

# Значение пероральных антикоагулянтов в лечении больных со стабильными проявлениями атеротромбоза

И.С. Явелов



ФГБУ «НМИЦ  
профилактической  
медицины» МЗ РФ

28 сентября 2018



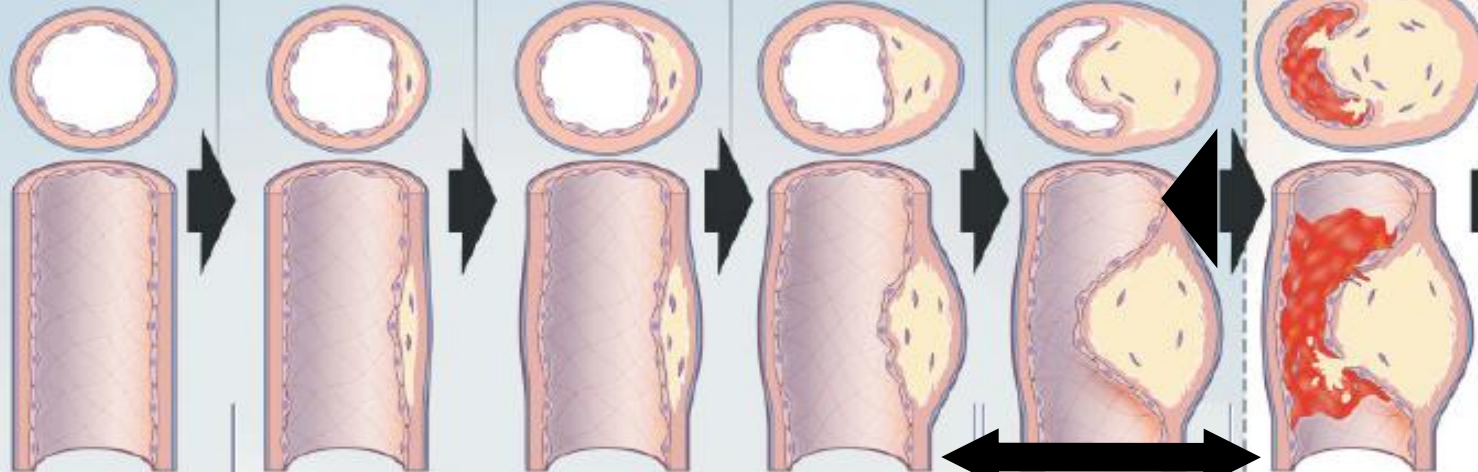
# Информация о потенциальном конфликте интересов

Гонорары за лекции, подготовку статей и консультации:

Акрихин, Астра Зенека, Аспен, Бакстер, Байер, Берингер  
Ингельхайм, Берлин-Хеми, Бристоль-Майерс Сквибб, Евросервис,  
КРКА, Новартис, Никомед/Такеда, Прайзер, Санофи

Автор заявляет, что вышеуказанная информация никоим образом не повлияла на результаты исследования и собственное мнение при изложении доклада

# Типичное прогрессирование атеросклероза



Нормальный кровоток

Ишемия

Дисфункция эндотелия

Ремоделирование

Маркеры воспаления (С-реактивный белок)

Нет симптомов

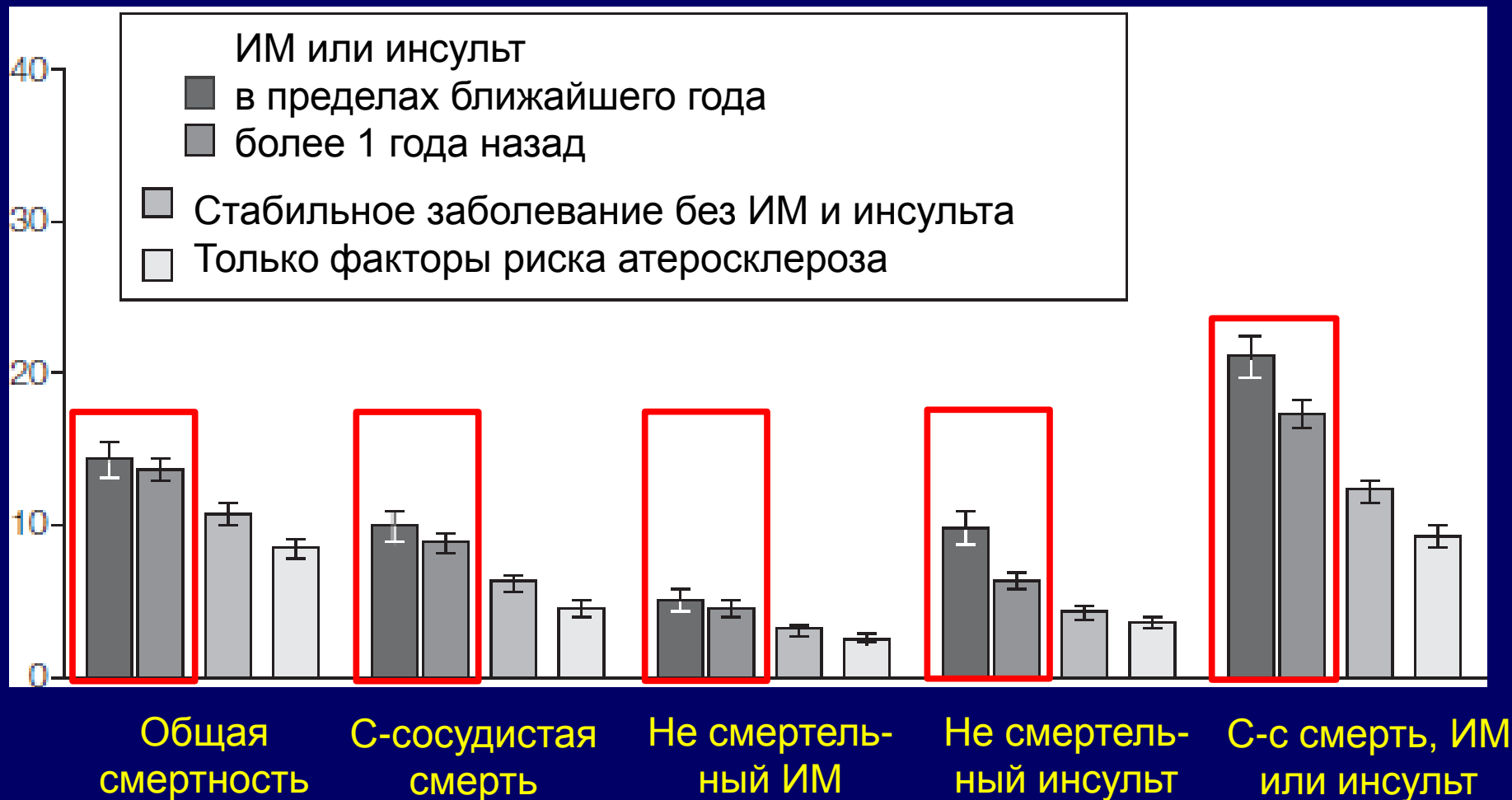
Симптомы

- Нестабильная стенокардия
- Инфаркт миокарда
- Коронарная смерть

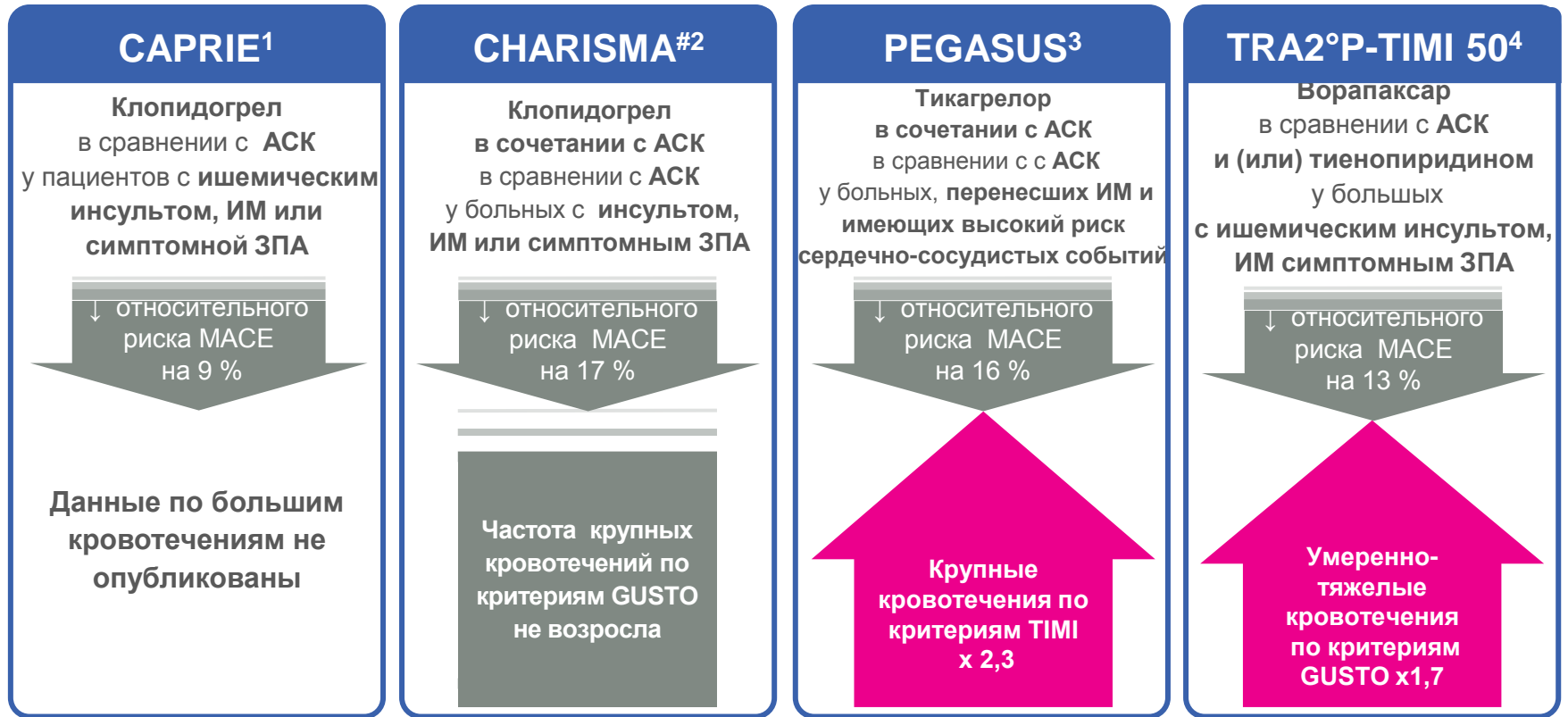
- ТИА
- Инсульт

- Ишемия нижних конечностей

# Частота ишемических событий за 4 года у различных категорий стабильных амбулаторных больных с различными проявлениями атеросклероза Регистр REACH (n=45 227)



# Антиагреганты в профилактике тромботических осложнений атеросклероза



**Смертность не снижалась ни в одном из исследований**

1. CAPRIE Steering Committee, *Lancet* 1996;348:1329–1339; 2. Bhatt DL *et al*, *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982–1988; 3. Bonaca MP *et al*, *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800; 4. Morrow D *et al*, *N Engl J Med* 2012;366:1404–1413

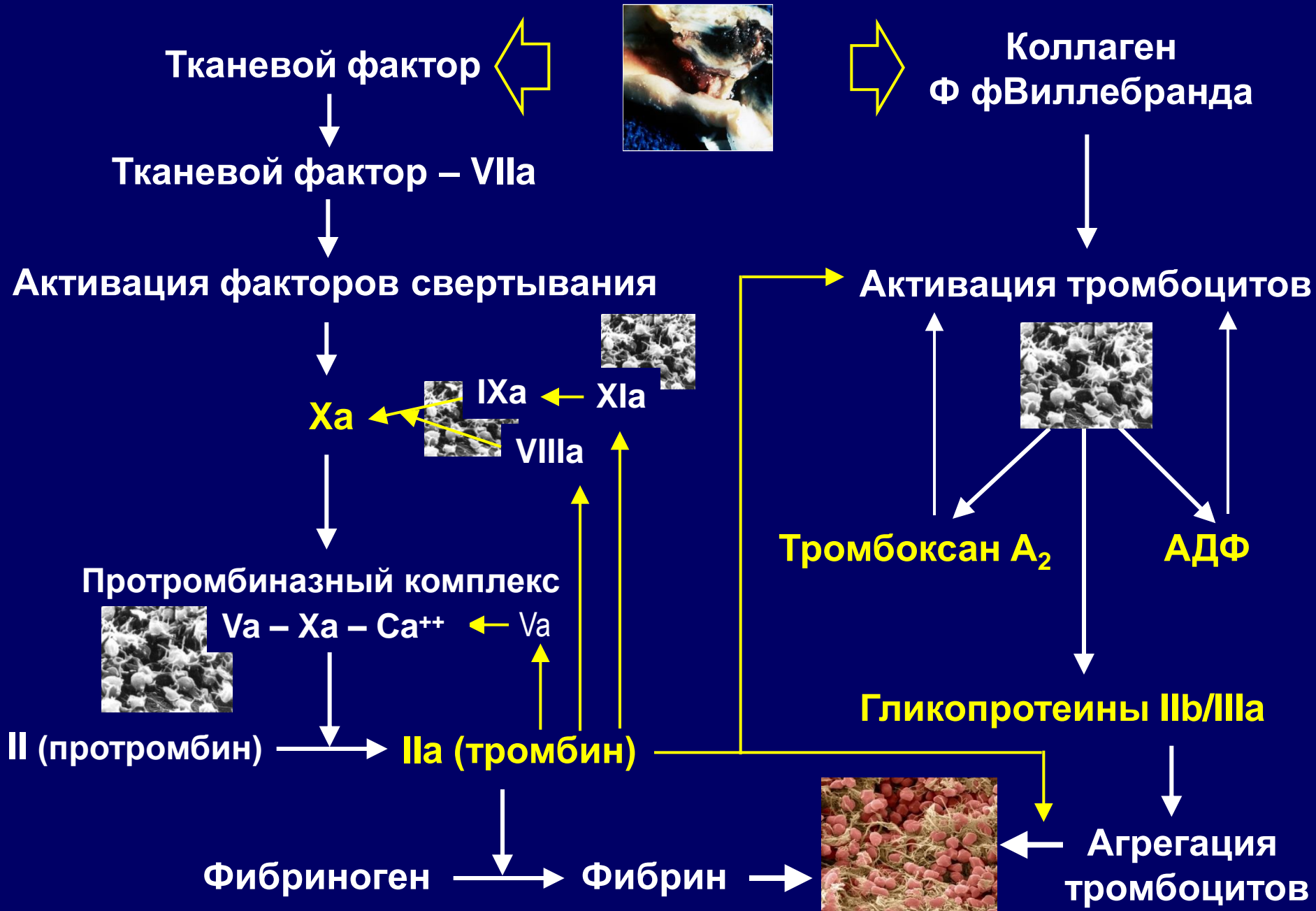
# Образование тромба в артериях человека



# Образование тромба в артериях человека



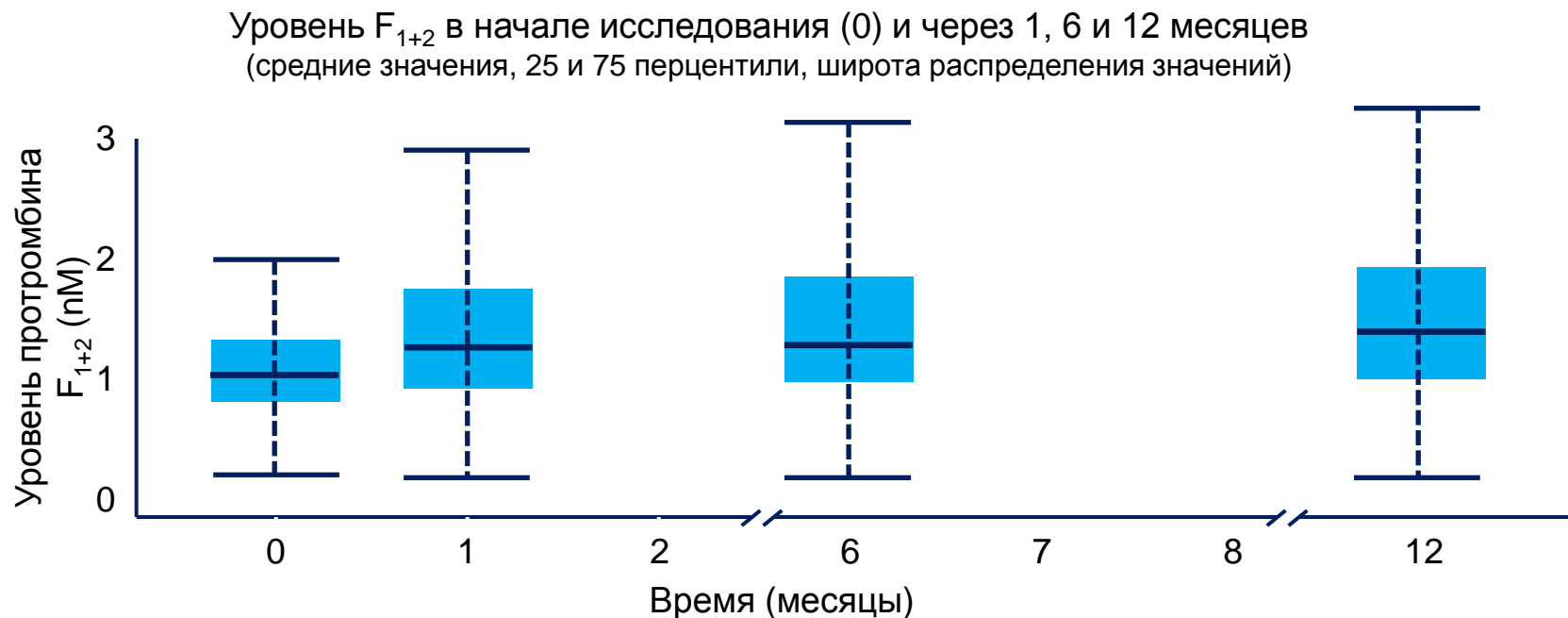
# Образование тромба в артериях человека





# Повышенный уровень генерации тромбина сохраняется как минимум год после перенесенного ОКС

- ◆ Исследование IIb фазы GUSTO:  
319 пациентов с ОКС в течение 12 часов с симптомами ишемии миокарда в покое и ЭКГ признаками острого ИМ
- ◆ Повышение уровня фрагментов протромбина  $F_{1+2}$  сохранялось через 1, 6 и 12 месяцев после включения



## Уровень генерации тромбина ассоциируется с наличием стабильной ИБС<sup>1</sup>

Показатель*	ИБС + (n=63)	ИБС – (n=32)	p
Общий холестерин	151 (121–188)	170.21 (144.47–209.61)	<0.05
ЛПНП	90.12 (61.04–115.08)	113.85 (88.7–152.58)	<0.01
ЛПВП	33 (29–40)	33.32 (28.76–38.45)	NS
Триглицериды	151 (116–206)	135.34 (92.55–187.15)	NS
Комплекс тромбин-антитромбин (ТАТ)	28.55 (15.53–60.12)	19.15 (9.23–29.48)	<0.01
Гомоцистеин	11.2 (8.52–13.3)	7.56 (6.73–9.87)	<0.01

\* Значения представлены в виде медианы и межквартильного интервала

1. Valente-Acosta B. et al. Association between Stable Coronary Artery Disease and In Vivo Thrombin Generation. *Cardiology Research and Practice* Volume 2016 (2016), Article ID 5149825
2. Borissoff JI, et al. Accelerated in vivo thrombin formation independently predicts the presence and severity of CT angiographic coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:1201–1210.

# Усиленное антитромботическое лечение у больных со стабильным атеросклеротическим заболеванием Исследование COMPASS (n=27 395)

## Основные критерии включения

- ◆ Атеросклеротическое заболевание периферических артерий
- ◆ Наличие ИБС\* и как минимум одного из перечисленных ниже критериев:
  - возраст  $\geq 65$  лет;
  - возраст  $< 65$  лет плюс документированный атеросклероз или реваскуляризация в  $\geq 2$  сосудистых бассейнах, или  $\geq 2$  дополнительных факторов риска:
    - статус курильщика;
    - сахарный диабет;
    - СКФ  $< 60$ ;
    - сердечная недостаточность;
    - нелакунарный ишемический инсульт давностью  $\geq 1$  месяца

## Основные критерии невключения

- ◆ Необходимость двойной антитромбоцитарной терапии или приема пероральных антикоагулянтов
- ◆ Инсульт давностью  $\leq 1$  месяца или любой геморрагический либо лакунарный инсульт
- ◆ ХСН с ФВЛЖ  $< 30\%$  или NYHA класс III-IV
- ◆ СКФ  $< 15$

\* инфаркт миокарда в последние 20 лет, клинически выраженное поражение нескольких коронарных сосудов или наличие в анамнезе стенокардии, ЧКВ или операция КШ на нескольких коронарных сосудах

# Усиленное антитромботическое лечение у больных со стабильным атеросклеротическим заболеванием Исследование COMPASS (n=27 395)

## Основные критерии включения

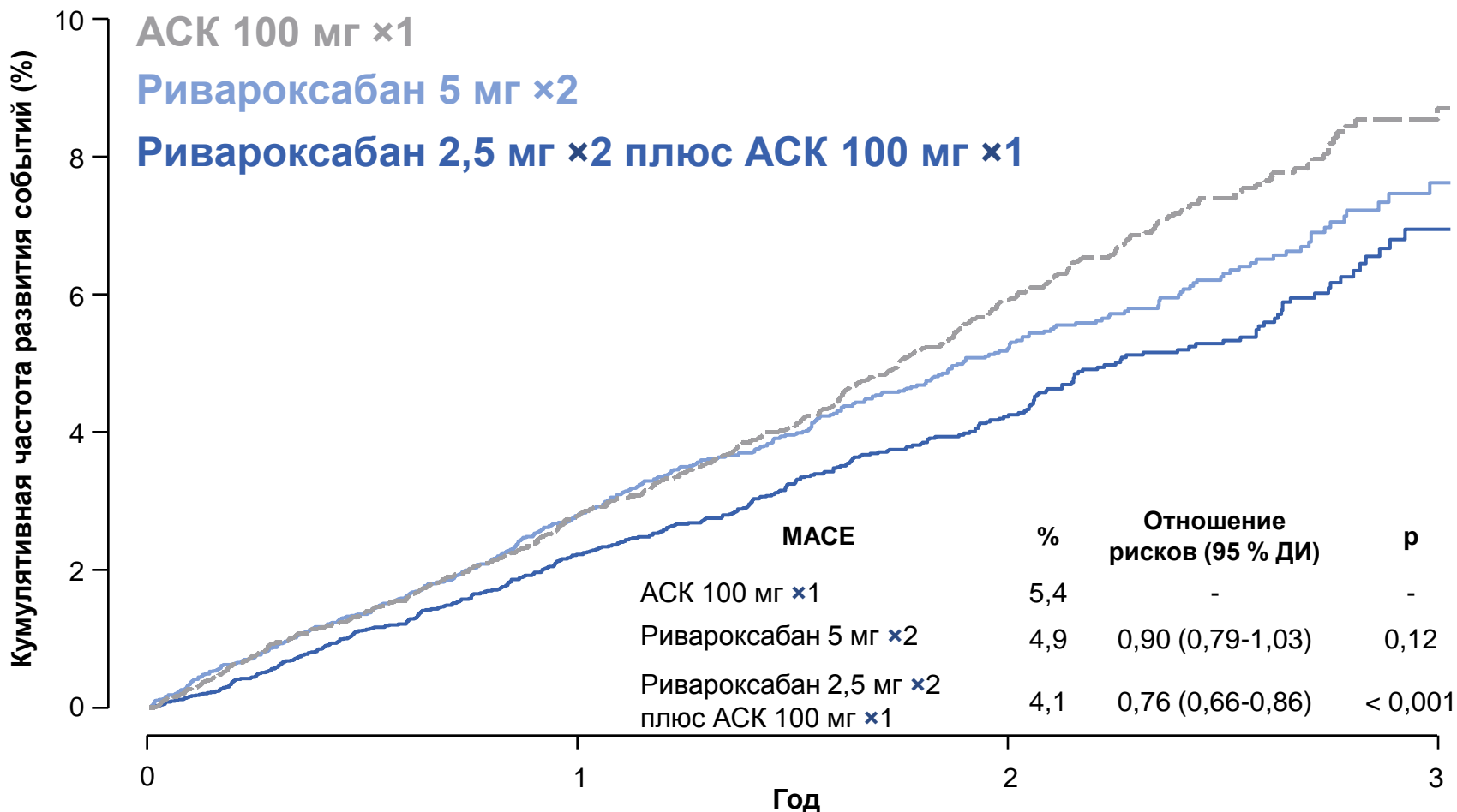
- ◆ Атеросклеротическое заболевание периферических артерий:
  - перенесенное аорто-бедренное шунтирование, шунтирование артерий конечности, ЧКВ подвздошных сосудов или сосудов подпаховой области, перенесенная ампутация конечности или стопы в связи с артериальной болезнью
  - наличие в анамнезе перемежающейся хромоты и соответствие как минимум одному из перечисленных ниже критериев: 1) ЛПИ <0,90; 2) документированный стеноз периферических артерий ≥50%
  - перенесенная реваскуляризация сонных артерий или документированный бессимптомный (без ипсилатерального инсульта/ТИА в ближайшие 6 мес. стеноз сонной артерии на ≥50%.
- ◆ Наличие ИБС

## Основные критерии невключения

- ◆ Необходимость двойной антитромбоцитарной терапии или приема пероральных антикоагулянтов
- ◆ Инсульт давностью ≤1 месяца или любой гемorragический либо лакунарный инсульт
- ◆ ХСН с ФВЛЖ <30% или NYHA класс III-IV
- ◆ СКФ <15

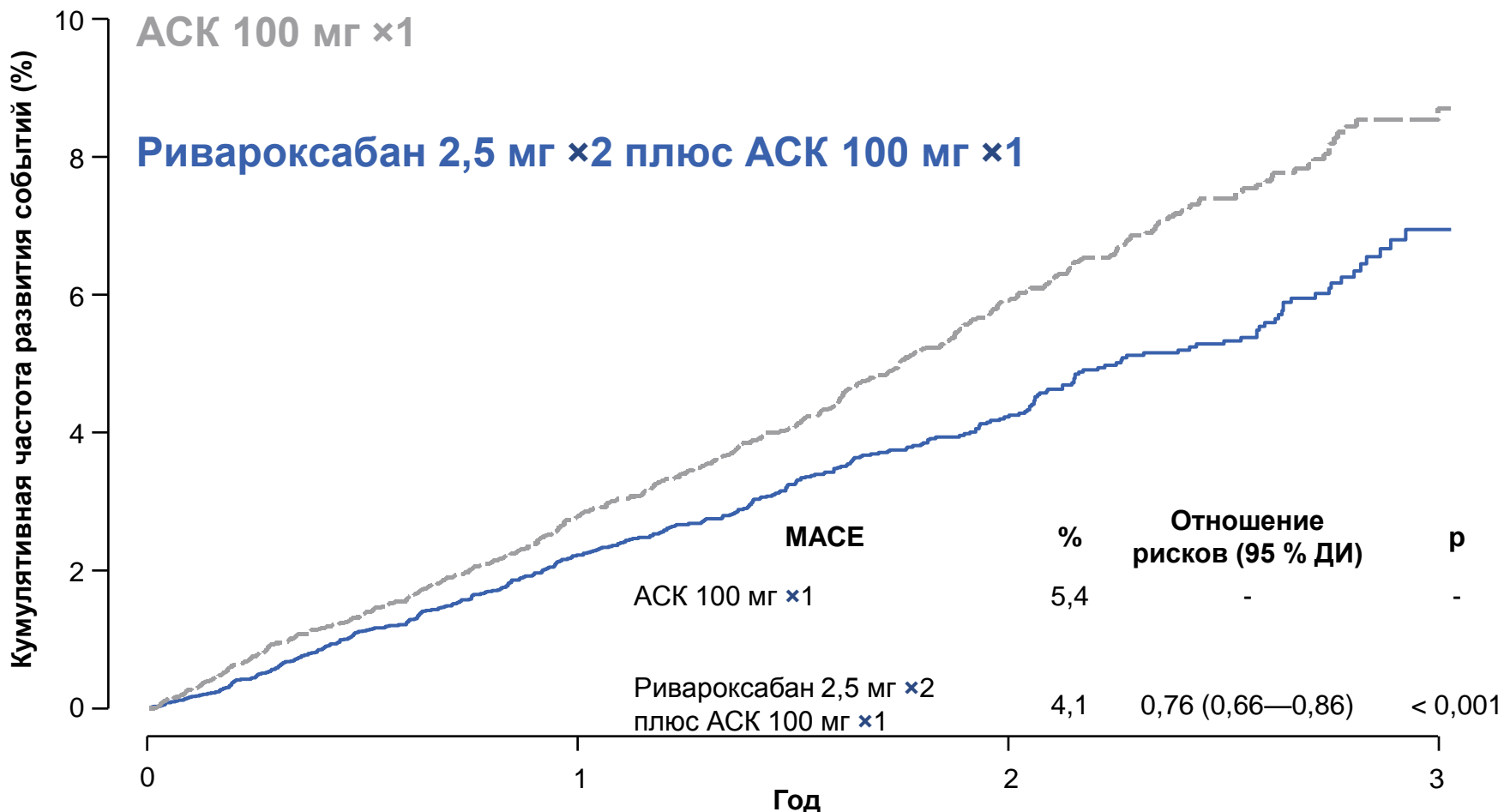
# Усиленное антитромботическое лечение у больных со стабильным атеросклеротическим заболеванием Исследование COMPASS (n=27 395)

Сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта



# Усиленное антитромботическое лечение у больных со стабильным атеросклеротическим заболеванием Исследование COMPASS (n=27 395)

Сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта



# Исследование COMPASS (n=27 395)

## Сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта

Основной показатель эффективности: MACE*	АСК n (%)	Рива 2,5 мг ×2 плюс АСК n (%)	Отноше ние рисков	Отношение рисков (95 % ДИ)	p
Кумулятивная частота развития у пациентов с ИБС или ЗПА	496 (5,4)	379 (4,1)	0,76		< 0,001
Инсульт	142 (1,6)	83 (0,9)	0,58		< 0,001
СС смерть	203 (2,2)	160 (1,7)	0,78		0,02
ИМ	205 (2,2)	178 (1,9)	0,86		0,14

0,1      В пользу рива- 2,5 мг ×2 + АСК      1      В пользу монотерапии АСК      10

\*Нескорректированная частота развития для среднего периода наблюдения длительностью 23 месяца

# Исследование COMPASS

## Сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта

Основной показатель эффективности: MACE*	АСК n (%)	Рива 2,5 мг ×2 плюс АСК n (%)	Отноше ние рисков	Отношение рисков (95 % ДИ)	p
Кумулятивная частота развития у пациентов с ИБС или ЗПА	496 (5,4)	379 (4,1)	0,76		< 0,001
Инсульт	142 (1,6)	83 (0,9)	0,58		< 0,001
СС смерть	203 (2,2)	160 (1,7)	0,78		0,02
ИМ	205 (2,2)	178 (1,9)	0,86		0,14
MACE у пациентов с ИБС	460 (5,6)	347 (4,2)	0,74		< 0,0001

0,1      В пользу рива- 2,5 мг ×2 + АСК      1      В пользу монотерапии АСК

\*Нескорректированная частота развития для среднего периода наблюдения длительностью 23 месяца



# Исследование COMPASS (n=27 395) Больные с хронической ИБС

Определение ИБС	Количество пациентов (% популяции ИБС) <sup>1</sup>
Все пациенты с ИБС	24,824
Предшествующий ИМ	17,028 (69%)
<1 года	1238 (5%)
1–<2 лет	2341 (9%)
2–<5 лет	4893 (20%)
≥5 лет	8520 (34%)
Многососудистое коронарное поражение*	15,469 (62%)
Предшествующее ЧКВ	14,862 (60%)
Предшествующее КШ	7845 (32%)
Пациенты, рандомизированные сразу после КШ	1448 (6%)

**Половина предшествующих ИМ случилась ≥5 лет до включения пациентов в исследование COMPASS<sup>1</sup>**

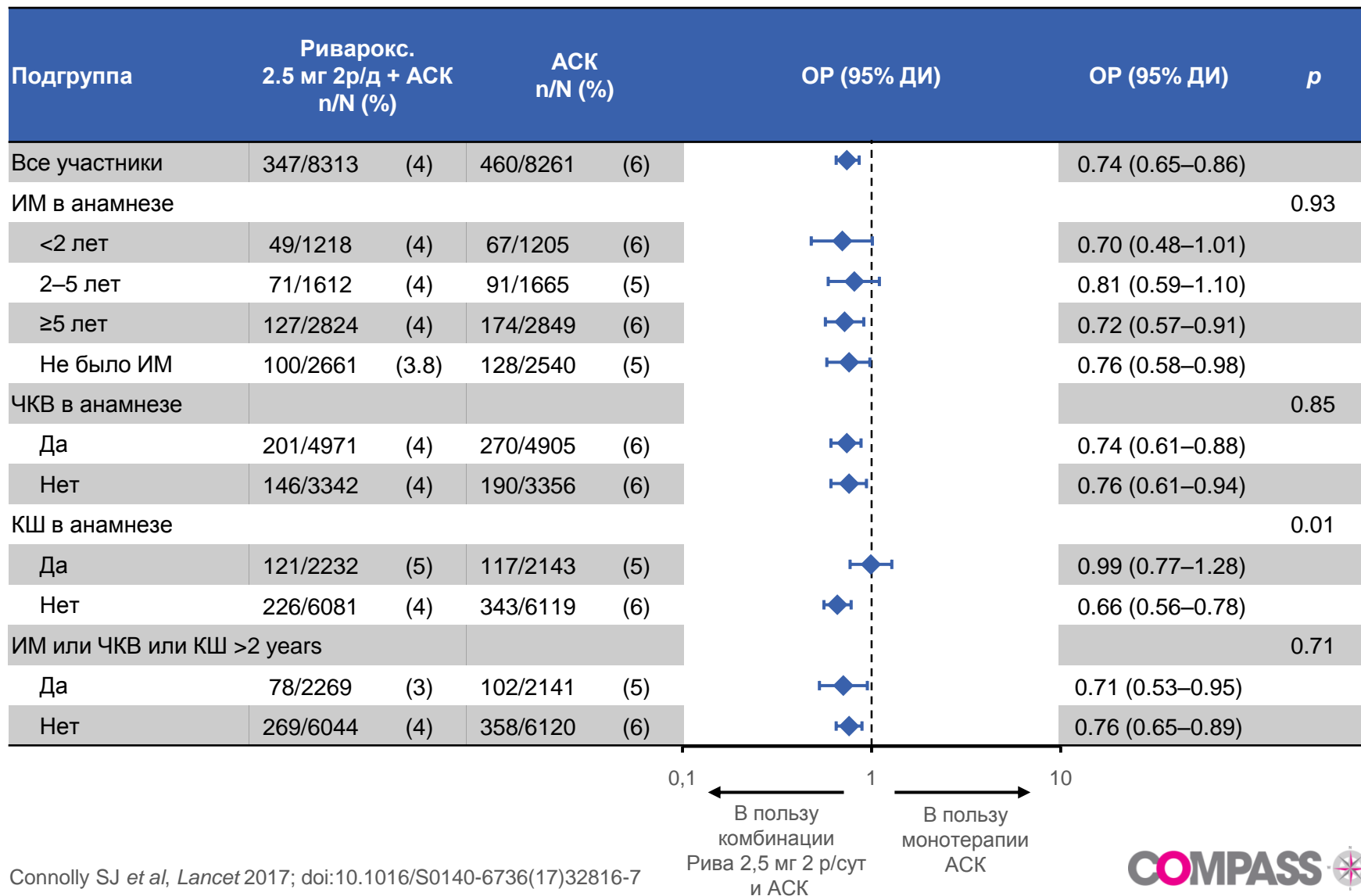
\*Стеноз ≥50% в 2-х и более коронарных артериях, подтвержденный с помощью инвазивной коронарографии, неинвазивных методов визуализации или стресс-теста; или в 1 коронарной артерии и васкуляризация как минимум в 1 другом артериальном бассейне <sup>2</sup>

1. Connolly SJ *et al*, *Lancet* 2017; doi:10.1016/S0140-6736(17)32816-7;

2. Bosch J *et al*, *Can J Cardiol* 2017;33:1027–1035

# Исследование COMPASS (n=27 395)

## Сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта



# Исследование COMPASS (n=27 395)

## Сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта

Основной показатель эффективности: MACE*	АСК n (%)	Рива 2,5 мг ×2 плюс АСК n (%)	Отноше ние рисков	Отношение рисков (95 % ДИ)	p
Кумулятивная частота развития у пациентов с ИБС или ЗПА	496 (5,4)	379 (4,1)	0,76		< 0,001
Инсульт	142 (1,6)	83 (0,9)	0,58		< 0,001
СС смерть	203 (2,2)	160 (1,7)	0,78		0,02
ИМ	205 (2,2)	178 (1,9)	0,86		0,14
MACE у пациентов с ИБС	460 (5,6)	347 (4,2)	0,74		< 0,0001
MACE у пациентов с ЗПА	174 (6,9)	126 (5,1)	0,72		< 0,005

\*Нескорректированная частота развития для среднего периода наблюдения длительностью 23 месяца

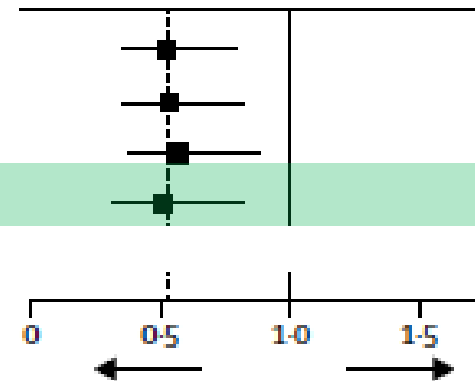
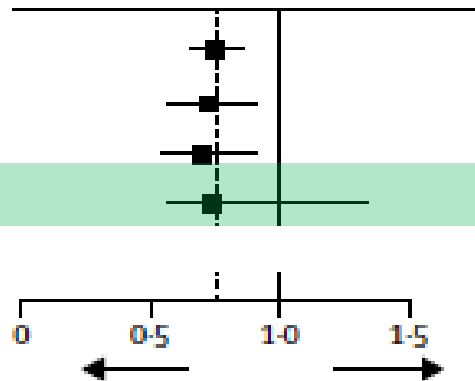
# Исследование COMPASS (n=27 395)

## Периферический атеросклероз

### Крупные СС события

### Крупная ишемия ног, ампутация

Исследование в целом  
ЗПА  
ЗПА с симптомами  
ЗПА нижних конечностей



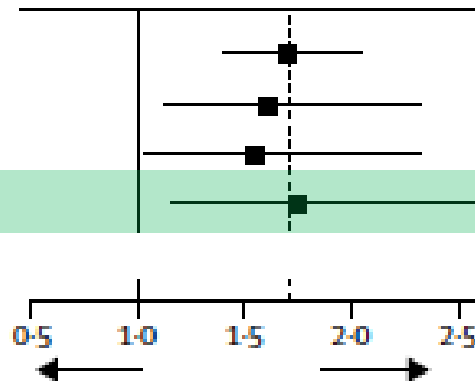
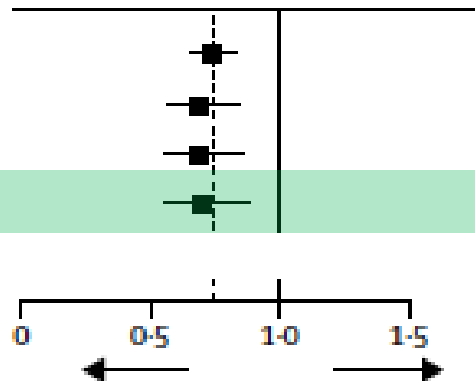
Низкая доза рива- плюс АСК      Монотерапия АСК

Низкая доза рива- плюс АСК      Монотерапия АСК

### Сумма крупных СС событий и ног

### Крупные кровотечения

Исследование в целом  
ЗПА  
ЗПА с симптомами  
ЗПА нижних конечностей



Низкая доза рива- плюс АСК      Монотерапия АСК

Низкая доза рива- плюс АСК      Монотерапия АСК

# Исследование COMPASS (n=27 395)

## Периферический атеросклероз

### Крупные СС события

### Крупная ишемия ног, ампутация

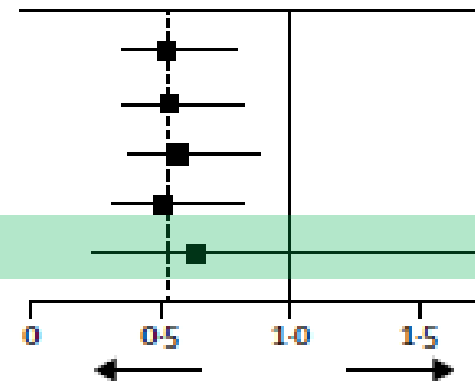
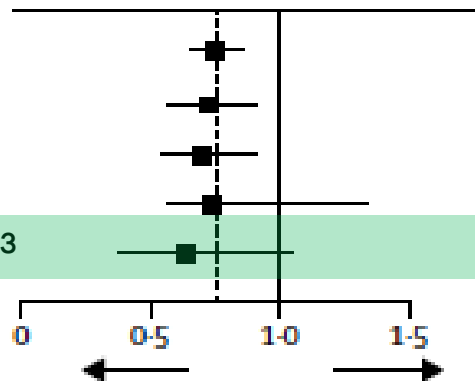
Исследование в целом

ЗПА

ЗПА с симптомами

ЗПА нижних конечностей

Каротидный атеросклероз



Низкая доза рива- плюс АСК

Монотерапия АСК

Низкая доза рива- плюс АСК

Монотерапия АСК

### Сумма крупных СС событий и ног

### Крупные кровотечения

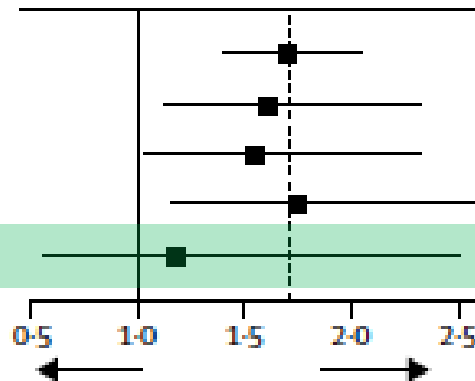
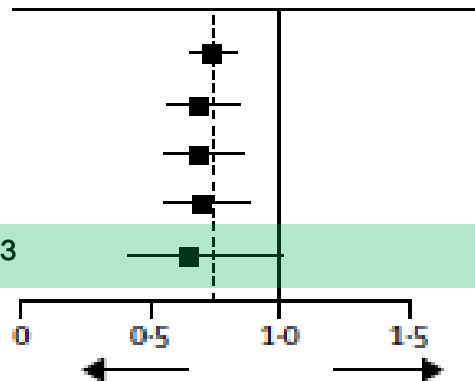
Исследование в целом

ЗПА

ЗПА с симптомами

ЗПА нижних конечностей

Каротидный атеросклероз



Низкая доза рива- плюс АСК

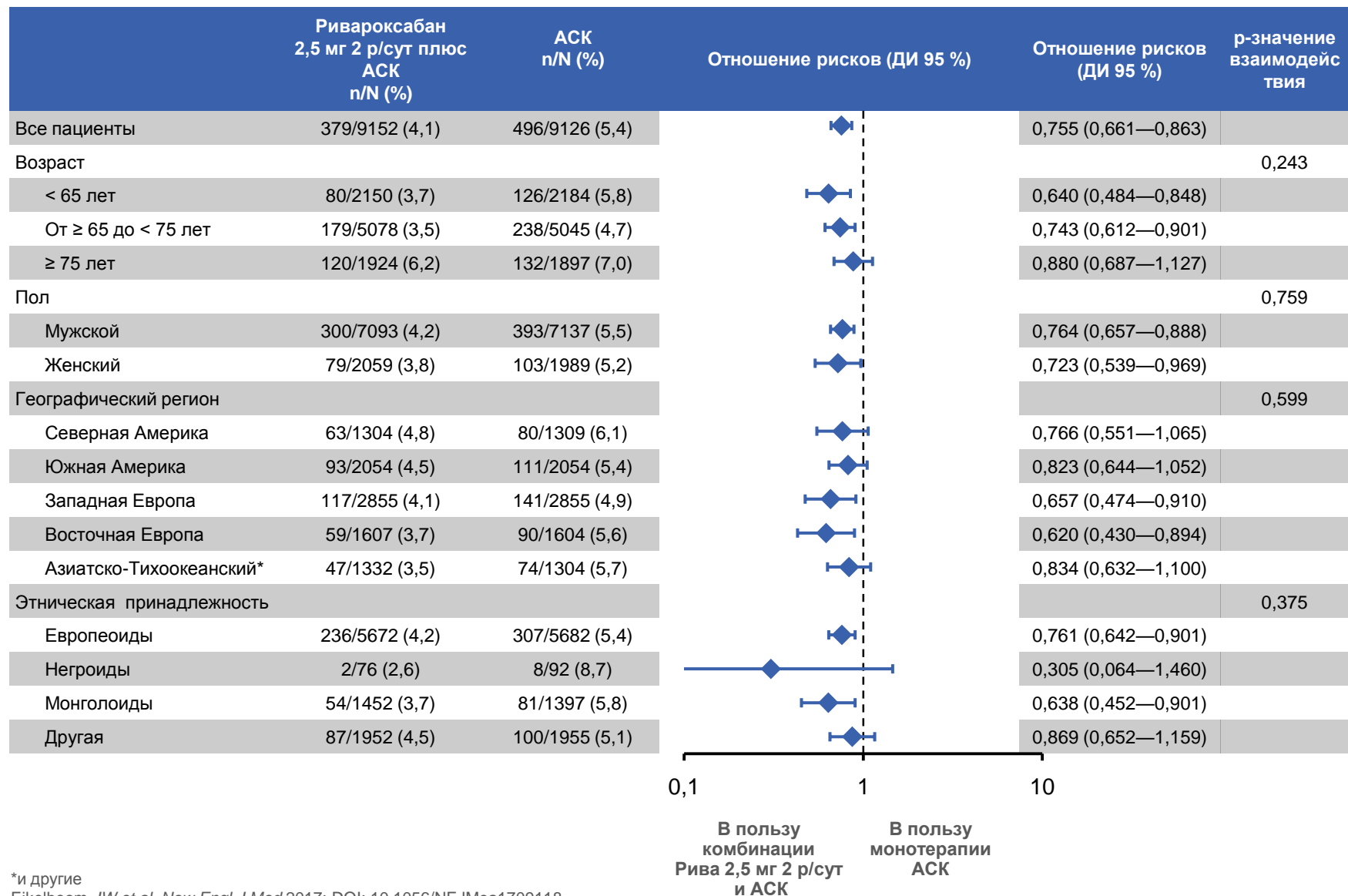
Монотерапия АСК

Низкая доза рива- плюс АСК

Монотерапия АСК

# Исследование COMPASS (n=27 395)

## Сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта

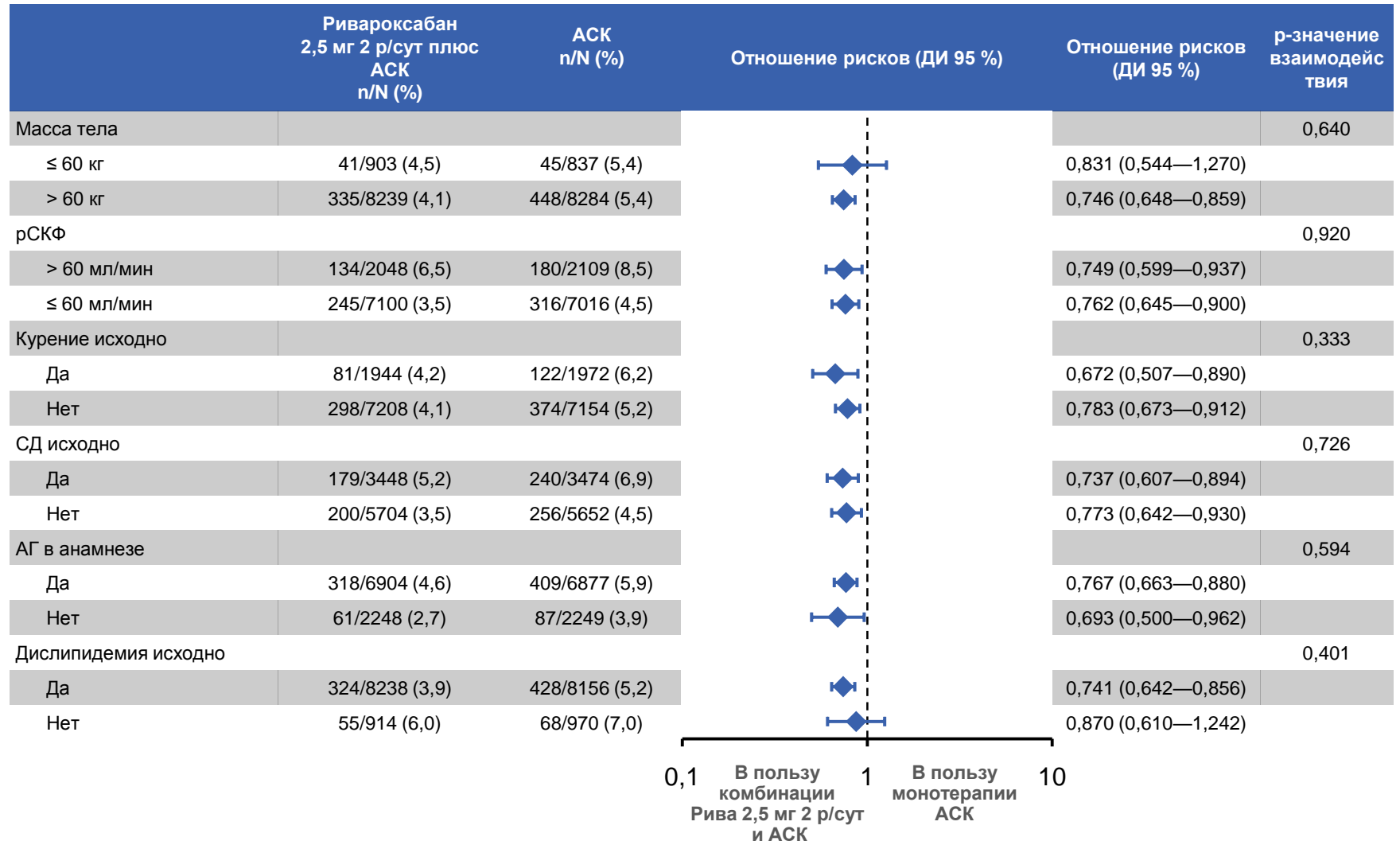


\*и другие

Eikelboom JW et al. *New Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

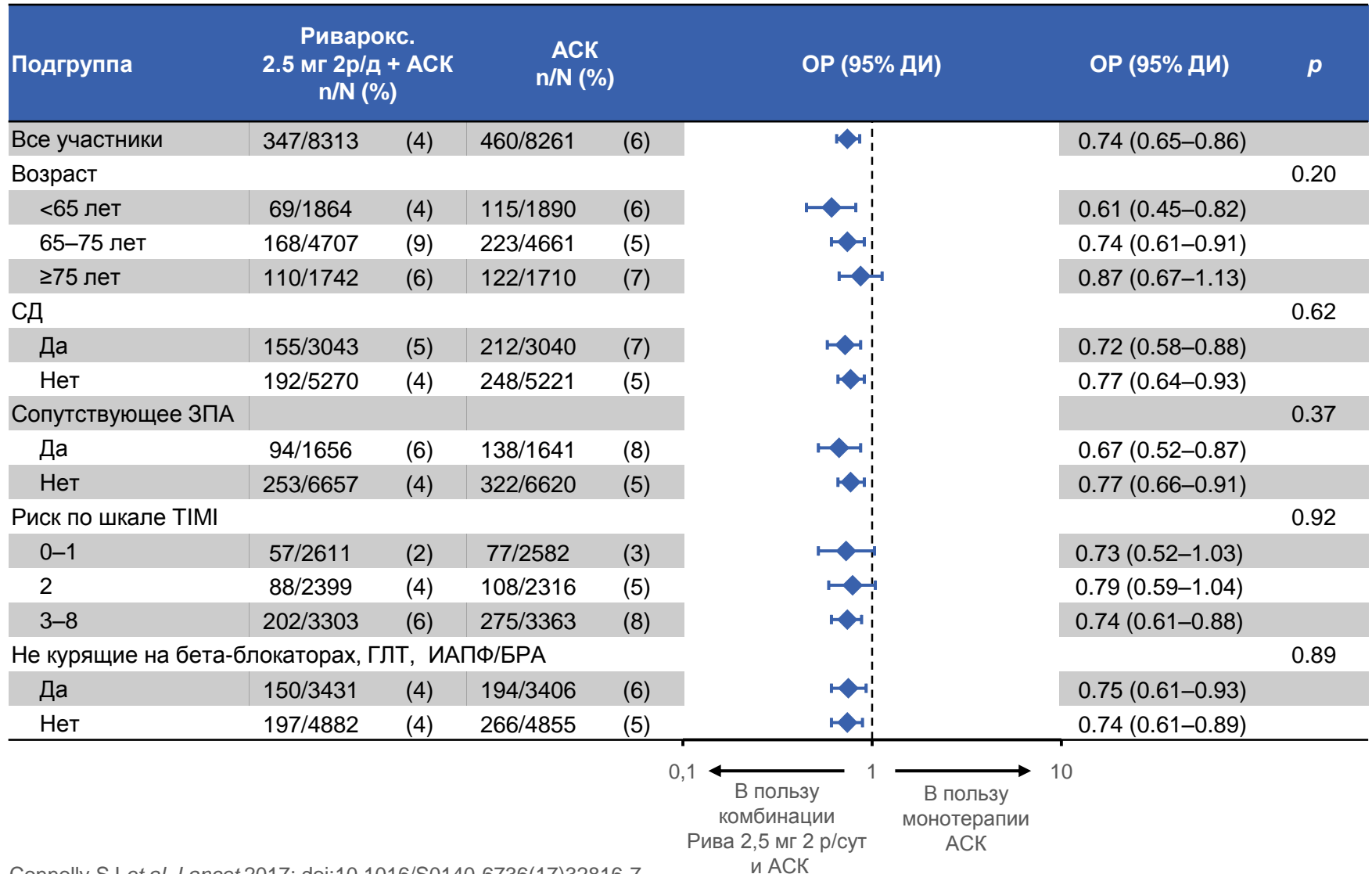
# Исследование COMPASS (n=27 395)

## Сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта



# Исследование COMPASS (n=27 395)

## Сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта





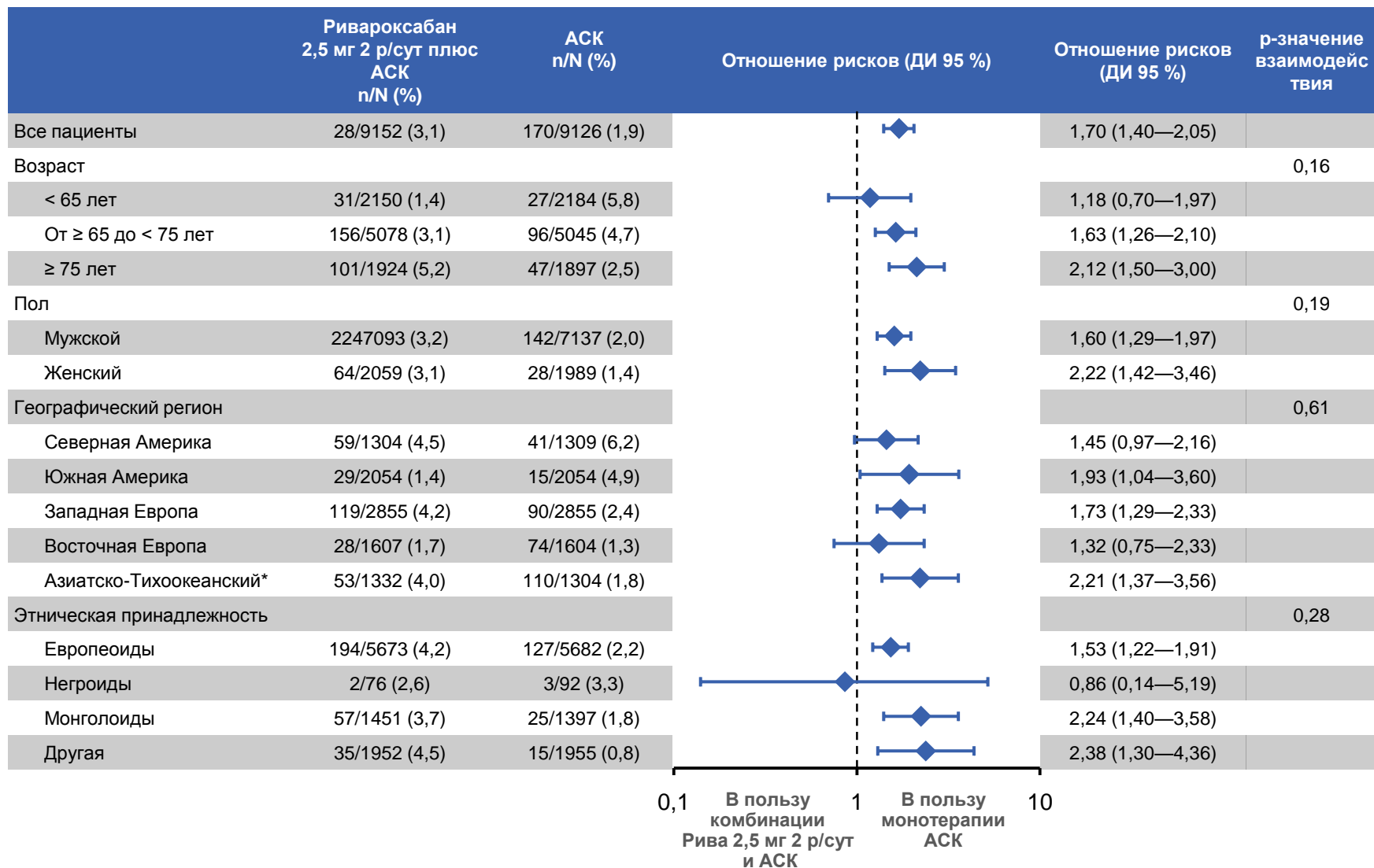
# Исследование COMPASS (n=27 395)

## Безопасность

Нескорректированная частота для среднего периода наблюдения 23 месяца	АСК n (%)	Рива 2,5 мг 2 р/сут плюс АСК n (%)	Отношение рисков (95 % ДИ)	p
Первичная конечная точка безопасности: крупные кровотечения	170 (1,9)	288 (3,1)	1,70 (1,40—2,05)	< 0,001
Смертельные кровотечения	10 (0,1)	15 (0,2)	1,49 (0,67—3,33)	0,32
Не смертельные внутричерепные	21 (0,2)	19 (0,2)	1,10 (0,59—2,04)	0,77
Не внутричерепные не смертельные клинически выраженные кровотечения в критический орган	29 (0,3)	42 (0,5)	1,43 (0,89—2,29)	0,14
Другие крупные кровотечения, приведшие к госпитализации	112 (1,2)	210 (2,3)	1,88 (1,49—2,36)	< 0,001

# Исследование COMPASS (n=27 395)

## Крупные кровотечения

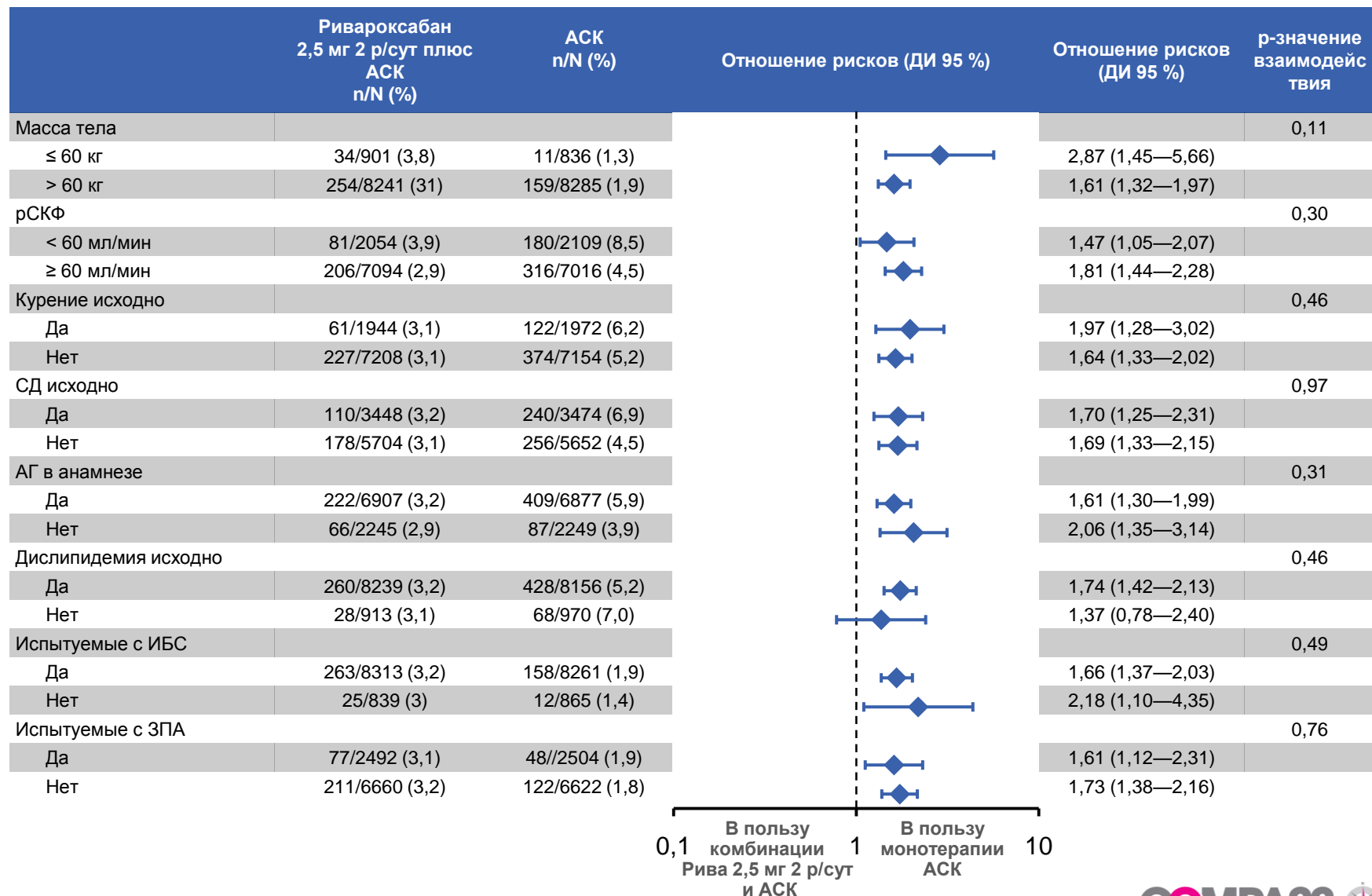


• И другие  
Eikelboom JW et al. *New Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709118

# Исследование COMPASS (n=27 395)

## Крупные кровотечения

Представленные схемы применения ривароксана не зарегистрированы в РФ



# Исследование COMPASS (n=27 395)

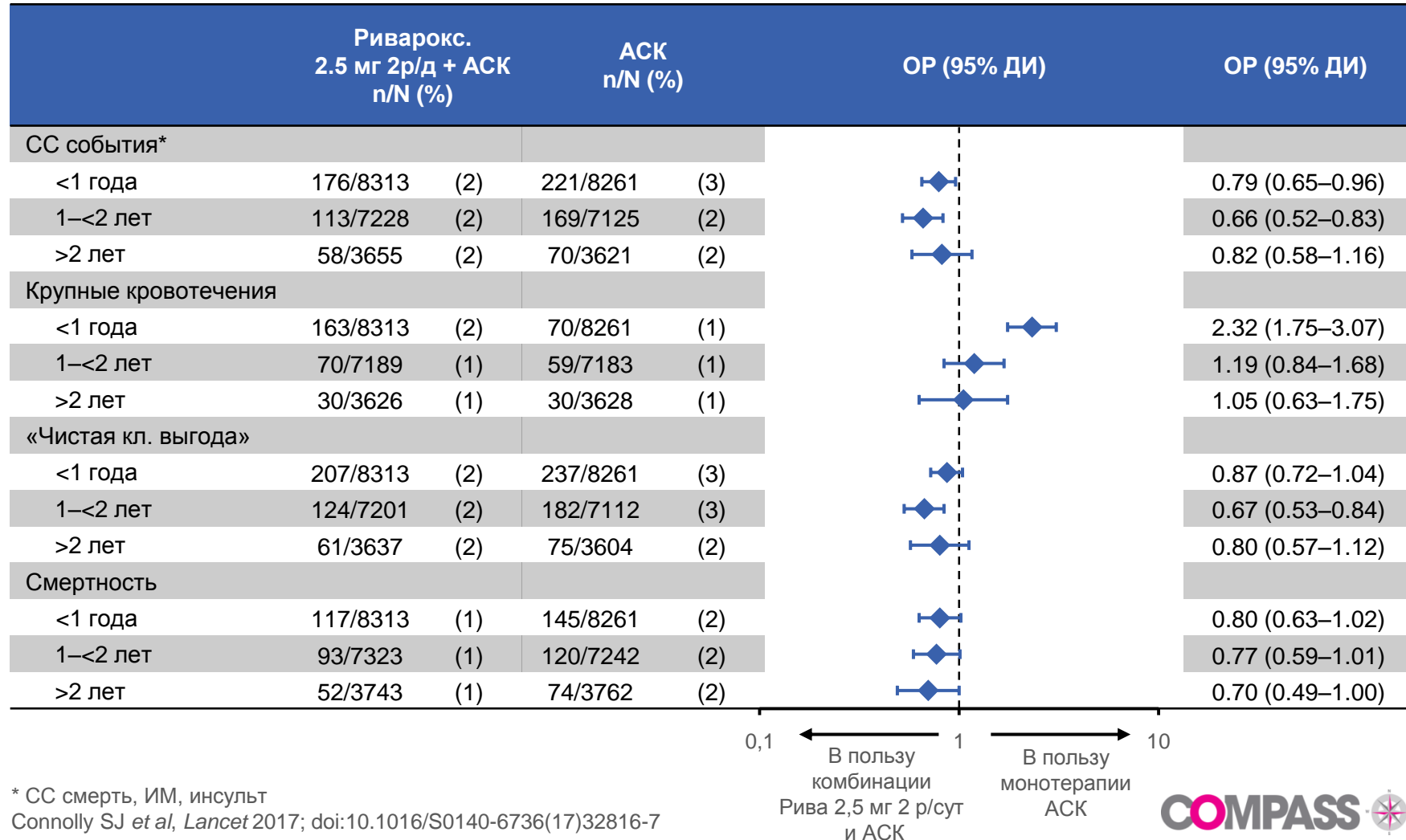
Нескорректированная частота для среднего периода наблюдения 23 месяца	АСК n (%)	Рива 2,5 мг 2 р/сут плюс АСК n (%)	Отношение рисков (95 % ДИ)	p
Первичная конечная точка безопасности: крупные кровотечения	170 (1,9)	288 (3,1)	1,70 (1,40—2,05)	< 0,001
Смертельные кровотечения	10 (0,1)	15 (0,2)	1,49 (0,67—3,33)	0,32
Не смертельные внутричерепные	21 (0,2)	19 (0,2)	1,10 (0,59—2,04)	0,77
Не внутричерепные не смертельные Клинически выраженные кровотечения в критический орган	29 (0,3)	42 (0,5)	1,43 (0,89—2,29)	0,14
Другие крупные кровотечения, приведшие к госпитализации	112 (1,2)	210 (2,3)	1,88 (1,49—2,36)	< 0,001
«Чистая клиническая выгода» (СС смерть, инсульт, ИМ, смертельные кровотечения или клинически выраженные кровотечения в критический орган)	534 (5,9)	431 (4,7)	0,80 (0,70—0,91)	< 0,001
Общая смертность*	378 (4,1)	313 (3,4)	0,82 (0,71—0,96)	0,01

\* Номинально статистически значимое различие, поскольку исследование было прекращено примерно за 1 год до запланированного срока в связи с регистрацией преобладающей эффективности; пороговое р-значение для официального подтверждения статистической значимости =0,0025.

# Исследование COMPASS (n=27 395)

## Распределение эффектов во времени

### Анализ Landmark по ключевым показателям эффективности и безопасности



# Портрет пациента в исследовании COMPASS

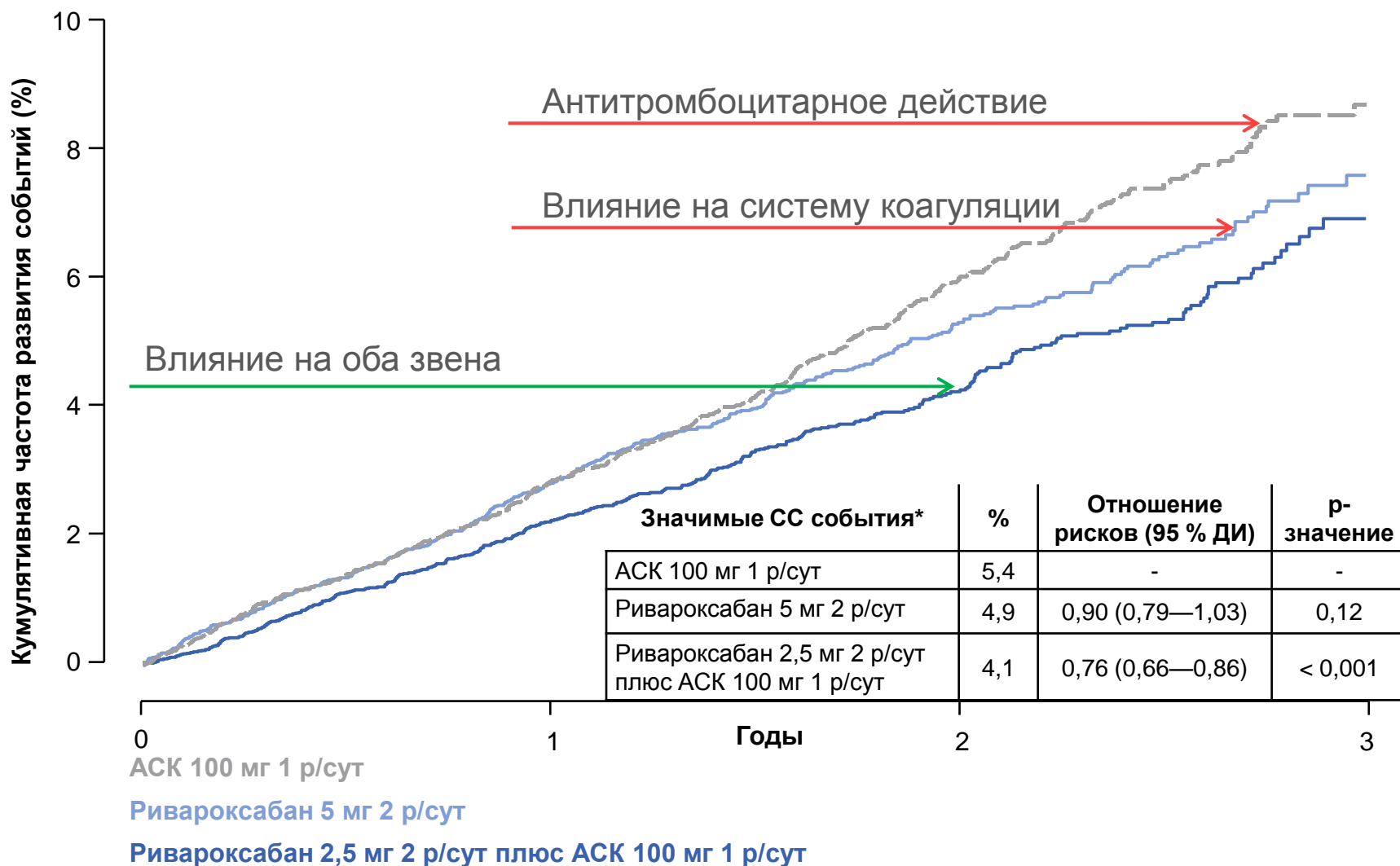
---

Больной с высоким риском осложнений атеротромбоза,  
соответствующий критериям включения  
и не имеющий критериев невключения  
в исследовании COMPASS

- Реваскуляризация сонной артерии или стеноз сонной артерии >50%
- Реваскуляризация, ампутация или симптомы атеросклероза ног
- ИБС (клиника\*, бессимптомный многососудистый коронарный атеросклероз)  
в сочетании с пожилым возрастом ( $\geq 65$  лет) и/или  
дополнительными сердечно-сосудистыми факторами риска  
или многососудистым атеросклерозом

\* для перенесенного ИМ – большинство больных перенесли ИМ более 2 лет назад

# Результаты исследования COMPASS подтверждают обоснованность одновременного воздействия на тромбоцитарное и на коагуляционное звенья гемостаза у больных со стабильным атеросклерозом



\*Частота развития при среднем периоде наблюдения длительностью 23 месяца