

Ишемическая болезнь сердца с высоким риском осложнений: как идентифицировать таких пациентов и выбирать тактику ведения?

Сергей Григорьевич Канорский*

Кубанский государственный медицинский университет
Россия, 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4

Пациенты с диагностированной ишемической болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий имеют высокий риск сердечно-сосудистой смерти и инвалидизирующих сосудистых событий, в том числе, инсульта, инфаркта миокарда и ампутации. Вторичная профилактика у этих больных высокого риска должна включать контроль модифицируемых факторов риска прогрессирования атеросклероза и антитромботическое лечение для предупреждения атеротромбоза. Анализ литературы из баз данных PubMed, MEDLINE, HighWire Press выполнен с целью определения современных возможностей оценки риска ишемических и геморрагических событий при стабильном течении сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, которые могут использоваться для определения категорий пациентов с наибольшей потенциальной пользой от комбинированной антитромботической терапии. Результаты крупного рандомизированного исследования COMPASS, его субанализы и работы других авторов, опубликованные за последний год, позволяют сформулировать обоснованные заключения, облегчающие принятие врачебных решений при выборе тактики лечения пациентов со стабильным течением атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. При использовании низких доз ривароксабана и аспирина в группах высокого риска может существенно уменьшаться частота неблагоприятных событий, в том числе, сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и сосудистых осложнений заболевания периферических артерий. Критериями высокого риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений являются мультифокальные атеросклеротические поражения, сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет или хроническая болезнь почек. Пациенты с самым высоким риском сосудистых событий получают наибольшую абсолютную выгоду от такого лечения. Вторичная профилактика у пациентов с хроническими коронарными синдромами, синусовым ритмом и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений с использованием низких доз ривароксабана и аспирина оправдана, поскольку соотношение ее риска и выгоды остается благоприятным.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, антитромботическая терапия, ривароксабан, аспирин.

Для цитирования: Канорский С.Г. Ишемическая болезнь сердца с высоким риском осложнений: как идентифицировать таких пациентов и выбирать тактику ведения? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):465-473. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-04

Coronary Artery Disease with a High Risk of Complications: How to Identify Such Patients and Choose Management Tactics?

Sergey G. Kanorskiy*

Kuban State Medical University. Mitrofana Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

Patients with diagnosed coronary artery disease and/or peripheral arterial disease have a high risk of cardiovascular death and disabling vascular events, including stroke, myocardial infarction, and amputation. Secondary prevention in these high-risk patients should include control of modifiable risk factors for the progression of atherosclerosis and antithrombotic therapy to prevent atherothrombosis. Analysis of the literature from the databases PubMed, MEDLINE, HighWire Press was carried out to determine the modern possibilities of assessing the risk of ischemic and hemorrhagic events in a stable course of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis, which can be used to determine the categories of patients with the greatest potential benefit from combination antithrombotic therapy. The results of a large randomized study COMPASS, their sub-analyses and the work of other authors, published over the last year, allow us to formulate reasonable conclusions that facilitate the adoption of medical decisions when choosing treatment tactics for patients with a stable course of atherosclerotic cardiovascular diseases. When using low doses of rivaroxaban and aspirin in high-risk groups, the rate of adverse events, including cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, and vascular complications of peripheral artery disease, can be significantly reduced. High-risk criteria for severe cardiovascular complications are multifocal atherosclerotic lesions, heart failure, myocardial infarction, diabetes mellitus, or chronic kidney disease. Patients with the highest risk of vascular events will receive the greatest absolute benefit from this treatment. Secondary prevention in patients with chronic coronary syndromes, sinus rhythm and a moderate risk of cardiovascular complications using low doses of rivaroxaban and aspirin is justified, since the ratio of its risk and benefit remains favorable.

Keywords: stable coronary artery disease, secondary prevention, antithrombotic therapy, rivaroxaban, aspirin.

For citation: Kanorskiy S.G. Coronary Artery Disease with a High Risk of Complications: How to Identify Such Patients and Choose Management Tactics? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):465-473. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-04

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kanorskysg@mail.ru

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), наиболее частая причина заболеваемости и смертности во всем мире, включает прогрессирующий атеросклероз и острые атеротромботические осложнения. Пациенты с диагностированной ИБС и/или заболеванием периферических артерий (ЗПА) имеют высокий риск сер-

дечно-сосудистой смерти и инвалидизирующих сосудистых событий, в том числе, инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и ампутации. Вторичная профилактика у этих больных высокого риска должна включать контроль модифицируемых факторов риска прогрессирования атеросклероза и антитромботическое лечение для предупреждения атеротромбоза [1,2].

В исследовании COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) у пациентов с ИБС и/или ЗПА показано, что, по сравнению с мо-

Received/Поступила: 12.05.2020

Accepted/Принята в печать: 28.05.2020

нотерапией аспирином в дозе 100 мг 1 р/сут, его комбинация с ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут достоверно на четверть снижает риск сосудистых событий и смертность, обеспечивая значительную чистую клиническую выгоду, несмотря на повышение риска кровотечения [3-5]. Доклинические данные убедительно свидетельствуют о том, что ривароксабан оказывает своего рода ангиопротективный эффект посредством различных механизмов: улучшения эндотелиальной функции и фибринолитической активности эндотелия, противовоспалительных свойств и блокирования тромбоцит-зависимой генерации тромбина [6]. Прогностическое влияние комбинированной антитромботической терапии с использованием крайне низкой («сосудистой») дозы ривароксабана как минимум сопоставимо с таковым при других общепринятых способах вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом (прием аспирина [7], липидснижающая терапия статинами [8,9], антигипертензивное лечение [10], применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [11]) и является дополнительным по отношению к этим мероприятиям.

Комбинированная антитромботическая терапия (ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут плюс аспирин 100 мг 1 р/сут) представляется экономически обоснованной альтернативой монотерапии аспирином у пациентов со стабильными проявлениями ИБС или ЗПА [12, 13]. Ее внедрение в клиническую практику способно улучшить все еще высокие показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации [14]. Значительная польза комбинированной антитромботической терапии отмечается при ее применении у пациентов с высоким риском ишемических осложнений и низким риском кровотечений [3-5], которые необходимо идентифицировать врачу для принятия клинических решений.

В настоящей статье рассмотрены представленные в современной литературе возможности оценки риска ишемических и геморрагических событий при стабильном течении сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, которые могут использоваться для определения категорий пациентов с наибольшей потенциальной выгодой от лечения комбинацией низкой дозы ривароксабана с аспирином.

Высокий риск ишемических осложнений

Позитивные результаты комбинированной антитромботической терапии в исследовании COMPASS в значительной степени были достигнуты вследствие отбора для участия в проекте больных с высоким риском ишемических осложнений атеросклероза [3-5]. В работу включались пациенты с критериями

наличия ИБС, ЗПА или их сочетания. Субъекты с ИБС также должны были соответствовать хотя бы одному из следующих критериев: возраст ≥ 65 лет или < 65 лет и документированный атеросклероз или реваскуляризация в ≥ 2 сосудистых бассейнах, или ≥ 2 дополнительных фактора риска (курение в настоящее время, сахарный диабет [СД], почечная дисфункция с расчетной скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин, сердечная недостаточность [СН], нелакунарный ишемический инсульт давностью ≥ 1 мес) [15].

Наибольшая абсолютная польза от применения ривароксабана и аспирина наблюдалась у пациентов с наивысшим риском развития больших сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт), с многососудистыми атеросклеротическими поражениями (сочетание ИБС, ЗПА или цереброваскулярного заболевания), а также с СД, СН или хронической болезнью почек (ХБП) [16,17]. Подгруппа с многососудистыми заболеваниями в основном состояла из пациентов с ИБС и ЗПА (n=4906), реже сочетались ИБС и цереброваскулярное заболевание или ЗПА и цереброваскулярное заболевание. За период наблюдения в исследовании COMPASS пациенты с многососудистыми атеросклеротическими поражениями имели более высокий риск больших сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами без многососудистого заболевания при монотерапии аспирином (8,5% при поражении двух и 7,9% – трех основных сосудистых бассейнов против 4,6% у пациентов без многососудистого заболевания). Лечение ривароксабаном и аспирином по сравнению с лечением только аспирином приводило к статистически значимому снижению относительного риска больших сердечно-сосудистых событий, и абсолютное снижение их риска оказалось выше у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (2,7% при поражении двух и 3,3% – трех основных сосудистых бассейнов), чем у больных без мультифокальных поражений (0,8%). У пациентов с сочетанием ИБС и ЗПА (поражение ≥ 2 сосудистых бассейнов) абсолютное снижение риска больших сердечно-сосудистых событий достигало 6%, тогда как у пациентов только с ЗПА составляло 1,4% [18].

Больные СД по сравнению с пациентами без СД в анамнезе имели более высокий риск развития больших сердечно-сосудистых событий при лечении одним аспирином (6,9% против 4,6%, соответственно) [3]. Лечение ривароксабаном и аспирином приводило к существенному снижению относительного риска больших сердечно-сосудистых событий, и абсолютное снижение их риска было выше у пациентов с СД (1,7%), чем у пациентов без СД (1,0%).

СН в проекте COMPASS диагностировали при наличии, по крайней мере, одного из ее признаков (отеки, повышенное давление в яремных венах, хрипы

в легких) или минимум одного симптома (одышка, ортопноэ, пароксизмальное удушье по ночам), а также одного положительного диагностического теста (уровень мозгового натрийуретического пептида >500 пг/мл или N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида >2000 пг/мл, или застой в легких, плевральный выпот по данным рентгенографии грудной клетки) или необходимости применения диуретиков, нитратов или инотропных средств для лечения СН. Легкая или умеренная СН выявлялась у 5902 (21,5%) участников исследования, и такие пациенты имели более высокий риск больших сердечно-сосудистых событий, чем пациенты без СН при лечении одним аспирином (7,9% против 4,7%, соответственно). В этой подгруппе лечение комбинацией низкой дозы ривароксабана с аспирином по сравнению с монотерапией аспирином приводило к статистически значимому относительному снижению риска больших сердечно-сосудистых событий, а абсолютное снижение их риска оказалось выше у пациентов с СН (2,4%), чем у пациентов без СН (1,0%) [19].

Пациенты с ХБП (учитывались случаи ХБП ≥3 стадии, расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин) по сравнению с пациентами без ХБП имели более высокий риск больших сердечно-сосудистых событий при лечении одним аспирином (8,4% против 4,6% соответственно) [20]. Комбинированное лечение ривароксабаном и аспирином по сравнению с монотерапией аспирином приводило к существенному снижению относительного риска больших сердечно-сосудистых событий, а абсолютное снижение их риска у пациентов с ХБП и без ХБП составляло 1,9% против 1,1% соответственно.

Следовательно, в исследовании COMPASS отмечалось большее снижение абсолютного риска тяжелых сердечно-сосудистых событий и смертельного исхода на фоне длительного лечения комбинацией низкой дозы ривароксабана и аспирина по сравнению с монотерапией аспирином у пациентов с атеросклеротическим поражением ≥2 сосудистых бассейнов, СД, СН или ХБП, по-видимому, вследствие того, что в этих подгруппах имелся более высокий исходный риск ишемических осложнений, чем у пациентов без перечисленных признаков.

С помощью субанализа результатов исследования COMPASS (n=18 278) S.S. Anand и соавт. проводили дальнейшую стратификацию риска с целью определения подгруппы пациентов с максимальным риском и наибольшей «чистой клинической выгодой» комбинированной антитромботической терапии, а также подгруппы с более низким риском сердечно-сосудистого события, все еще получающей пользу от комбинированной терапии ривароксабаном и аспирином [16]. Чистая клиническая выгода складывалась из суммы осложнений

– сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ, острая ишемия нижней конечности и/или ее ампутация, смертельное кровотечение или кровотечение в критический орган с клиническими проявлениями. В качестве первого метода статификации авторы применяли валидированные критерии риска из регистра REACH [21] (мужской пол, пожилой возраст, курение, СД, низкий индекс массы тела, количество пораженных атеросклерозом сосудистых бассейнов, сердечно-сосудистые осложнения за последний год, СН, липидснижающая терапия, любая антитромбоцитарная терапия и ХБП – расчетный показатель скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин). Также использовался метод стратификации CART – алгоритмы разделения пациентов на ветви и подгруппы, которые со временем больше всего различаются в отношении риска основных сердечно-сосудистых осложнений («дерево выживания») [22]. Каждый из этих методов (REACH и CART) выявлял группы пациентов с более высоким риском, которые имели в 2 раза более высокий 30-месячный риск сердечно-сосудистого события по сравнению с подгруппами пациентов без критериев высокого риска. Среди этих критериев оказались анамнез заболеваний с атеросклеротическим поражением ≥2 сосудистых бассейнов, СН или ХБП (анализ по критериям REACH), а анализ по критериям CART предполагал СД в качестве третьего в данном перечне фактора риска. Следовательно, выполненный субанализ позволил идентифицировать пациентов с самым высоким риском сердечно-сосудистого события, которых отличает наличие многососудистого атеросклеротического поражения, СН, ХБП или СД. Применение у них низкой дозы ривароксабана и аспирина снижало абсолютный риск сосудистых осложнений на 3%, что эквивалентно предупреждению около 30 событий на каждую 1000 пациентов, которые получали такое лечение в течение 30 мес. Для больных с наиболее высоким риском по сравнению с пациентами низкого риска типична повышенная частота больших кровотечений, независимо от приема одного аспирина или его комбинации с ривароксабаном. При этом клиническое преимущество терапии низкой дозой ривароксабана и аспирином не только особенно заметно у пациентов с высоким риском сосудистых событий, но и возрастает по мере увеличения продолжительности лечения [16]. Важно отметить, что преимущество добавления ривароксабана к аспирину по сравнению с монотерапией аспирином в исследовании COMPASS отмечалось у больных ИБС в разные периоды после перенесенного ИМ. Так, снижение общей частоты ишемических осложнений (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) наблюдалось у пациентов, перенесших ИМ в срок менее 2 лет до включения в исследование (на 30%), 2-5 лет перед включением (на 19%) и более 5 лет (на 28%) соответственно [5].

По мнению авторов субанализа существенное количество клинических событий, в том числе, сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт и сосудистые осложнения ЗПА могут быть предотвращены при использовании низких доз ривароксабана и аспирина в группах высокого риска. Пациенты с самым высоким риском сосудистых событий получают наибольшую абсолютную выгоду от такого лечения. У остальных больных без признаков высокого риска 30-месячный риск сердечно-сосудистого осложнения является значительным (5%), а риск кровотечения – все еще низким. Поэтому для данной категории пациентов вторичная профилактика с использованием низких доз ривароксабана и аспирина также может быть оправдана, поскольку отношение ее риска и выгоды остается благоприятным.

A. Darmon и соавт. [17] предположили, что при сочетании факторов риска ишемического события (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) его вероятность будет значительно возрастать без выраженного увеличения риска геморрагических осложнений (геморрагический инсульт, госпитализация по поводу кровотечения, необходимость гемотрансфузии). Авторы выбрали из базы данных международного регистра REACH 16875 пациентов, соответствовавших профилю участников исследования COMPASS. Учитывались следующие критерии риска осложнений: возраст >65 лет, СД, ХБП, ЗПА, курение в настоящее время, СН, ишемический инсульт в анамнезе и бессимптомный стеноз сонной артерии. Каждый из них способствовал увеличению частоты ишемических и геморрагических осложнений. Пациенты с несколькими критериями риска демонстрировали резкое увеличение ишемического риска при наличии 1, 2, 3 и ≥4 факторов риска, но абсолютное увеличение риска кровотечения оказалось умеренным. Средний показатель риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта за 4 года в регистре REACH составлял 14,9%, а тяжелого геморрагического осложнения – 2,2%.

Согласно выводу авторов данной работы в популяции пациентов со стабильным атеросклеротическим сосудистым заболеванием и высоким риском развития атеротромботических осложнений подгруппа с множественными критериями риска имеет большее абсолютное увеличение ишемического риска, чем риска кровотечения, и может являться хорошим кандидатом для применения низкой дозы ривароксабана в дополнение к аспирину [17]. Ограничением исследования на основе данных из проекта REACH являлось время регистрации в нем пациентов (2003-2004 гг.), у которых проводилась менее интенсивная коррекция факторов риска атеротромбоза, чем в исследовании COMPASS. Оставалась неясной возможность соответствия современной ситуации наблюдавшейся 15 лет назад степени увеличения риска ишемии и кровотечения.

T. Vanassche и соавт. [23] провели анализ результатов исследования COMPASS с целью уточнения влияния модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, курение, СД, дислипидемия, ожирение, гиподинамия) на эффективность и безопасность антитромботической терапии. Частота ишемических событий повышалась с увеличением количества неконтролируемых при включении в исследование факторов риска, что приводило к более чем двукратному риску у пациентов с 4-6 его факторами по сравнению с оптимальным контролем (0-1 неконтролируемый фактор риска) с абсолютным различием частоты сердечно-сосудистых осложнений 2% в год. Неконтролируемая артериальная гипертензия, но не другие факторы риска, ассоциировалась с увеличением частоты больших кровотечений (относительный риск [ОР] 1,56 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 1,23 до 1,96) по сравнению с оптимальным ее контролем. Лечение комбинацией низкой дозы ривароксабана и аспирина сопровождалось сопоставимым относительным снижением частоты ишемических событий независимо от исходного количества факторов риска. Однако из-за прямой зависимости между количеством факторов риска и абсолютным снижением риска ишемических осложнений при отсутствии значительного влияния на риск кровотечения, абсолютная величина влияния комбинированной антитромботической терапии на чистую клиническую выгоду оказалась большей у пациентов с большим количеством факторов сердечно-сосудистого риска. Так, отмечалось абсолютное снижение суммы тяжелых ишемических и геморрагических событий на 1,05% в год у пациентов с 4-6 факторами риска против снижения на 0,31% в год при 0-1 факторе риска, что является убедительным аргументом в пользу необходимости контроля модифицируемых факторов риска.

Применяя комбинацию ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут и аспирина в дозе 100 мг 1 р/сут у пациентов с факторами высокого риска развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта (наличие мультифокального атеросклеротического поражения – сочетание ИБС, ЗПА или цереброваскулярного заболевания, а также СН, перенесенный ИМ, СД, или ХБП), практикующий врач может обеспечить больному прогностическое преимущество, сопоставимое с получаемым при использовании общепринятой схемы вторичной профилактики (аспирин, липидснижающая терапия, антигипертензивное лечение, ингибирование ангиотензинпревращающего фермента). Необходимо подчеркнуть, что эффект комбинированной антитромботической терапии окажется дополнительным к достигаемому в результате проведения современной вторичной профилактики ишемических осложнений заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Высокий риск геморрагических осложнений

Применения комбинации ривароксабана и аспирина следует избегать у пациентов, которые не могут переносить или имеют противопоказания к назначению аспирина или ривароксабана, имеют неприемлемо высокий риск кровотечения или нуждаются в длительной двойной антитромбоцитарной терапии.

В исследование COMPASS не включали пациентов с высоким риском кровотечения. Несмотря на это, применение комбинации ривароксабана по 2,5 мг 2 р/сут и аспирина по 100 мг 1 р/сут по сравнению с монотерапией аспирином по 100 мг 1 р/сут уменьшало риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертность одновременно с увеличением риска больших кровотечений [24]. При комбинированной антитромботической терапии низкой дозой ривароксабана и аспирином частота больших кровотечений, согласно модифицированному определению International Society on Thrombosis and Haemostasis (Международное общество тромбоза и гемостаза), использовавшемуся в исследовании COMPASS по предложению U.S. Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), составляла 288 случаев на 9152 пациентов (3,1%) против 170 из 9126 (1,9%) при монотерапии аспирином (ОР 1,70 при 95%ДИ от 1,40 до 2,05; $p < 0,0001$). Частота больших кровотечений оказалась выше в первый год после рандомизации, наиболее частыми их источниками являлись желудок, двенадцатиперстная кишка, ободочная и прямая кишка, большинство из кровотечений имели легкую или умеренную интенсивность. Сочетание ривароксабана и аспирина по сравнению с монотерапией аспирином статистически значимо не увеличивало частоту смертельного кровотечения (0,2% против 0,1% – ОР 1,49 при 95%ДИ от 0,67 до 3,33; $p = 0,32$), а также кровотечения в критические органы с симптомами (0,8% против 0,6% – ОР 1,37 при 95%ДИ от 0,96 до 1,95; $p = 0,08$). Но опасения геморрагических осложнений обоснованы, и их риск должен рассматриваться перед назначением комбинированной антитромботической терапии.

В дизайне исследования COMPASS отсутствует детальная характеристика состояний с высоким риском кровотечения, который являлся первым критерием исключения из проекта [3].

Ранее, основываясь на данных регистра REACH, G. Discosq и соавт. [25] предложили свой способ балльной оценки риска для прогнозирования большого кровотечения у стабильных амбулаторных больных с риском атеротромбоза. Он включал возраст (2-6 баллов), ЗПА (1 балл), СН (2 балла), СД (1 балл), гиперхолестеринемия (1 балл), артериальную гипертензию (2 балла), курение (1-2 балла), лечение антитромбо-

цитарными средствами (1-4 балла), прием пероральных антикоагулянтов (4 балла). С увеличением суммы баллов возрастал геморрагический риск.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (2019) представлены критерии высокого риска кровотечения при проведении антитромботической терапии у таких больных с синусовым ритмом [26]. Среди них – перенесенные внутримозговое кровоизлияние или ишемический инсульт, другая внутрисердечная патология; недавнее желудочно-кишечное кровотечение или, вероятно, связанная с ним анемия, другая желудочно-кишечная патология с повышенным риском кровотечения; печеночная недостаточность; геморрагический диатез или коагулопатия; крайний старческий возраст или «хрупкость» пациента; почечная недостаточность, требующая диализа/со скоростью клубочковой фильтрации < 15 мл/мин.

Сочетание у пациента высокого риска кровотечения с высоким риском ишемических осложнений атеросклероза не позволяет применять комбинированную антитромботическую терапию низкой дозой ривароксабана и аспирином, такой способ лечения не показан в данной ситуации. При значительном снижении функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин) назначенное комбинированное антитромботическое лечение следует прекратить до восстановления почечной функции.

Рандомизированные клинические исследования выявили повышенный риск кровотечения при добавлении аспирина к полной дозе прямых пероральных антикоагулянтов больным с фибрилляцией предсердий [27]. В этой связи аспирин не следует назначать регулярно пациентам со стабильной ИБС и/или ЗПА и фибрилляцией предсердий, которые получают полную дозу антикоагулянта. Доза ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут окажется малоэффективной в предупреждении тромбоземболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий, поэтому вместо комбинации низкой дозы ривароксабана и аспирина должна применяться полная доза антикоагулянта.

Пробелы в оценке эффективности и безопасности длительной комбинированной антитромботической терапии

В реальной практике врачам приходится решать задачу перевода средних показателей эффективности и безопасности терапии из успешных клинических исследований, таких, как COMPASS, на конкретных пациентов [28]. Проблема принятия клинического решения состоит в том, что одному больному лечение может приносить больше пользы с низким риском кровотечения, в то время как другому, напротив, мало

пользы с высоким риском большого кровотечения. В работе T.I. de Vries и соавт. [29] сопоставлялись абсолютные индивидуальные польза и вред пожизненного лечения низкой дозой ривароксабана при его добавлении к аспирину для отдельных пациентов со стабильным сердечно-сосудистым заболеванием в отношении двух показателей: 1) годы жизни без ИМ или инсульта; и 2) «потерянные» годы жизни без больших кровотечений (так авторы обозначили терминологически сокращение продолжительности жизни пациентов в результате тяжелых геморрагических осложнений терапии). Оценка показателей выполнялась с помощью моделирования при использовании базы данных исследования COMPASS и продолжающегося проспективного наблюдательного когортного исследования SMART с участием 8139 пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием. При добавлении низкой дозы ривароксабана авторы работы прогнозировали индивидуальный прирост ожидаемой продолжительности жизни без инсульта или ИМ (медиана 16 мес, диапазон 1-48 мес), а также потерю индивидуальной продолжительности жизни без большого кровотечения (медиана 2 мес, диапазон 0-20 мес).

Несмотря на разработку и проверку некоторых показателей риска для прогнозирования осложнений, в основном происходящих во время госпитализации, или в течение непродолжительного времени после выписки, их полезность при принятии решения о долгосрочной терапии остается проблематичной. Риск кровотечения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может существенно изменяться, поэтому после начала антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии необходима регулярная его переоценка [30]. Выявление модифицируемых факторов риска кровотечения (неконтролируемая артериальная гипертензия, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, злоупотребление алкоголем) позволяет проводить их коррекцию, больные с высоким геморрагическим риском должны осматриваться врачом чаще [31]. Исходная оценка риска осложнений не позволяет точно прогнозировать его на многие годы вперед, когда риск значительно изменится под влиянием возраста больного, модифицирования имеющихся и возникновения новых факторов риска, лекарственной терапии и т.д. Для преодоления сомнений в отношении доступных сегодня результатов индивидуального моделирования риска осложнений требуется их проверка в ряде проспективных когортных исследований.

Верно ли у больных со стабильной ИБС ограничивать реализацию позитивных результатов исследования COMPASS в практике рамками строгих критериев включения и исключения этого проекта? P. Desperak и соавт. [32] предположили, что у пациентов, исключенных

из проекта COMPASS, комбинированная антитромботическая терапия также может оказаться полезной. Проверку своей гипотезы эти авторы выполняли с использованием данных проспективного наблюдательного исследования TERCET [33], в который включались пациенты с ИБС (стабильная стенокардия, острые коронарные синдромы), госпитализированные в кардиохирургический стационар и подвергавшиеся коронарной ангиографии. Оценивалось соответствие когорты регистра TERCET критериям включения и исключения из исследования COMPASS, и 3884 пациента (31,6% от 12286 обследованных) образовали группу, соответствующую участникам COMPASS. Исходные характеристики и долгосрочные исходы в этой группе сравнивались с соответствующими показателями в группе монотерапии аспирином из исследования COMPASS. В течение двух лет частота регистрации комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, ИМ, инсульт) в подобной участникам COMPASS группе составляла 9%, тогда как в группе монотерапии аспирином исследования COMPASS – 6% (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт; $p < 0,0001$). Участники рандомизированных клинических исследований обычно характеризуются более низким риском сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты из реальной клинической практики [34], что подтвердилось в данной работе, несмотря на использование сопоставимых критериев включения и исключения. Отличия исходных характеристик и долгосрочных исходов между не отобранными пациентами и участниками исследования COMPASS предполагают, что добавление низкой дозы ривароксабана в стандартную схему вторичной профилактики ИБС в рутинной клинической практике способно привести к еще более выраженным позитивным эффектам лечения. Поэтому в будущие клинические исследования целесообразно включать группы пациентов, не участвовавших в проекте COMPASS.

Диагностика и коррекция высокого ишемического риска в клинических рекомендациях

Принципы современной оценки риска ишемических событий у пациента, которого обследуют при наличии подозрения на ИБС или с недавно диагностированной ИБС, содержатся в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (2019) [26]. Эксперты предлагают стратификацию риска для выявления пациентов с высоким риском развития ишемических осложнений, которые, кроме улучшения симптомов, получают пользу от реваскуляризации. Такое обследование должно включать клиническую оценку, определение функции левого желудочка с помощью эхокардиографии в покое и, в большинстве случаев, иннва-

живную оценку ишемии или коронарной анатомии. Установление ишемии миокарда при небольшой физической нагрузке в сочетании со стенокардией или одышкой, низкой работоспособностью, сложной желудочковой эктопией и аномальной реакцией артериального давления является маркером высокого риска кардиальной смертности. В случае необходимости предполагается дополнительная оценка скорости клубочковой фильтрации. У пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием риск кардиальной смертности >3% в год определяется как высокий, 1-2,9% – умеренный, <1% – низкий риск. Эти уровни риска отличаются от оценки риска с помощью таблицы SCORE у бессимптомных лиц без СД. Для установления высокого риска ишемических осложнений у пациентов с диагностированной ИБС рекомендуются доступные нагрузочные тесты под контролем электрокардиографии и эхокардиографии, но предпочтительно – выполнимые только в специализированных центрах инвазивная коронарная ангиография, компьютерная томография коронарных артерий, магнитно-резонансная томография сердца, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, определение фракционного резерва коронарного кровотока. Поэтому в реальной клинической практике возможно недостаточное выявление пациентов с высоким риском ишемических осложнений атеросклероза.

После представления результатов рандомизированного исследования ISHEMIA на конгрессе Американской кардиологической ассоциации 2019 г. требуется коррекция показаний к проведению реваскуляризации миокарда при стабильной ИБС [35]. В проекте участвовали 5179 пациентов со стабильной ишемией средней или тяжелой степени по данным нагрузочных тестов и подтвержденным при компьютерной томографии стенозом $\geq 50\%$ крупной эпикардальной артерии, но без стеноза ствола левой коронарной артерии, выявлявшегося в 5% случаев при скрининге. При медиане периода наблюдения 3,3 года между группами ранней коронарной реваскуляризации и оптимальной медикаментозной терапии ($n=2588$) и только оптимальной медикаментозной терапии ($n=2591$) не было существенных различий частоты событий композитной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или СН, реанимация при остановке сердца – ОР 0,93 при 95%ДИ от 0,80 до 1,08; $p=0,34$). В течение первых 6 мес исследования регистрировалось небольшое, но статистически значимое абсолютное увеличение частоты событий в группе реваскуляризации на 1,9% из-за перипроцедурных осложнений. Эти данные указывают на необходимость более тщательного отбора пациентов со стабильной ИБС для реваскуляризации и целесообразность перераспределения ре-

сурсов от интервенционной тактики ведения в пользу оптимальной медикаментозной терапии.

Антитромботическая терапия у пациентов с хроническими коронарными синдромами и синусовым ритмом является рекомендованным способом предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, и может состоять из комбинации препаратов [26].

Добавление второго анти тромботического средства к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики следует рассматривать у пациентов с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечения (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A). В качестве маркеров высокого риска рассматриваются распространенное многососудистое поражение коронарных артерий с ≥ 1 дополнительным фактором риска: СД, требующий лечения; рецидивирующий ИМ; ЗПА или ХБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин.

Добавление второго анти тромботического препарата к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики может рассматриваться у пациентов с умеренно повышенным риском развития ишемических событий и без высокого риска кровотечений (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности A). В качестве маркеров умеренно повышенного риска рассматриваются, по крайней мере, одно из следующего: многососудистое/ диффузное поражение коронарных артерий; СД, требующий лекарственного лечения; рецидивирующий ИМ; ЗПА; СН или ХБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин.

Перечисленные положения можно представить в виде алгоритма выбора пациента для усиления анти тромботической терапии с использованием ривароксабана (Ксарелто®) 2,5 мг 2 р/д (рис. 1).

В качестве компонентов длительной комбинированной анти тромботической терапии рассматриваются сочетания аспирина и другого анти тромботического средства (клопидогрела, прасугрела или тикагрелора) или низкой дозы ривароксабана. Наиболее убедительными доказательствами эффективности двойной анти тромботической терапии через ≥ 1 год после перенесенного ИМ представляются результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 [36]. Однако в реальной клинической практике по данным US national ACTION Registry-GWTG добавление к аспирину тикагрелора в дозе 60 мг 2 р/сут во второй год после ИМ отмечалось редко (11,5% случаев) [37], и низкая частота такого продленного лечения оказалась типичной для других стран [38]. У пациентов, перенесших острый коронарный синдром, после 6-12 мес двойной анти тромботической терапии целесообразно либо ее продолжение с применением тикагрелора и аспирина, либо назначение низкой дозы ривароксабана в сочетании с аспирином. Однако с увеличением времени после

High Risk Coronary Artery Disease
Ишемическая болезнь сердца с высоким риском

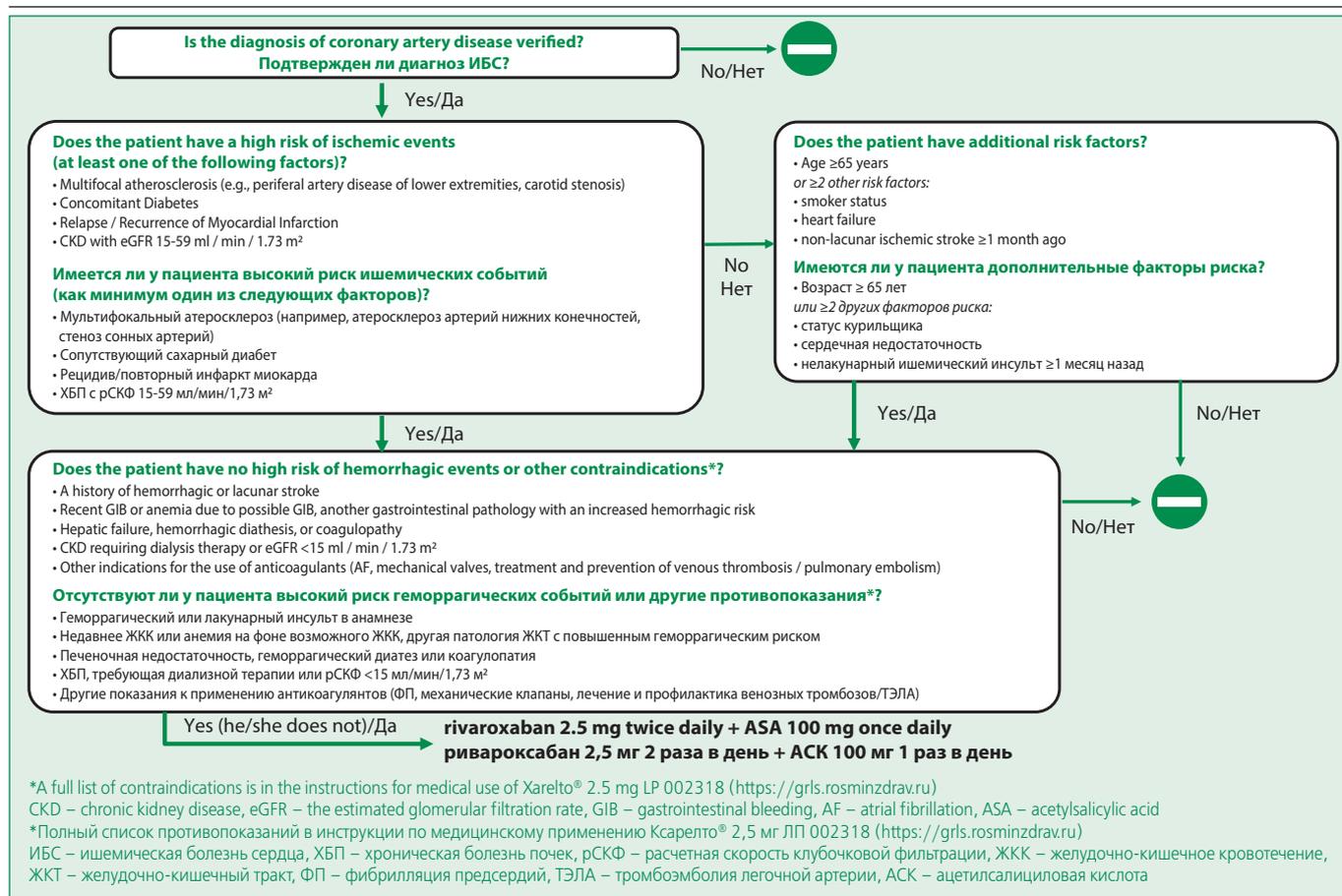


Figure 1. Patient selection algorithm for enhancing antithrombotic therapy using rivaroxaban 2.5 mg 2 times a day
Рисунок 1. Алгоритм выбора пациента для усиления анти тромботической терапии с использованием ривароксабана 2,5 мг 2 р/д

острого коронарного синдрома польза второго варианта комбинированной терапии становится более убедительной, учитывая отдаленное снижение смертности [39]. Двойная анти тромботическая терапия с использованием тикагрелора не снижала смертность пациентов со стабильной ИБС и СД [40], а также больных, перенесших ИМ более года назад [36].

Патогенетическая обоснованность одновременного ингибирования коагуляционного и тромбоцитарного звеньев тромбообразования у пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза не вызывает сомнений, подтверждается результатами рандомизированных и наблюдательных исследований. Комбинированная анти тромботическая терапия поддерживается российскими экспертами и способна снизить смертность от болезней системы кровообращения, увеличить ожидаемую продолжительность активной жизни населения Российской Федерации при ее включении в национальные клинические рекомендации [41].

Закключение

Убедительные позитивные результаты применения комбинированной анти тромботической терапии низкой

дозой ривароксабана и аспирина указывают на возможность предотвращения существенного количества ишемических осложнений, в том числе, сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта и сосудистых осложнений ЗПА у пациентов с ИБС в группах высокого риска. Самый высокий риск сосудистых событий ассоциируется с наибольшей абсолютной выгодой от такого лечения и должен рассматриваться первым перед принятием решения о назначении терапии. Критериями высокого риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений являются мультифокальные атеросклеротические поражения, СН, СД или ХБП. Доступные в настоящее время результаты субанализов исследования COMPASS и некоторых других недавно опубликованных работ помогут клиницистам выбирать обоснованную тактику ведения пациентов с ИБС и высоким риском неблагоприятных сосудистых событий.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией АО «Байер», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Bayer, but it did not affect author's own opinion.

References / Литература

1. Fox K.A.A., Metra M., Morais J., Atar D. The myth of 'stable' coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(1):9-21. DOI:10.1038/s41569-019-0233-y.
2. Ma T.T., Wong I.C.K., Man K.K.C., et al. Effect of evidence-based therapy for secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210988. DOI:10.1371/journal.pone.0210988.
3. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al.; for the COMPASS Investigators. 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.; on behalf of the COMPASS Investigators. 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.
5. Connolly S.J., Eikelboom J.W., 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. *Lancet.* 2018;391(10117):205-18. DOI:10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
6. Sanmartin M., Bellmunt S., Cosin-Sales J., et al. Role of rivaroxaban in the prevention of atherosclerotic events. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(8):771-80. DOI:10.1080/17512433.2019.1637732.
7. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R., et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849-60. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J., O'Connell R., Voysey M., et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9976):1397-405. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
9. Collins R., Reith C., Emberson J., et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016;388(9976):2532-61. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
10. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
11. Dagenais G.R., Pogue J., Fox K., et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet.* 2006;368(9535):581-88. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69201-5.
12. Cowie M.R., Lamy A., Levy P., et al. Health economic evaluation of rivaroxaban in the treatment of patients with chronic coronary artery disease or peripheral artery disease. *Cardiovasc Res.* 2019 Nov 28;cvz278. doi: 10.1093/cvr/cvz278. Online ahead of print.
13. Pogosova N.V., Panov A.V., Kulikov A.Yu., et al. Pharmacoeconomic study of rivaroxaban and acetylsalicylic acid combination use in patients with coronary artery disease and/or peripheral artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(12):76-86 (In Russ.) [Порогова Н.В., Панов А.В., Куликов А.Ю., и др. Фармакоэкономическое исследование применения комбинированной терапии ривароксабаном с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или заболеванием периферических артерий. *Российский Кардиологический Журнал.* 2019;24(12):76-86]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-12-76-86.
14. Kruger P.C., Guzik T.J., Eikelboom J.W. How can the results of the COMPASS trial benefit patients with coronary or peripheral artery disease in Poland? *Kardiol Pol.* 2019;77(7-8):661-69. DOI:10.33963/KP.14855.
15. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J., et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol.* 2017;33(8):1027-35. DOI:10.1016/j.cjca.2017.06.001.
16. Anand S.S., Eikelboom J.W., Dyal L., et al. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(25):3271-80. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.079.
17. Darmon A., Sorbets E., Ducrocq G., et al. Association of Multiple Enrichment Criteria With Ischemic and Bleeding Risks Among COMPASS-Eligible Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(25):3281-91. DOI:10.1016/j.jacc.2019.04.046.
18. Kruger P.C., Guzik T.J., Eikelboom J.W. How Can the Results of the COMPASS Trial Benefit Patients with Coronary or Peripheral Artery Disease in Poland? *Kardiol Pol.* 2019;77(7-8):661-9. DOI:10.33963/KP.14855.
19. Branch K.R., Probstfield J.L., Eikelboom J.W., et al. Rivaroxaban with or Without Aspirin in Patients with Heart Failure and Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease. *Circulation.* 2019;140(7):529-537. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039609.
20. Fox K.A.A., Eikelboom J.W., Shestakovska O., et al. Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Vascular Disease and Renal Dysfunction: From the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(18):2243-50. DOI:10.1016/j.jacc.2019.02.048.
21. Wilson P.W., D'Agostino R. Sr., Bhatt D.L., et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med.* 2012;125(7):695-703. DOI:10.1016/j.amjmed.2012.01.014.
22. Hothorn T., Hornik K., Zeileis A. Unbiased recursive partitioning: a conditional inference framework. *J Comput Graph Stat.* 2006;15:651-74. DOI:10.1198/106186006X133933.
23. Vanassche T., Verhamme P., Anand S.S., et al. Risk factors and clinical outcomes in chronic coronary and peripheral artery disease: An analysis of the randomized, double-blind COMPASS trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(3):296-307. DOI:10.1177/2047487319882154.
24. Eikelboom J.W., Bosch J.J., Connolly S.J., et al. Major Bleeding in Patients With Coronary or Peripheral Artery Disease Treated With Rivaroxaban Plus Aspirin. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(12):1519-28. DOI:10.1016/j.jacc.2019.07.065.
25. Ducrocq G., Wallace J.S., Baron G., et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2010;31(10):1257-65. DOI:10.1093/eurheartj/ehq021.
26. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
27. Ezekowitz M.D., Reilly P.A., Nehmiz G., et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* 2007;100(9):1419-26. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.06.034.
28. Kent D.M., Steyerberg E., van Klaveren D. Personalized evidence based medicine: predictive approaches to heterogeneous treatment effects. *BMJ.* 2018;363:k4245. DOI:10.1136/bmj.k4245.
29. de Vries T.I., Eikelboom J.W., Bosch J., et al. Estimating individual lifetime benefit and bleeding risk of adding rivaroxaban to aspirin for patients with stable cardiovascular disease: results from the COMPASS trial. *Eur Heart J.* 2019;40(46):3771-78. DOI:10.1093/eurheartj/ehz404.
30. Chao T.F., Liao J.N., Tuan T.C., et al. Incident co-morbidities in patients with atrial fibrillation initially with a CHA2DS2-VASc score of 0 (males) or 1 (females): implications for reassessment of stroke risk in initially 'low-risk' patients. *Thromb Haemost.* 2019;119(7):1162-70. DOI:10.1055/s-0039-1683933.
31. Capodanno D. Risk stratification with the DAPT score: carefully read the instructions and use as intended. *Thromb Haemost.* 2017;117(10):1836-9. DOI:10.1160/TH17-07-0495.
32. Desperak P., Hudzik B., Gąsior M. Assessment of patients with coronary artery disease who may benefit from the use of rivaroxaban in the real world: implementation of the COMPASS trial criteria in the TERCET registry population. *Pol Arch Intern Med.* 2019;129(7-8):460-68. DOI:10.20452/pamw.14907.
33. Dyrbus K., Osadnik T., Desperak P., et al. Evaluation of dyslipidaemia and the impact of hypolipidemic therapy on prognosis in high and very high risk patients through the Hyperlipidaemia Therapy in Tertiary Cardiological cEnTer (TERCET) Registry. *Pharmacol Res.* 2018;132:204-10. DOI:10.1016/j.phrs.2017.12.015.
34. Puymirat E., Schiele F., Zeller M., et al. Do randomized clinical trial selection criteria reflect levels of risk as observed in a general population of acute myocardial infarction survivors? The PEGASUS trial in the light of the FAST-MI 2005 registry. *Int J Cardiol.* 2016;223:604-10. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.08.191.
35. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R., et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395-1407. DOI:10.1056/NEJMoa1915922.
36. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1791-800. DOI:10.1056/NEJMoa1500857.
37. Bradley S.M., Hess G.P., Stewart P., et al. Implications of the PEGASUS-TIMI 54 trial for US clinical practice. *Open Heart.* 2017;4(1):e000580. DOI:10.1136/openhrt-2016-000580.
38. De Luca L., Piscione F., Colivicchi F. et al. Contemporary management of patients referring to cardiologists one to three years from a myocardial infarction: The EYESHOT Post-MI study. *Int J Cardiol.* 2018;273:8-14. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.055.
39. Connolly S.J., Eikelboom J.W., 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.
40. Steg P.G., Bhatt D.L., Simon T., et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1309-20. DOI:10.1056/NEJMoa1908077.
41. Kanorskii S.G., Vasuk Y.A., Gridasova R.A., et al. Treatment of Patients with Stable Manifestations of Atherosclerotic Vascular Disease: New Possibilities (Conclusion of the Council of Experts from November 16, 2018, Rostov-on-Don). *Kardiologia.* 2019;59(9):97-100 (In Russ.) [Канорский С.Г., Васюк Ю.А., Гридасова Р.А., и др. Лечение пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза: новые возможности (Заключение совета экспертов от 16 ноября 2018 г., Ростов-на-Дону). *Кардиология.* 2019;59(9):97-100].

PP-XAR-RU-0448-1

About the Author:

Sergey G. Kanorskii – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy №2, Kuban State Medical University

Сведения об авторе:

Канорский Сергей Григорьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии №2, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет