

РИВАРОКСАБАН В ДОЛГОСРОЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

При остром коронарном синдроме (ОКС) сочетание двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) и парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного либо низкомолекулярных гепаринов, либо фондапаринукса) в острую (госпитальную) фазу заболевания соотносится с наиболее значимым снижением сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Попытки пролонгации потенциала антикоагулянтов с применением энтеральных средств на амбулаторном этапе последующей длительной профилактики ССО среди больных, перенесших ОКС, предпринимались неоднократно, как с антагонистами витамина К, так и с новыми оральными антикоагулянтами. J. Oldgren с соавт., основываясь на результатах метаанализа семи подобных исследований, заключают, что добавление энтерального антикоагулянта «поверх» ацетилсалициловой кислоты или ДАТТ после перенесенного эпизода ОКС сопровождается значимым снижением риска основных ССО, в то же время – практически двукратным повышением частоты кровотечений [1].

Ключевые слова: сердечно-сосудистые осложнения, острый коронарный синдром, профилактика, кровотечение, ривароксабан.

S.V. SHALAEV, MD, Prof.

Tyumen State Medical University, Regional Clinical Hospital №1, Tyumen

RIVAROXABAN IN LONG-TERM PREVENTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

In patients with acute coronary syndrome (ACS), the combination of dual antiplatelet therapy (DAT) and parenteral anticoagulants (unfractionated or low molecular weight heparin or fondaparinux) in the acute (inpatient) phase of the disease correlates with the most significant reduction in cardiovascular complications (CVC). Numerous attempts have been made to prolong the anticoagulant potential with enteral medications during long-term prevention of CVC in the outpatient setting in patients with recurrent ACS, both with vitamin K antagonists and new oral anticoagulants. J. Oldgren et al., based on the results of a meta-analysis of seven such studies, concluded that addition of an enteral anticoagulant “on top” of acetylsalicylic acid or DAT after an ACS episode is accompanied by a significant reduction in the risk of major CVC, while the hemorrhage frequency increases almost two-fold. [1]

Keywords: cardiovascular complications, acute coronary syndrome, prevention, bleeding, rivaroxaban.

В последние годы были проведены исследования новых оральных антикоагулянтов (НОАК) – апиксабана [2], дабигатрана [3] и ривароксабана [4]. Исследование II фазы испытаний RE-DEEM с дабигатраном 50–150 мг/сут показало неприемлемое дозозависимое увеличение риска геморрагических осложнений при добавлении препарата поверх двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) [3]. По тем же причинам было досрочно оставлено исследование III фазы APPRAISE-2 с апиксабаном [2].

Ривароксабан – единственный представитель НОАК, показавший приемлемый для клинической практики результат в рамках исследования III фазы ATLAS ACS 2-TIMI 51 [4]. Его данные явились решающим основанием для включения препарата в рамках обсуждаемых показаний в рекомендации как европейского [5], так и национального уровней [6]. Более детальный разбор итогов ATLAS ACS 2-TIMI 51, позиции ривароксабана в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) определили основные задачи данной публикации.

Особенности организации и протокола ATLAS ACS 2-TIMI 51. Исследование III фазы ATLAS ACS 2-TIMI 51 было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым; набор пациентов проводился в период 2008–2011 гг. Всего было включено 15 526 больных ОКС как с изначальным подъемом ST, так и без подъема сегмента ST ЭКГ. Ко времени рандомизации, которую проводили, как правило, на 3–6 (медиана – 4,7 дня) дни госпитализации, структура больных ОКС была представлена больными инфарктом миокарда (ИМ) с изначальным подъемом сегмента ST (50,3% всех случаев), ИМ без подъема ST (25,6%), нестабильной стенокардией (24%). К этому времени больным уже были проведены необходимые процедуры реваскуляризации, завершена терапия парентеральными антикоагулянтами.

Критерии исключения больных ОКС из данного исследования представляются критически важными: клинически значимое желудочно-кишечное кровотечение в предшествовавшие 12 месяцев; перенесенный геморрагический инсульт или любые другие интракраниальные кровотечения; перенесенный ишемический инсульт или

транзиторная ишемическая атака; уровень тромбоцитов менее 90 000 в 1 мм³ крови; гемоглобин ниже 100 г/л; снижение клиренса креатинина менее 30 мл/мин; клинически значимое заболевание печени с повышением АЛТ и билирубина; необходимость приема любых антикоагулянтов по другим показаниям; лица с фибрилляцией предсердий, нуждавшиеся в назначении (получавшие) оральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов; необходимость одновременного приема лекарственных препаратов, выражено взаимодействующих с системами лекарственного метаболизма CYP3A4, P-гликопротеина.

Пациентов рандомизировали в 3 группы вмешательства: в 1 группе поверх необходимого лечения назначали ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут (суточная доза – 5 мг), во 2-й – в дозе 5 мг 2 р/сут (суточная доза – 10 мг), в 3-й – плацебо. Подавляющее число пациентов, не менее 92% в каждой из выделенных групп, получали ДАТТ; используемым ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, как правило, был клопидогрел. Использование низкодозовых режимов назначения ривароксабана было определено результатами ранее выполненного исследования II фазы клинических испытаний ATLAS ACS-TIMI 46, тестировавшего баланс геморрагических рисков и эффективности различных (5–20 мг) доз ривароксабана у больных ОКС [7].

Эффективность вмешательств оценивали по комбинированному критерию. Первичный критерий включал случаи смерти вследствие сердечно-сосудистых причин или развития нефатального ИМ, или нефатального инсульта (геморрагического, ишемического, неопределенного). Кроме того, применяли вторичный, также многокомпонентный критерий – смерть вследствие любых причин или ИМ, или инсульт. К числу вторичных критериев было также отнесено и развитие случаев определенного, вероятного или предполагаемого тромбоза в стенке.

Первичным критерием безопасности вмешательств была частота крупных кровотечений по критериям TIMI (фатальные, внутричерепные кровотечения, гематома сердца, кровотечения со снижением гемоглобина ≥ 50 г/л или повышением гематокрита $\geq 15\%$ от исходного), не связанных с выполнением большим коронарного шунтирования.

Назначение ривароксабана даже в малых дозах поверх ДАТТ сопровождалось значимым повышением риска больших кровотечений, не связанных с хирургической реваскуляризацией, – от 0,6 в группе «плацебо» до 2,1% среди больных, получавших антикоагулянт

Средний возраст вошедших в исследование составлял около 62 лет, популяция больных в возрасте 75 лет и старше была относительно немногочисленной и не превышала 9,6%. Около трети больных уже имели ранее перенесенный ИМ; более чем в половине случаев ранее проводилась хирургическая либо чрескожная реваскуляризация.

Результаты ATLAS ACS 2-TIMI 51. Эффективность и безопасность ривароксабана. Продолжительность наблюдения в среднем составила 13,1 месяца. За этот период кумулятивная частота событий, включенных в первичный критерий эффективности, среди двух групп больных, получавших ривароксабан, составила 8,9 против 10,7% в группе «плацебо» (табл. 1); относительный риск (ОР) – 0,84 (снижение на 16%) с диапазоном отклонений в рамках 95%-ного доверительного интервала (ДИ) 0,74–0,96 ($p = 0,008$). Интегральный результат был обусловлен, прежде всего, снижением случаев сердечно-сосудистой смерти (на 20%, $p = 0,04$) и ИМ (на 15%, $p = 0,047$). Частота всех случаев инсультов составила 1,6% среди больных,

Таблица 1. Сердечно-сосудистые осложнения (в %) среди больных ИБС, получавших ривароксабан и плацебо
(первичные и вторичные критерии эффективности в ATLAS ACS 2-TIMI 51)

Критерии	Все больные, получавшие ривароксабан (n = 10 229)	Ривароксабан 5 мг 2 р/сут (n = 5 115)	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут (n = 5 114)	Плацебо (n = 5 113)
Первичный критерий				
Сердечно-сосудистая смерть/ИМ/инсульт	8,9	8,8	9,1	10,7
Сердечно-сосудистая смерть	3,3	4,0	2,7	4,1
ИМ	5,5	4,9	6,1	6,6
Инсульт	1,6	1,7	1,4	1,2
Вторичные критерии				
Все случаи смерти/ИМ/инсульт	9,2	9,1	9,3	11,0
Все случаи смерти	3,7	4,4	2,9	4,5
Тромбоз стента	2,3	2,3	2,2	2,9

Примечание: пояснения к таблице смотри в тексте.

получавших ривароксабан, против 1,2% в группе «плацебо» ($p = 0,25$). По расчетам J.L. Мега и соавт. для предотвращения 1 подобного кумулятивного события (сердечно-сосудистой смерти или ИМ, или инсульта) необходимо проводить лечение ривароксабаном 56 пациентов, перенесших обострение ишемической болезни сердца (ИБС), в течение 2 лет [4].

У больных ОКС без предшествовавшего инсульта или транзиторной ишемической атаки, с высоким коронарным риском и малой вероятностью кровотечений, получающих ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел, после прекращения парентеральной антикоагулянтной терапии следует рассмотреть возможность назначения ривароксабана в низкой дозе – 2,5 мг 2 р/сут сроком около 1 года

Кумулятивная частота событий, включенных во вторичный оценочный критерий (смерть вследствие любых причин или ИМ, или инсульт), среди больных 2 групп, получавших ривароксабан, составила 9,2 против 11,0% в группе «плацебо» (табл. 1); ОР – 0,84 (снижение на 16%) с диапазоном отклонений в рамках 95%-ного ДИ 0,74–0,95 ($p = 0,006$). Лечение антикоагулянтом сопровождалось значимым снижением частоты тромбозов в стенке на 31% (ОР – 0,69; $p = 0,02$).

По оказываемым протективным эффектам ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут был столь же эффективен, как и 5 мг 2 р/сут: различия в каждой из групп по отношению к плацебо были статистически значимыми. В то же время режим дозирования энтерального антикоагулянта «2,5 мг 2 р/сут» в отличие от режима «5 мг 2 р/сут» соотносился с достоверным снижением как сердечно-сосудистой (2,7 против 4,1%; снижение риска на 34%; $p = 0,002$), так и общей смертности (2,9 против 4,5%; снижение риска на 32%; $p = 0,002$) в сравнении с плацебо.

Назначение ривароксабана даже в малых дозах поверх ДАТТ сопровождалось значимым повышением риска больших кровотечений, не связанных с хирургиче-

ской ревааскуляризацией, – от 0,6 в группе «плацебо» до 2,1% среди больных, получавших антикоагулянт. Значимо большей была частота интракраниальных кровотечений, а также кровотечений, потребовавших медицинского вмешательства (табл. 2). Существенных различий по кровотечениям, приведем к фатальному исходу, между группами «активного вмешательства» и «плацебо» не было. Как видно из данных таблицы 2, режим дозирования «2,5 мг 2 р/сут» имел тенденцию к большей безопасности с позиций геморрагических рисков при сравнении с большей дозой ривароксабана.

Частота прочих нежелательных явлений не различалась между группами больных, принимавшими ривароксабан и плацебо.

Малые дозы ривароксабана в долгосрочной профилактике ССО у больных ОКС. Таким образом, в свете завершеного исследования ривароксабан, используемый в малых дозах поверх ДАТТ, с одной стороны, соотносился с дополнительным снижением основных сердечно-сосудистых рисков, с другой – с существенным повышением геморрагических осложнений как всех случаев крупных кровотечений, так и внутримозговых. По влиянию на риск ССО доза антикоагулянта 2,5 мг 2 р/сут была сопоставима с дозой 5 мг 2 р/сут, являясь в то же время явно предпочтительной с позиций геморрагической безопасности. Преимущества дозирования ривароксабана «2,5 мг 2 р/сут» в сравнении с большей дозой также выражались достоверным снижением случаев как общей, так и сердечно-сосудистой смерти именно среди больных данной группы. При сопоставимой эффективности баланс в пользу большей безопасности был решающим основанием для регистрации дозы 2,5 мг в рамках обсуждаемого показания.

Следует акцентировать внимание на то, что итоговый результат выполненного исследования относится ко всему спектру больных ОКС, т. е. к пациентам с ИМ как с изначальным подъемом, так и без подъемов сегмента ST, нестабильной стенокардией. По мнению авторов основной публикации результатов ATLAS ACS 2-TIMI 51, «дополнительная низкодозовая антикоагуляция с применением ривароксабана может представлять новую стратегию

Таблица 2. Частота кровотечений (в %) среди больных ИБС, получавших ривароксабан и плацебо

(критерии безопасности в ATLAS ACS 2-TIMI 51)

Характеристика кровотечения	Все больные, получавшие ривароксабан (n = 10 229)	Ривароксабан 5 мг 2 р/сут (n = 5 115)	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут (n = 5 114)	Плацебо (n = 5 113)
Крупные (по критериям TIMI) кровотечения, не связанные с коронарным шунтированием	2,1	2,4	1,8	0,6
Фатальные кровотечения	0,3	0,4	0,1	0,2
Внутричерепные кровотечения	0,6	0,7	0,4	0,2
Кровотечения, потребовавшие медицинского вмешательства	14,5	16,2	12,9	7,5

Примечание: пояснения к таблице смотри в тексте.

Рисунок 1. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений у больных, получающих антикоагулянты [8]

- Артериальная гипертензия (особенно в случаях САД > 160 мм рт. ст.)
- Лабильное МНО или время в пределах терапевтического диапазона < 60% (у получающих АвК)
- Одновременный прием дезагрегантов, НПВС
- Чрезмерное употребление алкоголя
- Анемия
- Почечная дисфункция
- Заболевания печени
- Снижение числа/функции тромбоцитов
- Возраст старше 65–75 лет (разные источники)
- Значительные кровотечения в анамнезе
- Перенесенный инсульт
- Пациенты на гемодиализе или с трансплантированной почкой
- Цирроз печени
- Злокачественные образования
- Генетические факторы
- Биомаркеры риска кровотечений: тропонины (определенные высокочувствительными методами), дифференцирующий фактор роста 15, креатинин сыворотки/клиренс креатинина

Примечание: САД – систолическое АД, МНО – международное нормализованное отношение, АвК – антагонисты витамина К, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

лечения больных с недавно перенесенным ОКС» [4]. Однако очевидно, что подобную практику нельзя считать рутинной, приемлемой во всех случаях перенесенного ОКС. Отбор пациентов высокого риска сердечно-сосудистой смерти и ИМ и одновременно с низкой вероятностью развития кровотечений – ключевая позиция в выделении «кандидатов» для длительной низкодозовой терапии ривароксабаном. В исследование не включали лиц с клинически значимыми кровотечениями в анамнезе, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, уровнем тромбоцитов менее 90 000 в 1 мм³ крови; гемоглобином ниже 100 г/л, дисфункцией почек с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин; клинически значимой патологией печени.

Практическому врачу крайне важно разграничивать ситуации с показаниями к длительной антикоагулянтной терапии среди больных, перенесших ОКС.

1. Больные с фибрилляцией предсердий, перенесшие ОКС, принимающие или нуждающиеся в назначении оральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. Выбор антикоагулянта и его дозы осуществляется среди антагонистов витамина К (варфарин) либо НОАК с учетом данного показания в соответствии с рекомендованными для каждого из препаратов режимами дозирования.
2. Лица с ОКС, нуждающиеся в длительной профилактической терапии антикоагулянтами с целью профилактики венозного тромбоэмболизма (например, тромбо-

эмболии в легочную артерию). Выбор антикоагулянта и его дозы осуществляется среди антагонистов витамина К либо НОАК с учетом данного показания.

3. Пациенты, перенесшие ОКС, с синусовым ритмом, с высоким риском ишемических событий и малой вероятностью кровотечений, не имеющие вышеуказанных показаний для длительной антикоагулянтной терапии. Ривароксабан в дозе 2.5 мг 2 р/сут – единственный оральный антикоагулянт с регистрацией в рамках данного показания. Эксперты Европейского общества кардиологов формулируют эти показания следующим образом: «У больных ОКС без предшествовавшего инсульта или транзиторной ишемической атаки, с высоким коронарным риском и малой вероятностью кровотечений, получающих ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел, после прекращения парентеральной антикоагулянтной терапии следует рассмотреть возможность назначения ривароксабана в низкой дозе – 2,5 мг 2 р/сут сроком около 1 года» [5].

При условии адекватного отбора «кандидатов» для низкодозовой антикоагулянтной терапии ривароксабаном очевидно, что контроль ее безопасности – важная задача медицинского сопровождения подобного пациента на этапе последующего амбулаторного наблюдения, с тщательным контролем возможных изменений, коррекцией потенциально управляемых факторов геморрагического риска (*рис.*) [8].



ЛИТЕРАТУРА

1. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2013, 34: 1670-1680.
2. Hess CN, James S, Lopes RD et al. Apixaban plus mono versus dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. Insights from the APPRAISE-2 trial. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2015, 66: 777-787.
3. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. for the RE-DEEM investigators. Dabigatren vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur. Heart J.*, 2011, 32: 2781-2789.
4. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al for the ATLAS ACS 2-TIMI 51 investigators. Rivaroxaban in patients with recent acute coronary syndrome. *New Eng. J. Med.*, 2012, 366: 9-19.
5. Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persist ST-segment elevation of the European society of cardiology. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persist ST-segment elevation. *Eur. Heart J.*, 2016, 37: 267-315.
6. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиологический вестник*, 2014, 4: 2-59.
7. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*, 2009, 374: 29-38.
8. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.*, 2016, 37: 2893-2962.