

Лечение пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза: новые возможности

Заключение совета экспертов от 24 ноября 2018 года*
Новосибирск, 24.11.2018

*Состав совета экспертов: **Новосибирск:** Лифшиц Г.И., **Екатеринбург:** Бурлева Е.П., Грачев В.Г., Липченко А.А., **Хабаровск:** Давидович И.М., **Барнаул:** Ефремушкина А.А., Кореннова О.Ю., **Москва:** Карпов Ю.А. ** (председатель), **Владивосток:** Невзорова В.А., **Кемерово:** Барбараш О.Л., **Красноярск:** Петрова М.М., **Иркутск:** Протасов К.В., **Тюмень:** Шалаев С.В.
Публикация заключения подготовлена при поддержке медицинского советника АО «БАЙЕР» Елового-Вронского А.А.

В резолюции обсуждаются вопросы диагностики и ведения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или с заболеваниями периферических артерий с учетом региональных особенностей, роль нового подхода к анти тромботической терапии стабильных пациентов с атеросклеротическим заболеванием и его патогенетическая обоснованность (ингибирование как коагуляционного, так и тромбоцитарного звена). Эксперты отметили, что терапия ривароксabanом 2,5 мг 2 р/сут в сочетании с ацетилсалициловой кислотой может быть рекомендована после регистрации показания практически всем больным атеросклеротическими заболеваниями, однако в первую очередь данную терапию, причем, на любом этапе ведения пациента следует рассмотреть для пациентов с ИБС высокого риска, а именно – больным с мультифокальным атеросклеротическим поражением, с инфарктом миокарда в анамнезе после прекращения периода двойной антиагрегантной терапии, с сопутствующими сахарным диабетом, хронической болезнью почек и другими факторами риска, ухудшающими прогноз. Эксперты выразили надежду, что в скором времени комбинированная анти тромботическая терапия будет не только зарегистрирована для применения в России, но также войдет в национальные рекомендации по ведению пациентов с ИБС или заболеваниями периферических артерий.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, анти тромботическая терапия, ривароксaban, ацетилсалициловая кислота.

Для цитирования: Лечение пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза: новые возможности. Заключение совета экспертов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):439-444. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-439-444

Treatment of Patients with Stable Manifestations of Atherosclerosis: New Opportunities

Conclusion of the Expert Panel (November 24, 2018)*
Novosibirsk, 11/24/2018

*The Composition of the Board of Experts: **Novosibirsk:** Lifshits G.I., **Ekatereburg:** Burleva E.P., Grachev V.G., Lipchenko A.A., **Khabarovsk:** Davidovich I.M., **Barnaul:** Efremushkina A.A., Korennova O.Yu., **Moscow:** Karpov Y.A. ** (Chairman), **Vladivostok:** Nevzorova V.A., **Kemerovo:** Barbarash O.L., **Krasnoyarsk:** Petrova M.M., **Irkutsk:** Protasov K.V., **Tyumen:** Shalae S.V.
The publication of the opinion was prepared with the support of the medical advisor of JSC BAYER Elovoy-Vronskiy A.A..

The resolution discusses the issues of diagnosis and management of patients with coronary artery disease depending on regional particularities, the role of the new approach to antithrombotic therapy of stable patients with atherosclerotic diseases and its pathogenetic basis (inhibition of both coagulation and platelet). Experts noted that combination of rivaroxaban 2.5 mg BID and acetylsalicylic acid can be recommended after registration of the indication for almost all patients with atherosclerotic diseases. Nevertheless, first of all this therapy, at any stage of patient management, should be considered for patients with high cardiovascular risk, namely, patients with multiple atherosclerotic lesions, patients with history of myocardial infarction after the termination of the period of double antiplatelet therapy and patients with concomitant diabetes mellitus, chronic kidney disease and other risk factors that worsen the prognosis. The experts expressed hope that soon the combined antithrombotic therapy will not only be registered for use in Russia but will also be included in the national guidelines for the management of patients with coronary artery disease or peripheral arterial disease.

Keywords: atherosclerosis, coronary heart disease, peripheral artery diseases, antithrombotic therapy, rivaroxaban, acetylsalicylic acid.

For citation: Treatment of Patients with Stable Manifestations of Atherosclerosis: New Opportunities. Conclusion of the Expert Panel. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):439-444. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-439-444

** Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yuri_karpov@inbox.ru

Received / Поступила: 16.04.2019

Accepted / Принята в печать: 23.04.2019

В реальной практике диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) часто устанавливается без должных оснований. Типична ситуация, когда только из-за наличия аритмии, например, фибрилляции предсердий, основным диагнозом становится ИБС, при этом диагноз

не подтверждается необходимыми дополнительными исследованиями. Данный подход приводит к тому, что в рутинной практике пациент с ИБС нередко (кроме очевидных случаев, например, недавний инфаркт миокарда) не рассматривается как пациент высокого

риска сердечно-сосудистых событий и смерти, и, таким образом, диагноз не становится основанием для принятия взвешенных решений по терапии пациентов.

Во многих случаях врачами не уделяется внимание диагностике сопутствующих заболеваний, которые ухудшают прогноз пациента. Выявление атеросклеротического поражения в других сосудистых бассейнах не является стандартным подходом к ведению пациентов с ИБС и производится лишь в отдельных случаях, например, при госпитализации. Таким образом, можно отметить, что дополнительные диагностические процедуры не проводятся рутинно с целью стратификации рисков и коррекции терапевтических подходов. В случае наблюдения за пациентом с заболеванием периферических артерий (ЗПА) целенаправленная диагностика сопутствующих заболеваний (например, ИБС) или атеросклеротического поражения церебральных артерий проводится только при подготовке к оперативному вмешательству. В иных ситуациях пациент чаще всего направляется для наблюдения хирургом по месту жительства.

К моменту проведения совета экспертов Европейским Медицинским Агентством (EMA) [1] и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) [2] уже зарегистрирована новая схема терапии пациентов со стабильным течением ИБС или ЗПА. Основанием для регистрации послужили результаты исследования COMPASS [3], где было продемонстрировано, что комбинированная терапия ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут и ацетилсалициловой кислотой (АСК) 100 мг/сут превосходила по эффективности монотерапию АСК, а именно – способствовала снижению суммарного риска инсульта, сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда на 24% (отношение рисков [ОР] 0,76; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 0,66-0,86; $p<0,001$), снижению частоты развития инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 42% (ОР 0,58; 95%ДИ 0,44-0,76; $p<0,001$) и 22% (ОР 0,78; 95%ДИ 0,64-0,96; $p=0,02$), соответственно. Отмечалось ожидаемое повышение частоты больших кровотечений (ОР 1,70; 95%ДИ 1,40-2,05; $p<0,001$) при отсутствии статистически значимого повышения частоты развития внутричерепных и фатальных кровотечений, а также кровотечений в жизненно важные органы. У пациентов с ЗПА дополнительно отмечалось снижение частоты нежелательных событий со стороны конечностей (острая ишемия конечностей или хроническая ишемия конечностей) на 46% (ОР 0,54; 95%ДИ 0,35-0,84; $p=0,005$) [4]. Анализ баланса риск-польза продемонстрировал значимое снижение суммарного риска таких событий, как сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда, смертельные кровотечения и кровотечения в жизненно важные органы (чистая клиническая вы-

года) на 20% (ОР 0,80; 95%ДИ 0,70-0,91; $p<0,001$), а также снижение общей смертности на 18% (ОР 0,82; 95%ДИ 0,71-0,96; $p=0,01$).

Эксперты, обсудив сложившуюся терапевтическую практику, региональные особенности и результаты исследования COMPASS пришли к следующему заключению: рациональным может являться введение в локальные протоколы и стандарты обследования пациентов требования о необходимости выявления атеросклеротического поражения в других сосудистых бассейнах, как минимум, путем измерения лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с ИБС или ишемическим инсультом в анамнезе или для диагностики ИБС у пациентов с ЗПА.

Необходимо обеспечить верификацию диагноза ИБС у максимально возможного числа пациентов с предполагаемым наличием этого заболевания. При отсутствии в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, подтвержденного в соответствии с современными диагностическими критериями, или клинически значимого коронарного поражения, выявленного при проведении коронарной ангиографии, диагноз ИБС в большинстве случаев должен быть основан на результатах нагрузочных проб или неинвазивной визуализации значимого стенозирующего поражения коронарных артерий. С этой целью должны быть обеспечены доступность и методологически правильное выполнение стресс-тестов с ЭКГ-контролем, по возможности, с визуализацией (стресс-эхокардиография, нагрузочная сцинтиграфия миокарда), а также с мультиспиральной рентгенокомпьютерной томографической ангиографией коронарных артерий.

Основными лицами, принимающими решение об усилении антитромботической терапии у пациентов с ИБС, вероятнее всего, будут являться кардиологи. При этом необходимо отметить важность информирования и образования терапевтов и врачей общей практики о новом подходе к ведению пациентов с целью профилактики необоснованных отмен назначенной терапии. В случае наблюдения за пациентом с ЗПА роль инициатора терапии может исполнить как сердечно-сосудистый хирург, наблюдающий пациента, так и кардиолог. Таким образом, очевидна важность мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов со стабильным течением атеросклероза с привлечением, при необходимости, кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга, невролога, эндокринолога и других специалистов в зависимости от конкретной клинической ситуации. При этом опыт показывает, что в большинстве случаев основным специалистом, принимающим решения о медикаментозной терапии, является кардиолог. Следует еще раз подчеркнуть, что надлежащая верификация диагноза ИБС или ЗПА является необходимым

условием для принятия решения об усилении антитромботической терапии.

Назначение комбинированной антитромботической терапии пациентам с ИБС возможно при любом очередном визите к кардиологу, например, в рамках ежегодного переосвидетельствования пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении. Назначение терапии пациентам с ЗПА должно выполняться либо сердечно-сосудистым хирургом до оперативного вмешательства, либо после окончания периода двойной антиагрегантной терапии, длительность которого в обычных условиях составляет 1 мес, либо кардиологом в рамках работы мультидисциплинарной команды.

Исходя из критериев включения исследования COMPASS, пациентам с документированной подтвержденной ишемической болезнью сердца может быть рекомендована комбинированная терапия ривароксабаном и АСК на неопределенно долгий срок. В условиях рутинной клинической практики и с учетом эпидемиологических особенностей распространения сопутствующих заболеваний и факторов риска в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах в первую очередь следует рассмотреть назначение ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут и АСК у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, сопутствующим сахарным диабетом, а также инфарктом миокарда в анамнезе (после окончания периода двойной антиагрегантной терапии); все вышеперечисленные группы пациентов можно отнести к категории очень высокого риска сердечно-сосудистых событий и смерти.

Очевидным условием практической имплементации нового подхода к антиромботической терапии пациентов с ИБС является широкое информирование врачебного сообщества о высоком уровне остаточного риска у пациентов с ИБС, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию согласно действующим рекомендациям. Немаловажным является также акцент на особенностях течения ИБС или ЗПА в России в целом и отдельных регионах, в частности. По имеющимся данным в Российской Федерации пациенты с ИБС характеризуются большей распространенностью факторов риска и сопутствующих заболеваний, ухудшающих прогноз, в сравнении с общемировыми данными.

References / Литература

1. An overview of Xarelto and why it is authorized in the EU. European Medicines Agency, 2018. [cited by Jun 02, 2019] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xarelto>.
2. U.S. FDA Approves XARELTO® (rivaroxaban) to Reduce the Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Chronic Coronary Artery Disease (CAD) or Peripheral Artery Disease (PAD) [news release]. Titusville, NJ; October 11, 2018: Janssen Pharmaceuticals website. [cited by Jun 02, 2019] Available from: <https://www.janssen.com/us-fda-approves-xarelto-rivaroxaban-reduce-risk-major-cardiovascular-events-patients-chronic>.

В современной практике клинические рекомендации являются важным инструментом врача при определении тактики ведения пациента. Информация о новых возможностях ведения пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза должна быть отражена в соответствующих руководствах при ближайшем пересмотре. Дополнительно необходимо привлечь внимание врачей к информации об оценке риска сердечно-сосудистых осложнений. Стратификация пациентов на группы риска имеет важное практическое значение, поскольку позволяет определить дальнейшую тактику ведения пациента, включая медикаментозную терапию и реваскуляризацию миокарда.

Организация и проведение научных и образовательных мероприятий, актуализирующих проблемы ведения пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза, а также подчеркивающих важность выявления ухудшающих прогноз сопутствующих заболеваний и факторов риска, таких как мультифокальное атеросклеротическое поражение, инфаркт миокарда в анамнезе, сахарный диабет и прочее, является необходимым условием повышения осведомленности врачей о высоком уровне остаточного риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, эффективным также является распространение информационных материалов о подходах к выявлению и методах стратификации рисков сердечно-сосудистых осложнений. С учетом новых возможностей антиромботической терапии целесообразным выглядит широкое информирование врачебного сообщества о патогенетической обоснованности одновременного ингибирования тромбоцитарного и коагуляционного звеньев тромбообразования комбинированной терапией ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут и малыми дозами АСК, а также о ее практических аспектах.

Указанные меры, направленные на улучшение ситуации с диагностикой и терапией пациентов со стабильным течением ИБС и/или периферического атеросклероза, могут способствовать улучшению прогноза пациентов и, как следствие, снижению смертности от сердечно-сосудистых причин в регионах.

3. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
4. Anand S.S., Bosch J., Eikelboom J.W., 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.