больших ГО, частота которых составила 2,8% в группе ривароксабана и классифицировались как BARC 3, фатальных кровотечений не было. Источником всех зарегистрированных ГО являлся ЖКТ. Один из пациентов, перенесших кровотечение, в последующем после устранения его причины продолжил прием ривароксабана.

Клинически значимые BARC 2 кровотечения чаще регистрировались в группе ривароксабана (13,8 vs 4,5%, p=0,006). В структуре клинически-значимых кровотечений преобладали гематурия, носовые, а также кровотечения из нижних отделов ЖКТ. Данный тип кровотечений не влиял на прогноз и не являлся причиной отказа от приема АТТ, поэтому в последующем анализе учитывали только BARC 3-5 кровотечения.

Учитывая тот факт, что в структуре неблагоприятных исходов, определяющих прогноз, преобладали ТО, дальнейший анализ был посвящен именно конечной точке эффективности. При построении актуальных кривых Каплана-Майера (рисунок 1) доля пациентов, проживших 2-летний период наблюдения без развития ТО, оказалась достоверно меньше в группе ривароксабана: 0,81 vs 0,91 (логарифмический ранговый тест, p=0,001).

В последующем с помощью однофакторного и многофакторного анализа логистической регрессии был выполнен поиск клинических показателей, связанных с развитием ТО. При выполнении

Таблица 3

Факторы, связанные с развитием ТО у больных МФА

Показатель	Однофакторные модели логистической регрессии		Многофакторные модели логистической регрессии	
	OR (95% ДИ)	p	OR (95% ДИ)	p
Возраст	0,986 (0,943-1,033)	0,558	0,998 (0,953-1,046)	0,923
Пол	1,241 (0,484-3,831)	0,676	0,950 (0,349-3,048)	0,925
Курение	1,626 (0,726-3,750)	0,241	–	–
Артериальная гипертония	1,103 (0,301-7,124)	0,898	–	–
Инсульт/ТИА в анамнезе	2,548 (0,941-6,259)	0,050	–	–
Сахарный диабет	1,185 (0,488-2,706)	0,694	–	–
Хроническая сердечная недостаточность	2,317 (0,942-5,380)	0,056	–	–
ИМ в анамнезе	3,780 (1,493-11,569)	0,009	3,371 (1,311-10,430)	0,019
ЧКВ в анамнезе	1,918 (0,814-5,043)	0,155	–	–
АКШ в анамнезе	0,696 (0,309-1,569)	0,378	–	–
Реваскуляризация периферических артерий в анамнезе	1,541 (0,578-3,701)	0,355	–	–
Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей	1,317 (0,585-2,967)	0,502	–	–
Атеросклеротическое поражение сонных артерий	1,465 (0,407-9,386)	0,616	–	–
Хроническая болезнь почек	0,545 (0,126-1,640)	0,337	–	–
Терапия клопидогрел+АСК	4,540 (1,533-19,462)	0,016	3,981 (1,320-17,232)	0,029

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ТИА — транзиторная ишемическая атака, МФА — мультифокальный атеросклероз, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, OR — odds ratio (отношение шансов).

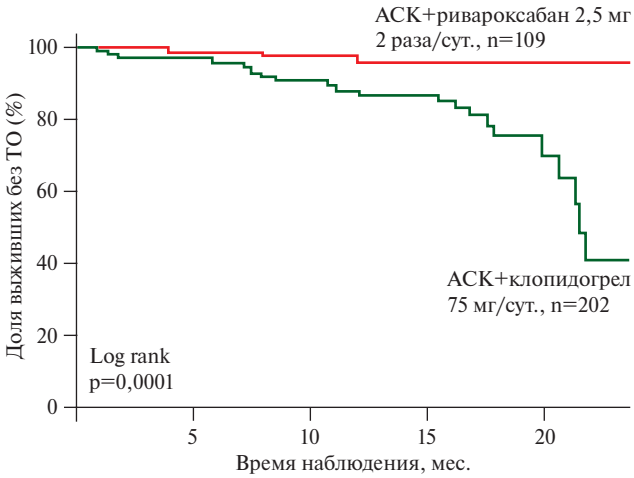

Рис. 1 Доля больных, переживших 2-летний период наблюдения без развития ТО, в группах, принимавших комбинацию АСК с клопидогрелом и АСК с ривароксабаном (кривые Каплана-Мейера).

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота, ТО — тромботические осложнения.

однофакторного анализа предикторами ТО явились: ИМ в анамнезе и терапия клопидогрелом в комбинации с АСК (таблица 3). Данные показатели подтвердили свою значимость при построении многофакторной модели с поправками на пол и возраст. Перенесенный в прошлом ИМ и назначение клопидогрела, а не ривароксабана в составе многокомпонентной терапии повышают риск развития ТО в 3 и 4 раза, соответственно.

Обсуждение

Больные ИБС несмотря на кажущееся стабильным течение болезни, представляют собой крайне гетерогенную в прогностическом отношении группу. Рекомендации последнего десятилетия делают очевидный акцент на выявление больных, имеющих высокий риск ишемических событий. По мнению российских экспертов [9], критериями высокого риска является наличие многососудистой ИБС в сочетании с как минимум одним дополнительным фактором риска, в числе которых традиционно указывается атеросклеротическое поражение периферических артерий. По сути, речь идет о больных с МФА. Именно такие больные нуждаются в усилении АТТ за счет присоединения к аспирину второго препарата — блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов либо сосудистой дозы ривароксабана. К сожалению, ни в российских, ни в международных экспертных документах, посвященных стабильной ИБС, нет упоминания о том, какой из антитромботических препаратов предпочтителен у данной категории больных, что и определило актуальность настоящего наблюдательного исследования, сопоставившего две комбинации — аспирина с клопидогрелом и аспирина с ривароксабаном.

Исторически комбинация аспирина с клопидогрелом имеет наибольший опыт использования у больных ИБС, в т.ч. вне недавних процедур реваскуляризации миокарда. "Привлекательность" такого лечения связана и с низкой стоимостью, учитывая наличие множества дешевых дженериков клопидогрела. Таким образом, в условиях реальной клинической практики многие врачи склоняются именно к такому выбору лекарств. Следует, однако, хорошо понимать, что испытаний аспирина с клопидогрелом, специально организованных у больных МФА, не было. При этом анализ подгрупп различных контролируемых исследований и регистров показал, что именно больные с МФА получают наибольшую пользу от ДАТТ, в сравнении с терапией одним антиагрегантом [12-15].

Строго говоря, единственным исследованием, имевшим однозначный критерий включения, связанный с МФА, был COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), изучавший аспирин в сочетании с ривароксабаном [16-18]. Поэтому с позиций доказательной медицины такая комбинация имеет больше прав на применение у обсуждаемой категории пациентов. Именно поэтому в нашем регистре врачи отдавали предпочтение ривароксабану у лиц с наиболее тяжелым периферическим поражением. Так, более половины больных в группе ривароксабана имели атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, а каждый третий перенес в прошлом реваскуляризацию периферических артерий, у 45% отмечалось поражение трех сосудистых бассейнов. Следует также обратить внимание, что в реальной практике больные, подходящие под "критерии" COMPASS, оказываются более тяжелыми, чем оригинальном исследовании. Действительно, в группе ривароксабана в нашем исследовании все больные имели периферический атеросклероз (100 vs 27% в исследовании COMPASS в целом), чаще курили (52,3 vs 21,2%) и характеризовались большей частотой ишемического инсульта в анамнезе (14,7 vs 3,8%).

Отягощенность в отношении факторов, определяющих "бремя" атеротромботического процесса, определила и структуру исходов, определяющих прогноз больных с МФА, в которой лидирующие позиции занимали тромботические осложнения. В связи с этим мы акцентировали внимание, в первую очередь, на эффективности двух режимов АТТ. Учитывая исходную разницу в клинических характеристиках сравниваемых групп, прямое сопоставление исходов представляется не вполне корректным. Тем не менее, следует обратить внимание на тот факт, что явно более тяжелая в прогностическом отношении группа ривароксабана имела очевидные преимущества в отношении ТО перед группой клопидогрела, сохранявшиеся на протяжении всего периода наблюдения. Наши данные касательно клинической пользы комбинированной АТТ оказались сопоставимы с данными исследования COMPASS. Более того, частота ТО в нашем регистре была даже несколько ниже: 2,8 vs 4,3% в течение двух лет наблюдения.

Лучшая эффективность ривароксабана была подтверждена с помощью регрессионного анализа, учитывающего заведомые различия в клинических характеристиках больных, получавших разные варианты лечения. Еще раз подчеркнем, что выбор клопидогрела вместо ривароксабана ассоциировался с почти 4-кратным увеличением вероятности ТО. Интересно, что сам по себе факт "распространенности" периферического поражения не оказывал значимого влияния на прогноз больных в многофакторной модели. Отчасти это могло быть связано с тем, что подобным пациентам ривароксабан назначался значительно чаще, и эффекты такого лечения вполне могли нивелировать риск ТО, обусловленный самим наличием тяжелого МФА.

Единственным клиническим фактором, сохранявшим значимость в отношении ТО при введении "поправок" на пол, возраст и проводимую терапию, был перенесенный ИМ. В исследовании COMPASS ~70% больных ИБС имели перенесенный ИМ разной степени давности. Снижение частоты ИМ в группе рироксабан+АСК составило только 14%, p=0,15, но снижение частоты всех ишемических событий у этих больных было достоверным и не зависело от давности ИМ [19].

В заключение следует коротко остановиться на проблеме кровотечений. Мы, прежде всего, учитывали большие кровотечения, способные наряду с ТО повлиять на прогноз больных. Все эти кровотечения развились на фоне лечения ривароксабаном. В целом, частота этих кровотечений в настоящем исследовании оказалась полностью сопоставима с исследованием COMPASS: 3,1 и 2,3%, соответственно. Следует заметить, что мы пользовались классификацией кровотечений по BARC, в то время как в исследовании COMPASS использовали классификацию кровотечений ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Зарегистрированные нами кровотечения (все явные желудочно-кишечные кровотечения), следует расценивать как крупные в соответствии с обеими классификациями. Таким образом, существенных отличий от COMPASS мы не нашли.

Клинически значимые кровотечения превалировали в группе ривароксабана, их локализацией в большинстве случаев являлись нижние отделы ЖКТ. Как правило, данные кровотечения возникали на фоне приема ингибиторов протонного насоса, не влияли на прогноз и не служили причиной длительного отказа от лечения.

Таким образом, настоящее небольшое наблюдательное исследование свидетельствует о том, что

использование т.н. "сосудистой" дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) в качестве второго компонента АТТ по сравнению с применением клопидогрела может ассоциироваться с лучшей "чистой" клинической пользой, определяемой суммой ТО и крупных кровотечений.

Ограничения исследования. Сопоставляя два варианта многокомпонентного антитромботического лечения, хотя бы и в рамках наблюдательного исследования, заманчиво выбрать среди них наилучший для больных МФА. Решение этой задачи в рамках настоящего исследования было бы особенно привлекательно, учитывая максимально полное обследование больных, выполнение у подавляющего большинства реваскуляризации миокарда, а также высокую приверженность к лечению (выбывших из исследования не было).

К сожалению, представленное относительно небольшое по мощности исследование имело и ряд ограничений. Прежде всего, речь идет о несопоставимости сравниваемых групп в отношении ряда клинических характеристик. Такая ситуация, определяемая "предпочтениями врача к выбору терапии", весьма характерна и для крупных наблюдательных исследований и регистров, но в последних она решается путем "уравнивания" рисков с соответствующим весьма значительным сокращением числа больных.

Вследствие этого в нашем исследовании формально нельзя исключить "смещение данных", особенно в условиях малой выборки. В связи с указанными ограничениями не представлялось возможным провести статистический анализ, способствующий определению разницы эффектов, которая могла бы являться критерием non-inferiority и тем более superiority для сравниваемых вариантов антитромботического лечения.

Таким образом, данные, полученные в ходе настоящего относительно небольшого пилотного проекта, не следует расценивать как однозначное доказательство преимуществ того или иного варианта терапии. Речь, скорее, может идти о направлениях для более крупных и хорошо организованных исследований, в ходе которых вопрос об оптимальной тактике АТТ МФА будет все же разрешен.

Заключение

В настоящее исследование были включены больные с распространенным атеросклеротическим поражением: многососудистой ИБС и поражением как минимум одного периферического сосудистого бассейна. В структуре исходов у этих больных превалировали ТО, что свидетельствует о потребности в длительной многокомпонентной АТТ. Такой подход к данной категории больных находится в полном соответствии с рекомендациями по лечению хронической ИБС. В настоящем исследовании сравнили два режима терапии. Группа ривароксабана оказалась более тяжелой в отношении клинических факторов риска, однако даже у этих коморбидных больных ТО было достоверно меньше в сравнении с группой клопидогрела. Преимущества ривароксабана были подтверждены в рамках многофакторного анализа. Потенциальная проблема, ограничивающая такое лечение, — кровотечения (в первую очередь из ЖКТ). Однако среди всех видов кровотечений больших было немного. Таким образом, назначение ривароксабана могло иметь клиническое преимущество и в отношении суммы всех, определяющих прогноз, исходов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Barbarash LS, Sumin AN, Bezdenezhnykh AV. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013;3:4-11. (In Russ.) Барбараш Л. С., Сумин А. Н., Безденежных А. В. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;3:4-11. doi:10.17802/2306-1278-2013-3-4-11.
2. Aboyans V, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2017;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
3. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG. Peculiarities of polyvascular disease and the diagnostic significance of the ankle-brachial index in patients with coronary artery disease: results from the real-world registry KAMMA (Clinical registry on patient population with polyvascular disease in the Russian Federation and Eurasian countries). Russian Journal of Cardiology. 2024; 29(4): 5837. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. Особенности мультифокального атеросклероза и диагностическая значимость лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Результаты регистра реальной клинической практики КАММА (Клинический регистр по изучению популяции пАциентов с выявленным МультифокальныМ Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии). Российский кардиологический журнал. 2024;29(4):5837. doi:10.15829/1560-4071-2024-5837.
4. van den Berg M, Bhatt D, Kappelle L, et al. Identification of vascular patients at very high risk for recurrent cardiovascular events: validation of the current ACC/AHA very high risk criteria. Eur Heart J. 2017;38(43):3211-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx102.
5. Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. Vasc Med. 2010;15(4):259-65. doi:10.1177/1358863x10373299.
6. Kobo O, Saada M, von Birgelen C, et al. Impact of multisite artery disease on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis from the e-Ultimaster registry. Eur Heart

J Qual Care Clin Outcomes. 2023;9(4):417-26. doi:10.1093/ehjqcco/qcac043.

7. Krivosheeva EN, Komarov AL, Galyautdinov DM. Long-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with widespread atherosclerotic lesions of the coronary and peripheral vascular basins (based on the REGATA long-term antithrombotic therapy registry). Aterotromboz = Atherothrombosis. 2021;11(2):30-43. (In Russ.) Кривошеева Е. Н., Комаров А. Л., Галяутдинов Д. М. Отдаленные исходы коронарного шунтирования у больных с распространенным атеросклеротическим поражением коронарного и периферического сосудистых бассейнов (по данным регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА). Атеротромбоз. 2021;11(2):30-43. doi:10.21518/2307-1109-2021-11-2-30-43.
8. Fedotkina YuA, Komarov AL, Dobrovolsky AB. Markers of coagulation and inflammation and adverse events in patients with active cancer and atherosclerosis: common features and differences. Aterotromboz = Atherothrombosis. 2022;12(2):64-78. (In Russ.) Федоткина Ю. А., Комаров А. Л., Добровольский А. Б. Маркеры повреждения эндотелия, активации гемостаза и неоангиогенеза у больных активным раком и мультифокальным атеросклерозом: общие черты и особенности. Атеротромбоз. 2022;12(2):64-78. doi:10.21518/2307-1109-2022-12-2-64-78.
9. Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, et al. Stable coronary artery disease. Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Барбараш О. Л., Карпов Ю. А., Кашталап В. В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
10. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О. М., Концевая А. В., Калинина А. М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
11. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415-37. doi:10.1093/eurheartj/ehae177.
12. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. New Engl J Med. 2014;371(23):2155-66. doi:10.1056/nejmoa1409312.
13. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. New Engl J Med. 2015;372(19):1791-800. doi:10.1056/nejmoa1500857.
14. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, et al. Prolonged vs short duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with or without peripheral arterial disease. JAMA Cardiology. 2016;1(7):795. doi:10.1001/jamacardio.2016.2811.
15. Komarov AL, Novikova ES, Dobrovol'skiy AB. Prognostic significance of DAPT scale and D-Dimer level in patients treated with elective PCI. Russian Cardiology Bulletin. 2018;13(2):39-47. (In Russ.) Комаров А. Л., Новикова Е. С., Добровольский А. Б. Прогностическое значение оценки по шкале DAPT и уровня D-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. Кардиологический вестник. 2018;13(2):39-47. doi:10.17116/Cardiobulletin201813239.
16. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. New Engl J Med. 2017;377(14):1319-30. doi:10.1056/nejmoa1709118.
17. Eikelboom JW, Bhatt DL, Fox KAA, et al. Mortality benefit of rivaroxaban plus aspirin in patients with chronic coronary or peripheral artery disease. J Am Coll Cardiol. 2021;78(1):14-23. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.083.
18. 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.
19. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;391(10117):205-18. doi:10.1016/s0140-6736(17)32458-3.