

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Особенности российской популяции больных с ишемической болезнью сердца или заболеваниями периферических артерий в регистре ХАТОА

Аракелян В. С.¹, Эрлих А. Д.², Амиров Н. Ш.^{3*}, Дубар Э.⁴, Фогтлендер К.⁵, Дебус Э. С.⁶

¹Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

³АО "Байер", Москва, Россия

⁴Городская клиническая больница им. С. С. Юдина, Москва, Россия

⁵АО "Байер", Вупперталь, Германия

⁶Университетская клиника Гамбург-Эппендорф, Гамбург, Германия

Цель. Изучить основные демографические, анамнестические и клинические показатели у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеваниями периферических артерий (ЗПА), включённых в исследование ХАТОА в российских центрах, и сравнить их с общей популяцией международного регистра.

Материал и методы. Исследование ХАТОА – международный, мультицентровой, проспективный регистр, в котором определялись характеристики пациентов с ИБС или ЗПА, получавших по клиническим показаниям комбинированную антитромботическую терапию ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут. в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) в низкой дозе. В качестве вторичных конечных точек исследования изучались частота развития ишемических событий и кровотечений на фоне терапии в условиях реальной практики. Данный субанализ проводился путём сопоставления показателей, представленных в базе данных исследования ХАТОА по пациентам, включённым в Российской Федерации и общей базе данных исследования в виде таблиц описательной статистики. Методология данного субанализа носит описательный характер и не предполагала статистического сравнения.

Результаты. Российская популяция исследования включала 795 пациентов: 232 (29,2%) пациента с ИБС; 293 (36,9%) с ЗПА и 270 (34,0%) с сочетанием ИБС и ЗПА. Средний период наблюдения составил 14,4 мес. Наиболее частой схемой антитромботической терапии пациентов с ИБС или ЗПА до включения в регистр в Российской Федерации была монотерапия АСК (81,3%), ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина принимали 61,8%, гиполипидемическую терапию – 68,9%. После включения в регистр, на фоне терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут. + АСК частота инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти у пациентов в Российской Федерации оставалась на уровне 1,9%, а частота неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности – 0,8%, что соответствует результатам, полученным в рандомизированном контролируемом исследовании COMPASS. Большое кровотечение было зарегистрировано у 1 пациента (<0,1%). Приверженность терапии среди пациентов в Российской Федерации достигала 89,8%.

Заключение. Несмотря на повышенную частоту сопутствующих заболеваний и недостаточную частоту применения рутинной сердечно-сосудистой терапии у пациентов с ИБС или ЗПА в Российской Федерации, на фоне терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут. + АСК, частота ишемических осложнений сохранялась на сравнительно низком уровне.

Ключевые слова: атеросклероз, регистр, эпидемиология, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, инфаркт миокарда, инсульт, острая ишемия конечности.



Для цитирования: Аракелян В. С., Эрлих А. Д., Амиров Н. Ш., Дубар Э., Фогтлендер К., Дебус Э. С. Особенности российской популяции больных с ишемической болезнью сердца или заболеваниями периферических артерий в регистре ХАТОА. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(2):241-248. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3038. EDN OBSZMI

Characteristics of the Russian population of patients with coronary artery disease or peripheral artery disease in the XATO registry

Arakelyan V.S.¹, Erlikh A. D.², Amirov N. Sh.^{3*}, Dubar E.⁴, Vogtlaender K.⁵, Debus E. S.⁶

¹Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Head of Cardiovascular and Kidneys medical department, Bayer JSC, Moscow, Russia

⁴Yudin State Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁵Medical Affairs Statistics, Bayer AG, Wuppertal, Germany

⁶Center for Vascular Medicine, UKE Clinic Hamburg, Germany

Aim. To analyze demographic, anamnestic and clinical parameters in subjects with coronary artery disease (CAD) or peripheral artery disease (PAD) included in the XATO study from Russian centers and to compare them with the total population of the international registry.

Material and methods. XATO study is an international, multicenter, prospective registry, where characteristics of patients receiving dual pathway inhibition therapy with rivaroxaban 2,5 mg twice a day and low-dose acetylsalicylic acid (ASA) daily were analyzed. The secondary endpoint of the study was to assess clinical outcomes and bleeding rates in real world setting.

This analysis was based on the comparison of indicators presented in tables of descriptive statistics from the XATO study database for subjects from Russia and the general study database respectively. The methodology of this sub-analysis is descriptive only and does not imply any statistical difference assessment.

Results. The Russian population included 795 subjects: 232 (29.2%) subjects with CAD; 293 (36.9%) subjects with PAD and 270 (34.0%) subjects with both. The average follow-up period was 14.4 months. The most common antithrombotic treatment regimen for patients with CAD or PAD prior enrollment in the registry was ASA monotherapy (81.3%); ACE inhibitors/ARBs were prescribed in 61.8%, lipid-lowering therapy in 68.9%. After the enrollment and prescription of rivaroxaban 2.5 mg BID + ASA, the incidence of myocardial infarction, stroke or cardio-vascular death in subjects in the Russian Federation remained at 1.9%, and the incidence of major adverse limb events (MALE) at 0.8%, which corresponds to the results obtained in the COMPASS randomized controlled trial. Major bleeding was reported in 1 subject (<0.1%). Adherence to the therapy among subjects in the Russian Federation amounted to 89.8%.

Conclusion. Despite the increased incidence of concomitant diseases and insufficient use of routine cardiovascular therapy in subjects with CAD or PAD in the Russian Federation, the ischemic complications rate remains at a relatively low level while using antithrombotic treatment with rivaroxaban 2.5 mg twice a day + ASA 100 mg a day.

Keywords: Atherosclerosis, registry, epidemiology, coronary artery disease, peripheral artery disease, myocardial infarction, stroke, acute limb ischemia.

For citation: Arakelyan V.S., Erlikh A.D., Amirov N.Sh., Dubar E., Vogtlaender K., Debus E.S. Characteristics of the Russian population of patients with coronary artery disease or peripheral artery disease in the XATOА registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):241-248. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3038. EDN OBSZMI

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nazim.amirov@bayer.com

Received/Поступила: 26.03.2024

Review received/Рецензия получена: 08.04.2024

Accepted/Принята в печать: 26.04.2024

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться одной из ведущих причин смертности во всем мире [1]. Среди них большой удельный вес приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и заболевания периферических артерий (ЗПА), основной причиной которых является атеросклероз [2, 3]. Лечение таких пациентов включает прежде всего отказ от курения, достаточные физические нагрузки, здоровую диету и нормализацию веса, в той же степени, как и медикаментозную терапию, включающую применение статинов, гипотензивных препаратов, противодиабетических и анти тромботических средств. До последнего времени основными анти тромботическими препаратами, рекомендуемыми пациентам с атеросклерозом, были медикаменты из группы дезагрегантов [4-6]. Однако, несмотря на соблюдение всех вышеперечисленных рекомендаций, в том числе прием дезагрегантов, у пациентов с ИБС и ЗПА сохранялся высокий риск тромботических событий, включая периферические ишемические осложнения [4-6, 8].

Новый подход к анти тромботической терапии, сочетающий одновременное применение дезагреганта и анти коагулянта в низких дозах, был изучен в исследовании COMPASS в 2017 г. В этом исследовании было продемонстрировано значимое снижение частоты как системных, так и периферических неблагоприятных ишемических событий среди всех пациентов с ИБС и/или ЗПА, которые принимали ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут. и ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг 1 р/сут. по сравнению с группой пациентов на монотерапии АСК [12-14]. С тех пор комбинированная анти тромботическая терапия ривароксабаном и АСК стала широко внедряться в лечение па-

циентов с ИБС и ЗПА и была включена в целый ряд российских и зарубежных клинических рекомендаций [17-23]. В связи с расширением клинического применения встал вопрос о практическом использовании этой схемы врачами – каким пациентам преимущественно она назначается, на какой стадии заболевания и каковы результаты ее применения в клинической практике. Также вне рамок рандомизированных исследований оставалась неизвестной частота кровотечений и неблагоприятных событий при применении подобной комбинированной анти тромботической терапии.

В связи с этим было предпринято международное, мультицентровое, проспективное одногрупповое исследование-регистр ХАТОА (Xarelto plus Acetylsalicylic acid: Treatment patterns and Outcomes in patients with Atherosclerosis), в котором определялись характеристики пациентов с ИБС и ЗПА, получающих комбинированную анти тромботическую терапию ривароксабаном и АСК, а также изучались результаты лечения и частота кровотечений в клинической практике в сравнении с рандомизированным исследованием COMPASS [24].

Цель исследования – изучить основные демографические, анамнестические и клинические показатели у пациентов с ИБС или ЗПА, включенных в исследование ХАТОА в российских центрах, и сравнить их с общей популяцией международного регистра.

Материал и методы

Дизайн исследования ХАТОА и методы были подробно описаны ранее [24], и, кратко, заключались во включении пациентов с ИБС или ЗПА в возрасте старше 18 лет, готовых подписать информированное до-

Таблица 1. Частота и степень атеросклеротического поражения разных артериальных бассейнов у пациентов из исследования ХАТОА

Показатель	Пациенты в центрах РФ (n=795)	Весь регистр (n=5532)
Только ИБС, n (%)	232 (29,2)	2274 (41,1)
1-сосудистая ИБС, n (%)	117 (23,3)	1084 (27,0)
2-сосудистая ИБС, n (%)	109 (21,7)	1038 (25,8)
3-сосудистая ИБС, n (%)	212 (42,2)	1789 (44,5)
Только ЗПА, n (%)	293 (36,9)	1510 (27,3)
ИБС + ЗПА, n (%)	270 (34)	1748 (31,6)
Все ЗПА, n (%)	563 (70,8)	3258 (58,9)
Только артерии нижних конечностей, n (%)	290 (51,5)	2133 (65,5)
Только брахиоцефальные артерии, n (%)	149 (26,5)	405 (12,4)
Артерии нижних конечностей + брахиоцефальные артерии, n (%)	111 (19,7)	599 (18,4)

РФ – Российская Федерация, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЗПА – заболевание периферических артерий

бровольное согласие на участие и которым по клиническим показаниям назначалась комбинированная антитромботическая терапия ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут. и АСК 75-100 мг/сут. для снижения риска ишемических осложнений. Критериями исключения из исследования служили противопоказания к назначению ривароксабана 2,5 мг согласно локальной инструкции по применению, план длительной антикоагулянтной терапии, отличной от ривароксабана 2,5 мг или участие пациента в интервенционном исследовании. Для регистра ХАТОА характерен широкий охват регионов, включая Российскую Федерацию (РФ), Израиль, страны Западной и Восточной Европы (Дания, Германия, Люксембург, Норвегия, Словения, Швеция, Швейцария, Великобритания), страны Северной и Латинской Америки (Канада, Аргентина, Бразилия, Мексика), Азии и Среднего Востока (Южная Корея, Таиланд, Ливан, Объединенные Арабские Эмираты). Проведение исследования в Российской Федерации было одобрено межвузовским комитетом по этике в 2019 году.

ХАТОА – проспективный регистр, в который были включены 5532 пациента: 72,7% с ИБС, 58,9% с ЗПА и 31,6% с сочетанием ИБС и ЗПА. Средний возраст составил 68 лет с 25,5% женщин. Средний период наблюдения составил 15 мес.

Данный анализ проводился путём сопоставления показателей, представленных в базе данных исследования ХАТОА по пациентам, включённым в РФ и общей базе данных исследования в виде таблиц описательной статистики. Методология данного субанализа носит описательный характер и не предполагает статистического сравнения. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы (Me) и межквартильного диапазона ($Q1$; $Q3$).

Результаты

Российская популяция исследования включала 795 пациентов: 502 (63,1%) больных с ИБС (среди

них изолированная ИБС была у 232 (29,2%) больных), 563 (70,8%) с ЗПА (среди них изолированное ЗПА было у 293 (36,9%) больных) и 270 (34,0%) с сочетанием ИБС и ЗПА (табл. 1). Средний период наблюдения составил 14,4 мес, женщин было 243 (30,6%), средний возраст составил $66,0 \pm 9,1$ лет. Пациенты включались в исследование как из стационаров – 505 больных (63,5%), так и поликлиник – 290 больных (36,5%). Из подразделений кардиологического профиля было включено 350 (44,0%) больных, из отделений сосудистой хирургии – 353 (44,4%) пациента и 77 (9,7%) больных были из стационаров общего профиля.

Основными показаниями для назначения комбинированной антитромботической терапии ривароксабаном 2,5 мг и АСК в российской популяции ХАТОА служили вновь диагностированные, существующие и прогрессирующие факторы риска у 757 больных (95,2%) и завершение сроков приема двойной антиагрегантной терапии у 137 больных (17,2%). Медиана длительности применения ривароксабана 2,5 мг составила 442 дня (1-3-й квартили 395-501), которая сопровождалась непрерывным применением препарата в 96,6% случаев. Приверженность терапии, определяемая по продолжению приема терапии до окончания исследования, достигала 89,8%.

Среди классических факторов риска наиболее частыми в российской популяции были: артериальная гипертензия (81,8%, $n=650$), гиперлипидемия – в 47,7% случаев ($n=379$), сахарный диабет II типа – в 27,5% случаев ($n=219$), инфаркт миокарда в анамнезе – в 31,3% случаев ($n=249$). Среди 795 пациентов в российской популяции ХАТОА у 600 больных (75,4%) индекс массы тела превышал 25 кг/м^2 , а критериям ожирения (индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$) соответствовали 257 больных (32,3%). К часто встречающимся факторам риска также относилось курение – в 51,3% случаев (в настоящее время или в анамнезе) и хроническая болезнь почек – в 5,7% случаев ($n=45$).

Несмотря на распространенность указанных факторов риска, оптимальная медикаментозная терапия

Таблица 2. Исходная частота приема медикаментов до включения в исследование ХАТОА

Группа препаратов/препарат	Общая популяция ХАТОА, n=5532	Россия		
		Общая популяция, n=795	ИБС, n=502	ЗПА, n=563
Гиполипидемические препараты, n (%)	4538 (82,0)	548 (68,9)	413 (82,3)	352 (62,5)
β-адреноблокаторы, n (%)	3286 (59,4)	439 (55,2)	375 (74,7)	254 (45,1)
иАПФ или БРА, n (%)	3868 (69,9)	491 (61,8)	373 (74,3)	304 (54,0)
Диуретики, n (%)	1514 (27,4)	182 (22,9)	160 (31,9)	95 (16,9)
Антидиабетические препараты, n (%)	1615 (29,2)	136 (17,1)	95 (18,9)	101 (17,9)
ИПП, n (%)	1437 (26,0)	89 (11,2)	62 (12,4)	67 (11,9)
АСК, монотерапия, n (%)	3910 (70,7)	686 (81,3)	461 (85,9)	468 (77,8)
АСК + антиагрегант, n (%)	900 (16,3)	31 (3,9)	22 (4,4)	22 (3,9)
Цилостазол, n (%)	144 (2,6)	7 (0,9)	1 (0,2)	7 (1,2)
Клопидогрел, n (%)	1650 (29,8)	157 (19,7)	131 (26,1)	94 (16,7)
Тикагрелор, n (%)	472 (8,5)	34 (4,3)	34 (6,8)	16 (2,8)
Прасургел, n (%)	135 (2,4)	3 (0,4)	3 (0,6)	1 (0,2)

АСК – ацетилсалициловая кислота, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЗПА – заболевание периферических артерий

Таблица 3. Известные заболевания/состояния до включения в исследование ХАТОА у пациентов с ИБС

Показатель	Пациенты в центрах РФ (n=502)	Пациенты с ИБС всего регистра (n=4022)
Острый коронарный синдром, n (%)	57 (11,4)	744 (18,5)
ХСН, n (%)	322 (61,4)	868 (21,6)
НУНА I, n (%)	39 (12,1)	171 (19,6)
НУНА II, n (%)	194 (60,2)	500 (57,3)
НУНА III, n (%)	89 (27,6)	172 (19,7)
НУНА IV, n (%)	-	10 (1,1)
ФВЛЖ ≤40%, n (%)	16 (5,0)	181 (20,7)
Инфаркт миокарда (ИМ), n (%)	242 (48,2)	2005 (49,9)
Время (мес) от последнего ИМ, Ме (Q1; Q3)	58,3 (25,9; 127,3)	67,7 (26,4; 147,9)
Известная гиперлипидемия, n (%)	280 (55,8)	3065 (76,2)
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	159 (31,7)	1574 (39,1)
Ишемический инсульт, n (%)	42 (8,4)	224 (5,6)
Время (мес) от последнего инсульта, Ме (Q1; Q3)	38,3 (10,6; 136,8)	55,0 (18,8; 139,6)
Известная ХБП, n (%)	38 (7,6)	396 (9,8)
АГ, n (%)	465 (92,6)	3377 (84,0)
Неконтролируемая АГ, n (%)	63 (13,5)	145 (4,3)
Перемежающаяся хромота, n (%)	120 (23,9)	940 (23,4)
Время (мес) от появления перемежающейся хромоты, Ме (Q1; Q3)	46,2 (12,9; 86,6)	55,8 (19,6; 117,5)
Анемия, n (%)	10 (2,0)	46 (1,1)
Онкологические заболевания, n (%)	26 (5,2)	310 (7,7)
Бронхиальная астма, n (%)	11 (2,2)	62 (1,5)
ХОБЛ, n (%)	25 (5,0)	177 (4,4)

АГ – артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, мес – месяцев, РФ – Российская Федерация, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, НУНА – классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца

до включения в регистр назначалась недостаточно часто (табл. 2), в частности, противодиабетические препараты использовались только в 17,1% случаев. Примечательно, что в российской популяции гиполипидемические и антигипертензивные препараты пациенты принимали реже, чем в общей популяции регистра ХАТОА. При сравнении подходов к лечению между пациентами с ИБС и ЗПА в России отмече-

но еще более редкое применение указанных классов препаратов среди последних (табл. 2).

В общей популяции больных ХАТОА за период исследования умерло 150 больных (2,7%), смерть от сердечно-сосудистых причин наступила у 64,1% пациентов, а от несердечно-сосудистых причин – у 35,9%. Показатель смертности от всех причин составил 1,95 на 100 пациенто-лет. В российской по-

пуляции ХАТОА умерло 8 больных (1,0%), без значимой разницы между группами ИБС и ЗПА (соответственно, летальность составила 1,4% и 1,2%).

Пациенты с ИБС

В исследование ХАТОА вошли 4022 пациента с ИБС, среди которых 502 (12,5%) были включены из 42 российских центров. Средний возраст пациентов из РФ и в общей популяции ХАТОА до включения в регистр составлял $66,9 \pm 9,2$ лет (минимум-максимум 39-90 лет) и $68,4 \pm 9,6$ лет (минимум-максимум 25-95 лет) соответственно. Включение пациентов в исследование в амбулаторных условиях проводилось в центрах РФ реже (в 40,2% случаев), чем во всем регистре (63,7% случаев). Также реже в центрах РФ пациенты включались в подразделения кардиологического профиля: 60,8% против 66,7%.

Никогда не курили до включения в исследование больше пациентов с ИБС в центрах РФ, чем во всем регистре: 54,2% против 35,9%. Однако на момент включения 21,3% пациентов в РФ все еще продолжали курить по сравнению с 18,8% на уровне всего регистра.

Данные о различных клинически значимых сопутствующих заболеваниях/состояниях, имеющих у пациентов до включения в исследование ХАТОА, представлены в табл. 3. У пациентов с ИБС из РФ практически в 3 раза чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность и неконтролируемая артериальная гипертензия, и на 30% чаще – мультифокальное атеросклеротическое поражение по сравнению с общей популяцией регистра.

Окончание двойной антитромбоцитарной терапии, было причиной для начала лечения ривароксабаном у 50 (10%) пациентов в центрах РФ и у 549 (14,8%) пациентов во всем регистре, а наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) было причиной для начала лечения ривароксабаном у 487 (97,0%) и 3416 (84,9%) пациентов соответственно.

Медиана длительности лечения ривароксабаном в исследовании ХАТОА составила 438 (394; 512) дней у пациентов в центрах РФ и 463 (366; 575) дней во всем регистре. АСК в сочетании с ривароксабаном получали все пациенты, при этом АСК в дозе 100 мг/сут. была наиболее частой формой – ее получали 349 (69,5%) пациентов в российских центрах и 2615 (65,0%) в общей популяции.

Среди пациентов с ИБС в РФ 485 (96,6%) в ходе исследования ХАТОА принимали ривароксабан без перерывов, в то время как во всем регистре этот показатель был у 3713 (92,3%).

Пациенты с ЗПА

В группе больных с ЗПА хронические заболевания артерий нижних конечностей были диагностированы в 407 из 563 случаев (72,3%), среди которых перемежающаяся хромота выявлена у 247 (43,9%) больных. Среднее значение лодыжечно-плечевого индек-

са во всей группе ЗПА составило 0.65. Вмешательства на периферических артериях в анамнезе были отмечены у 212 пациентов (37,7%), а у 20 больных (3,6%) – ампутации нижних конечностей. У 266 (47,2%) больных из группы ЗПА было диагностировано поражение сонных артерий, среди которых 94 (16,7%) пациента ранее перенесли вмешательства в цереброваскулярном бассейне, а 67 больных имели в анамнезе инсульт. Всего в группе пациентов с ЗПА в 426 случаях имело место мультифокальное поражение артериального русла (2 и более пораженных артериальных бассейна).

Всего среди 563 пациентов с ЗПА из России, 347 (62%) человек перенесли сосудистое вмешательство до включения в регистр. Наиболее частыми были операции на артериях нижних конечностей – в 37,7%, каротидная эндартерэктомия – в 15,8% случаев и чрескожные коронарные вмешательства – в 14,6% случаев. Реже производились аортокоронарное шунтирование – в 9,9%, и ампутации нижней конечности – в 3,6% случаев. У 347 пациентов было выполнено 561 вмешательство, т.е. в среднем 1,6 операции на 1 человека. Среди всех операций на периферических артериях шунтирование выполнялось в 41% случаев, эндартерэктомия в 35%, ангиопластика в 23%, тромб(эмбол)эктомия в 7% и в 3% случаев – другие вмешательства.

В исследовании также анализировалась переносимость физических нагрузок и дистанция безболевой ходьбы. Исходная медианная дистанция безболевой ходьбы составляла 200 м (50; 500), которая достигала 300 м (133; 700) к 90-му дню лечения и возвращалась к значению в 201 м (85; 385) к 540-му дню лечения. Медиана длительности приема ривароксабана 2,5 мг составила 452 дня (395; 501) с приверженностью 96,8% (без перерывов в лечении).

Таким образом, данный анализ продемонстрировал тяжесть атеросклеротического поражения в группе пациентов с ЗПА как по числу перенесенных в анамнезе операций, так и по распространенности поражения сосудов. Для пациентов в России характерна высокая частота вовлечения нескольких артериальных бассейнов в патологический процесс, а также превалирующие открытые периферические операции над эндоваскулярными вмешательствами.

Частота клинических событий в ХАТОА в сопоставлении с исследованием COMPASS

В российской популяции больных ХАТОА, в соответствии с результатами в общей популяции регистра, была отмечена сравнительно низкая частота больших сердечно-сосудистых событий. Всего за время наблюдения такие события, как инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть были зарегистрированы у 15 пациентов (1,9%) без существенных различий в частоте между пациентами с ИБС и ЗПА. Частота неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности (НИСК) не превышала 1% и регистрировалась преимущественно в группе паци-

Таблица 4. Неблагоприятные события на фоне лечения в исследовании ХАТОА

Показатель	Пациенты с ИБС в центрах РФ	Пациенты с ЗПА в центрах РФ	Пациенты во всем регистре
Любые неблагоприятные клинические события, n (%)	13 (2,6)	20 (3,6)	425 (7,7)
Большие (серьёзные) сердечно-сосудистые события (МАСЕ), n (%)	11 (2,2)	12 (2,1)	149 (2,7)
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (0,6)	3 (0,5)	63 (1,1)
Инсульт, n (%)	2 (0,4)	3 (0,5)	30 (0,5)
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	6 (1,2)	6 (1,1)	66 (1,2)
Неблагоприятные ишемические события со стороны конечности, n (%)	1 (0,2)	6 (1,1)	231 (4,2)
Ампутация выше переднего отдела стопы, n (%)	-	1 (0,2)	8 (0,1)
Серьёзные неблагоприятные события, связанные с ривароксабаном, n (%)	2 (0,4)	3 (0,5)	108 (1,9)
События, которые привели к отмене препарата, n (%)	19 (3,8)	18 (3,2)	647 (11,5)
Любые кровотечения за время исследования, n (%)	13 (2,6)	13 (2,3)	373 (6,6)
Любые большие кровотечения, n (%)	1 (0,2)	1 (0,2)	63 (1,1)
Любые небольшие кровотечения, n (%)	12 (2,4)	12 (2,1)	289 (5,1)

РФ – Российская Федерация, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЗПА – заболевание периферических артерий

ентов с ЗПА (табл. 4). Примечательно, что несмотря на более высокую частоту сопутствующей патологии у пациентов в России, частота ишемических событий на фоне терапии ривароксабаном 2,5 мг в сочетании с АСК не превышала таковую в общей популяции регистра (2,8%). Те же закономерности выявлены при анализе частоты кровотечений – общее число пациентов из России с любыми кровотечениями составило 17 (2,1%) по сравнению с 6,6% в общей популяции. Среди всех кровотечений, зарегистрированных в России, к большим было отнесено 1 (0,1%), к малым – 16 (2,0%) (см. табл. 4).

Так как полученные данные отражают частоту событий, произошедших у пациентов с ИБС или ЗПА на фоне терапии ривароксабаном 2,5 мг в сочетании с АСК в условиях клинической практики, особый интерес представляло сопоставление этих данных с результатами, полученными в условиях РКИ COMPASS. Важно отметить, что прямое сравнение показателей двух разных исследований невозможно, но их сопоставление может позволить оценить постоянство и репрезентативность эффектов.

Сравнительный анализ результатов исследования ХАТОА и COMPASS проводился в расчете на 100 пациенто-лет в связи с различиями в интервале периода наблюдения пациентов (от 15 до 24 мес.). Проведенный анализ в общей популяции больных ХАТОА выявил неблагоприятные клинические события в 7,7% случаев (n=425), среди которых наиболее часто имели место неблагоприятные ишемические события со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) – 2,26 случаев на 100 пациенто-лет и НИСК – 3,57 случая на 100 пациенто-лет. Частота острой ишемии нижних конечностей достигала 1,54 случая на 100 пациенто-лет. Соответствующие результаты в исследовании COMPASS: частота сердечно-сосудистых событий – 2,18 на 100 пациенто-лет, частота НИСК – 0,19 на 100 пациенто-лет и острой ишемии нижних конеч-

ностей – 0,12 на 100 пациенто-лет. Таким образом, частоты сердечно-сосудистых осложнений в исследованиях ХАТОА и COMPASS были сопоставимы, а частота событий со стороны нижних конечностей оказалась более высокой в исследовании ХАТОА. Данная находка, вероятнее всего, связана с более высоким удельным весом пациентов с ЗПА (в том числе с симптомными формами заболевания) в исследовании ХАТОА по сравнению с исследованием COMPASS.

Анализ частоты кровотечений в этих исследованиях показал, что в ХАТОА частота больших кровотечений по шкале ISTH составила 0,95 на 100 пациенто-лет, в COMPASS – 1,67 на 100 пациенто-лет. Частота же малых кровотечений в исследовании ХАТОА (4,43 на 100 пациенто-лет) оказалась ниже, чем в исследовании COMPASS (5,11 на 100 пациенто-лет). Таким образом, низкая частота больших и малых кровотечений в исследовании ХАТОА еще раз подтверждает положительное клиническое преимущество двойной терапии ривароксабаном и АСК в клинической практике.

Исходя из того, что частота как ишемических, так и геморрагических событий в российской популяции либо соответствовала показателям всего регистра, либо была ниже, то описанная выше сравнительная характеристика показателей двух исследований в достаточной степени может быть экстраполирована на пациентов из России.

Обсуждение

Несмотря на регулярно появляющуюся информацию об особенностях российских пациентов с ССЗ, и в частности, с ИБС, данных, позволяющих сопоставить популяции пациентов в РФ с пациентами из других стран явно недостаточно [25-27]. Клиническое исследование ХАТОА, анализ данных которого представлен в настоящей работе, даёт возможность не только оценить особенности использования "сосудис-

той" дозы ривароксабана у пациентов с ИБС и ЗПА, но также позволяет провести сравнение по ключевым анамнестическим и клиническим характеристикам пациентов из РФ с пациентами из международного регистра. Даже с учетом того факта, что приведённый в работе анализ представляет собой косвенное сравнение групп пациентов с ИБС, его результаты позволяют увидеть некоторые закономерные различия.

Интересно отметить, что эти различия касаются не только сугубо клинических, но также организационных аспектов. Так, например, включение в исследование и начало комбинированной терапии АСК и ривароксабаном в РФ чаще проходило в стационарных условиях, а в целом регистре – в амбулаторных (последнее более рационально, учитывая плановый характер лечения). И это не удивительно, ведь хорошо известно, что в РФ медицинская значимость стационаров гораздо выше.

Обращает на себя внимание, что среди российских пациентов с ИБС значимо больше тех, кто никогда не курил, что возможно, говорит о том, что в российской популяции в развитии атеросклеротических ССЗ большее значение принадлежит другим факторам, таким, например, как артериальная гипертония (которая в РФ выявляется чаще, а лечится хуже), или гиперлипидемия (о наличии которой российские пациенты знали значительно реже и следовательно реже получали соответствующее лечение). А возвращаясь к курению, важно также отметить, что прекращение курения среди пациентов в РФ встречалось значительно реже, что говорит о том, что даже наличие ИБС не так сильно, как в среднем по регистру, способствует модификации этого важного фактора риска. Недостаточная модификация факторов риска и менее оптимальная медикаментозная терапия у пациентов с ИБС, вероятно, могли стать причинами того, что в группе российских пациентов значимо чаще встречался перенесённый инсульт, а также атеросклероз брахиоцефальных артерий.

В подгруппе пациентов с ЗПА примечательны изменения в дистанции безболевого ходьбы на фоне терапии. Подобная динамика может быть связана с множеством сопутствующих факторов, таких как методология оценки, реваскуляризация, тренировочная ходьба, отмена терапии и другие факторы, которые не анализировались в этой работе.

Говоря о комбинированной антитромботической терапии АСК в сочетании с ривароксабаном у пациентов в ХАТОВА, можно отметить, что пациенты в РФ были более строго привержены такому лечению, и реже преждевременно прекращали приём ривароксабана. Частота больших сердечно-сосудистых неблагоприятных событий, а также частота смертельных исходов на фоне лечения сочетанием АСК+ривароксабан существенно не различалась между пациентами, включёнными в исследование в РФ и пациентами в общей популяции. Также не было различий и по частоте больших кровотечений.

Важно подчеркнуть, что подобное снижение риска смерти и других сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут. в сочетании с АСК было достигнуто, несмотря на исходно более отягощенный анамнез у пациентов в России как в отношении сопутствующих заболеваний, так и модифицируемых факторов риска.

Ограничения исследования

Как и для других наблюдательных исследований, для данного анализа характерна вероятная систематическая ошибка выборки. При этом широта включения пациентов в исследование ограничивалась лишь инструкцией к применению препарата ривароксабан 2,5 мг на территории РФ и давностью инициации терапии. Важным ограничением данного анализа является сравнение характеристик российской популяции с показателями данных всего международного регистра ХАТОВА (включая популяцию РФ), что определяет потенциальную погрешность и не позволяет делать однозначные выводы о различиях.

Заключение

Проведенный анализ позволил получить современные данные о демографических характеристиках, факторах риска и исходах лечения пациентов с ИБС или ЗПА в России, из которых можно сделать следующие выводы:

- Лечение российских пациентов с ИБС по сравнению с пациентами в общей популяции регистра характеризуется худшим контролем уровня артериального давления и менее частым использованием комбинированной гиполипидемической терапии;
- Большая распространенность применения медикаментозной терапии в российской популяции больных с ИБС по сравнению с больными с ЗПА, несмотря на более высокий риск осложнений, связанный с коморбидностями у последних;
- Комбинированная антитромботическая терапия ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут. в сочетании с АСК у пациентов с ИБС или ЗПА позволяет в значительной степени снизить частоту как системных ишемических событий, так и НИСК, вне зависимости от распространенности сопутствующей патологии.

Отношения и деятельность. Амиров Н. Ш. является сотрудником АО "Байер", Россия. Фогтлендер К. является сотрудником АО "Байер", Германия. Статья написана при научной поддержке АО "Байер" на основе предоставленных данных описательной статистики исследования ХАТОВА в России.

Relationships and Activities. Amirov N. Sh. is an employee of Bayer JSC, Russia. Vogtlaender K. is an employee of Bayer JSC, Germany. This article was written with the scientific support of Bayer based on the descriptive statistics provided from the ХАТОВА study in Russia.

Финансирование. Данный анализ проведен без финансирования со стороны публичных, коммерческих или некоммерческих организаций.

Funding. This analysis received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References / Литература

1. Mensah GA, Roth AG, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(20):2529-32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.10.009.
2. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114(12):1852-66. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
3. Drouot L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13 Suppl. 1:1-6. DOI:10.1159/000047782.
4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. DOI:10.1093/eurheartj/ehx095.
5. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 69(11):e71-e126. DOI:10.1016/j.jacc.2016.11.007.
6. Cortés-Beringola A, Fitzsimons D, Pelliccia A, et al. Planning secondary prevention: room for improvement. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3 suppl):22-28. DOI:10.1177/2047487317704954.
7. Narula N, Dannenberg AJ, Olin JW, et al. Pathology of peripheral artery disease in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2152-63. DOI:10.1016/j.jacc.2018.08.002.
8. Fox KAA, Eikelboom JW, Anand SS, et al. Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: what does COMPASS add? *Eur Heart J.* 2019;40(18):1466-71. DOI:10.1093/eurheartj/ehy347.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348(9038):1329-39. DOI:10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
10. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al.; TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1404-13. DOI:10.1056/NEJMoa1200933.
11. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al.; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med.* 2017;376(1):32-40. DOI:10.1056/NEJMoa1611688.
12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
13. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al.; 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.
14. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al.; 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.
15. Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, et al.; COMPASS Investigators. 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.
16. Eikelboom JW, Bosch JJ, Connolly SJ, 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.
17. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 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.
18. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486.
19. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1169-86. DOI:10.1002/ejhf.1531.
20. Frank U, Nikol S, Belch J, et al. ESVM guideline on peripheral arterial disease. *Vasa.* 2019;48(102):1-79. DOI:10.1024/0301-1526/a000834.
21. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al.; GVG Writing Group for the Joint Guidelines of the Society for Vascular Surgery (SVS), European Society for Vascular Surgery (ESVS), and World Federation of Vascular Societies (WFVS). Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(1):S1-S109e33. DOI:10.1016/j.ejvs.2019.05.006.
22. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J.* 2021;42(39):4013-24. DOI:10.1093/eurheartj/ehab390.
23. Belch JF, Brodmann M, Baumgartner I, et al. Lipid-lowering and anti-thrombotic therapy in patients with peripheral arterial disease: European Atherosclerosis Society/European Society of Vascular Medicine Joint Statement. *Atherosclerosis.* 2021;338:55-63. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.022.
24. Fox KA, Anand SS, Aboyans V, et al. Xarelto plus acetylsalicylic acid: treatment patterns and outcomes in patients with atherosclerosis (XATOA): rationale and design of a prospective registry study to assess rivaroxaban 2.5 mg twice daily plus aspirin for prevention of atherothrombotic events in coronary artery disease, peripheral artery disease, or both. *Am Heart J.* 2020;222:166-73. DOI:10.1016/j.ahj.2020.01.015.
25. Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. comorbidities of ischemic heart disease with other non-communicable diseases in adult population: age and risk factors association. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015;14(4):44-51. (In Russ.) [Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д., и др. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(4):44-51] DOI:10.15829/1728-8800-2015-4-44-51.
26. Ragino Yul, Kuzminykh NA, Shcherbakova LV, et al. Prevalence of coronary heart disease (by epidemiological criteria) and its association with lipid and non-lipid risk factors in the Novosibirsk population of 25-45 years. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(6):78-84 (In Russ.) [Рагино Ю.И., Кузьминых Н.А., Щербаклова Л.В., и др. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25-45 лет Новосибирска. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):78-84] DOI:10.15829/1560-4071-2019-6-78-84.
27. Kalashnikov VY, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases among patients with diabetes mellitus according to the federal diabetes register of the Russian Federation (2013–2016). *Diabetes mellitus.* 2019;22(2):105-114 (In Russ.) [Калашников В.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом, по данным федерального регистра Российской Федерации (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2019;22(2):105-114] DOI:10.14341/DM10167.

Сведения об Авторах/About the Authors

Аракелян Валерий Сергеевич [Valeriy S. Arakelyan]

ORCID 0000-0002-0284-6793

Эрлих Алексей Дмитриевич [Alexey D. Erikh]

ORCID 0000-0003-0607-2673

Амиров Назим Шахмарданович [Nazim Sh. Amirov]

ORCID 0000-0002-7569-1999

Эмель Дубар [Emel Dubar]

ORCID 0009-0000-7451-7967

Кай Фогтлендер [Kai Vogtlaender]

ORCID 0009-0008-3960-2101

Себастиан Дебус [Sebastian Debus]

ORCID 0000-0002-5664-6439