



ЛЕКЦИЯ

Низкодозовая антикоагуляция ривароксабаном как новая стратегия профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших обострение ИБС

С.В. Шалаев

Тюменский государственный медицинский университет, Областная клиническая больница № 1, г. Тюмень

В статье обсуждается применение ривароксабана в низкой дозе в комбинации с антитромбоцитарными препаратами у больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). Основанием для регистрации ривароксабана по этому показанию послужили результаты клинического исследования III фазы ATLAS ACS 2-TIMI 51, в котором сравнивали эффективность и безопасность препарата в дозах 2,5 и 5 мг два раза в день и плацебо у 15 526 больных с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST. Присоединение ривароксабана в малых дозах к двойной антитромбоцитарной терапии привело к дополнительному снижению частоты основных сердечно-сосудистых событий, но сопровождалось существенным повышением частоты геморрагических осложнений. В связи с этим при оценке целесообразности длительной низкодозовой терапии ривароксабаном важное значение имеет отбор пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда и, одновременно, с низкой вероятностью развития кровотечений.

Ключевые слова. *Острый коронарный синдром, антикоагуляция, ривароксабан.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (3), 3-6.

При остром коронарном синдроме (ОКС) сочетание двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) и парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного или низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукса) в госпитальную фазу лечения сопровождается наиболее значимым снижением риска сердечно-сосудистых осложнений. Неоднократно предпринимались попытки более длительного применения

антикоагулянтов, в том числе как антагонистов витамина К, так и новых оральных антикоагулянтов (НОАК), с целью последующей профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших ОКС. J. Oldgren и соавт., основываясь на результатах метаанализа 7 исследований, заключили, что добавление антикоагулянта к аспирину или ДАТТ после эпизода ОКС приводит к существенному снижению риска основных сердечно-сосудистых осложнений, но в то же время – к практически двукратному повышению частоты кровотечений [1]. В последние годы в подобных исследованиях изучали три НОАК – апиксабан [2], дабигатран [3] и ривароксабан [4].

В исследовании III фазы APPRAISE-2 у 7392 больных с ОКС сравнивали эффективность и безопасность апиксабана 5 мг два раза в день в комбинации с антитромбоцитарными средствами и плацебо, которое назначали на фоне ДАТТ или монотерапии дезагрегантом, как правило, аспирином [2]. Средний период наблюдения составил 242 дня. Исследование было остановлено досрочно вследствие неприемлемого повышения частоты кровотечений в группе апиксабана по сравнению с таковой у пациентов, получавших терапию одним антитромбоцитарным средством (относительный риск больших кровотечений по критериям TIMI составил 6,62) и ДАТТ (относительный риск – 2,44). При этом включение апиксабана в проводимую терапию не оказывало существенного влияния на риск развития основных сердечно-сосудистых событий.

В исследовании II фазы RE-DEEM при лечении дабигатраном 50-150 мг/сут также было отмечено дозозависимое увеличение риска геморрагических осложнений при добавлении антикоагулянта к ДАТТ [3].

Ривароксабан – единственный представитель НОАК,

Адрес: 625023, г.Тюмень, ул. Котовского, 55, Областная клиническая больница №1

результаты применения которого в исследовании III фазы ATLAS ACS 2-TIMI 51 подтвердили его эффективность и относительную безопасность [4] и послужили основанием для включения препарата как в европейские [5], так и национальные [6] рекомендации по лечению ОКС. В данной публикации детально разбираются основные итоги исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 и роль ривароксабана в профилактике сердечно-сосудистых осложнений после ОКС.

Особенности организации и протокола ATLAS ACS 2-TIMI 51

ATLAS ACS 2-TIMI 51 было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием III фазы. Набор пациентов проводился в 2008-2011 гг. Всего было включено 15 526 больных с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST. Ко времени рандомизации, которую проводили, как правило, на 3-6-й день (медиана – 4,7) госпитализации, у 50,3% больных был диагностирован инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, у 25,6% – ИМ без подъема сегмента ST, у 24,0% – нестабильная стенокардия. К этому времени больным уже были проведены необходимые процедуры реваскуляризации и завершена терапия парентеральными антикоагулянтами.

Важное значение имеют критерии исключения больных ОКС из данного исследования: клинически значимое желудочно-кишечное кровотечение в предшествовавшие 12 месяцев; перенесенный геморрагический инсульт или любые другие интракраниальные кровотечения; перенесенный ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака у пациентов, получавших ДАТТ; количество тромбоцитов менее 90000 в мм³ крови; концентрация гемоглобина ниже 100 г/л; снижение клиренса креатинина менее 30 мл/мин; клинически значимое заболевание печени с повышением активности АЛТ и уровня билирубина; необходимость приема любых антикоагулянтов по другим показаниям; пациенты с фибрилляцией предсердий, нуждавшиеся в назначении оральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений или получавшие эти препараты; необходимость одновременного приема лекарственных препаратов, взаимодействующих с цитохромом CYP3A4 и P-гликопротеином.

Пациентов рандомизировали на 3 группы и назначали ривароксабан (Ксарелто, Bayer) в дозе 2,5 мг или 5 мг два раза в день или плацебо в дополнение к необходимой стандартной терапии. Подавляющее большинство пациентов (не менее 92% в каждой группе) получали ДАТТ. Ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, как правило, был клопидогрел. Использование низкодозовых режимов назначения ривароксабана было определено результатами предыдущего исследования II фазы ATLAS ACS-TIMI 46, в котором изучали баланс между риском геморрагических осложнений и эффективностью различных доз ривароксабана (5-20 мг) у больных с ОКС [7].

Первичный критерий эффективности включал в себя

смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт (геморрагический, ишемический, неопределенный), вторичный – ИМ, инсульт и смерть от любых причин. К числу вторичных критериев были также отнесены случаи определенного, вероятно или предположительного тромбоза стента.

Первичным критерием безопасности была частота больших кровотечений по критериям TIMI (фатальные, внутричерепные кровотечения, гемотампонада сердца, кровотечения со снижением концентрации гемоглобина по крайней мере на 50 г/л или повышением гематокрита $\geq 15\%$ от исходного), не связанных с выполнением коронарного шунтирования.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил около 62 лет. Доля больных в возрасте 75 лет и старше была относительно небольшой и не превышала 9,6%. Около трети больных в прошлом перенесли 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 мес. За этот период кумулятивная частота событий, включенных в первичный критерий эффективности, в двух группах больных, получавших ривароксабан, составила 8,9% против 10,7% в группе плацебо (табл. 1). Таким образом, риск сердечно-сосудистых осложнений при лечении ривароксабаном снизился на 16% (относительный риск – 0,84; 95% доверительный интервал 0,74-0,96; $p=0,008$). Полученный результат был обусловлен, прежде всего, снижением сердечно-сосудистой смертности (на 20%, $p=0,04$) и частоты ИМ (на 15%, $p=0,047$). Частота всех случаев инсульта составила 1,6% у больных, получавших ривароксабан, и 1,2% в группе плацебо ($p=0,25$). По расчетам J. Mega и соавт. для предотвращения одного события (сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта) необходимо проводить лечение ривароксабаном в течение 2 лет у 56 пациентов, перенесших обострение ИБС [4].

Кумулятивная частота событий, включенных во вторичный критерий эффективности (ИМ, инсульт и смерть от любых причин), у больных двух групп, получавших ривароксабан, составила 9,2% против 11,0% в группе плацебо (табл. 1). Относительный риск составил 0,84 (снижение на 16%), а 95% доверительный интервал – 0,74-0,95 ($p=0,006$). Лечение антикоагулянтом сопровождалось достоверным снижением частоты тромбозов стента на 31% (относительный риск – 0,69; $p=0,02$).

По эффективности в профилактике сердечно-сосудистых осложнений доза ривароксабана 2,5 мг два раза в день не уступала дозе 5 мг два раза в день. В обеих группах различия по сравнению с плацебо были статистически значимыми. При этом применение препарата в дозе 2,5 мг два раза в день, в отличие от дозы 5 мг два раза в день, привело к достоверному снижению как сердечно-сосудистой, так и общей смертности (рис. 1).

ТАБЛИЦА 1. Частота сердечно-сосудистых осложнений (в %) у больных ИБС, получавших ривароксабан и плацебо в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51

Показатели	Все получавшие ривароксабан (n=10 229)	Ривароксабан 5 мг 2 раза в день (n=5 115)	Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день (n=5 114)	Плацебо (n=5 113)
<i>Первичный критерий эффективности</i>				
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
<i>Вторичные критерии эффективности</i>				
Все случаи смерти/ИМ/инсульта	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

ТАБЛИЦА 2. Частота кровотечений (в %) у больных ИБС, получавших ривароксабан и плацебо в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51

Показатели	Все получавшие ривароксабан (n=10 229)	Ривароксабан 5 мг 2 раза в день (n=5 115)	Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день (n=5 114)	Плацебо (n=5 113)
Большие (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

Назначение ривароксабана даже в малых дозах в дополнение к ДАТТ сопровождалось значимым повышением риска больших кровотечений, не связанных с хирургической реваскуляризацией, — от 0,6% в группе плацебо до 2,1% у больных, получавших антикоагулянт. Достоверно увеличилась частота интракраниальных кровотечений, а также кровотечений, потребовавших медицинского вмешательства (табл. 2), в то время как частота фатальных кровотечений существенно не отличалась между группами пациентов, получавших антикоагулянт или плацебо. Как видно из табл. 2, лечение ривароксабаном в дозе 2,5 мг два раза в день ассоциировалось с несколько более низким риском развития геморрагических осложнений.

Частота других нежелательных явлений не различалась между группами больных, принимавших ривароксабан и плацебо.

Малые дозы ривароксабана в долгосрочной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных ОКС

Таким образом, результаты завершеного исследования показали, что применение ривароксабана в малых дозах в сочетании с ДАТТ приводит, с одной стороны, к дополнительному снижению частоты основных сердечно-сосудистых событий, а, с другой стороны, к существенному повышению частоты геморрагических осложнений, в том числе больших и внутричерепных. По влиянию на риск сердечно-сосудистых осложнений доза антикоагулянта 2,5 мг два раза в день была сопоставимой с дозой 5 мг два раза в день, но в то же время имела преимущества по безопасности. Более того, в дозе 2,5 мг два раза в день ривароксабан вызывал достоверное снижение как общей, так и сердечно-сосудистой смертности. Приведенные данные послужили основа-

нием для регистрации дозы 2,5 мг два раза в день по обсуждаемому показанию.

Следует подчеркнуть, что результаты исследования касаются всех больных с ОКС, в том числе с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией. По мнению авторов основной публикации результатов ATLAS ACS 2-TIMI 51, “дополнительная низкодозовая антикоагуляция с применением ривароксабана может представлять новую стратегию лечения больных с недавно перенесенным ОКС” [4].

Однако, очевидно, что подобную практику нельзя считать рутинной и приемлемой во всех случаях перенесенного ОКС. Отбор пациентов с высоким риском 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 кровоте-

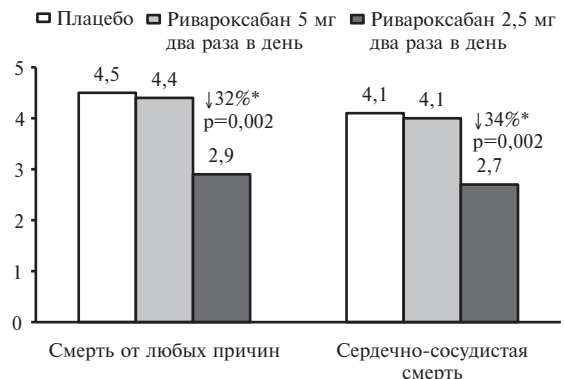


Рис. 1. Общая и сердечно-сосудистая смертность (%) у больных трех групп. *достоверность различий по сравнению с плацебо

ТАБЛИЦА 3. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений у больных, получающих антикоагулянты [8].

- Артериальная гипертония (особенно при повышении систолического АД >160 мм рт. ст.
- Лабильное МНО или время в пределах терапевтического диапазона <60% (у получающих антагонисты витамина К)
- Одновременный прием дезагрегантов, нестероидных противовоспалительных препаратов
- Злоупотребление алкоголем
- 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), креатинин сыворотки/клиренс креатинина

ниями в анамнезе, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, с количеством тромбоцитов менее 90 000 в 1 мм³ крови, концентрацией гемоглобина ниже 100 г/л, дисфункцией почек с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, клинически значимой патологией печени.

Практическому врачу крайне важно разграничивать показания к длительной антикоагулянтной терапии у больных, перенесших ОКС.

1) Больные с фибрилляцией предсердий и ОКС, принимающие или нуждающиеся в назначении оральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. Необходимо выбрать антагонист витамина К (варфарин) либо НОАК в соответствии с рекомендованными режимами дозирования.

2) Пациенты с ОКС, нуждающиеся в длительной терапии антикоагулянтами с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, например, тромбоэмболии легочной артерии. Следует выбрать антагонист витамина К либо НОАК с учетом данного показания.

3) Пациенты с ОКС, синусовым ритмом, высоким риском ишемических событий и низкой вероятностью кровотечений, не имеющие вышеуказанных показаний для длительной антикоагулянтной терапии. Ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в день — это единственный оральная антикоагулянт, зарегистрированный по данному показанию. Эксперты Европейского общества кардиологов формулируют его следующим образом: *“У больных с ОКС без предшествовавшего инсульта или транзиторной ишемической атаки, с высоким коронарным риском и низкой вероятностью кровотечений, получающих аспирин и клопидогрел, после прекращения парентеральной антикоагулянтной терапии следует рассмотреть возможность назначения ривароксабана в низкой дозе — 2,5 мг два раза в день на срок около 1 года”* [5]. При условии адекватного отбора кандидатов для

низкодозовой антикоагулянтной терапии ривароксабаном, очевидно, что важной задачей являются тщательный контроль ее безопасности и коррекция управляемых факторов риска кровотечений (табл. 3) [8].

Продолжающийся поиск более эффективного и более безопасного медикаментозного сопровождения больных ОКС после интракоронарных вмешательств — очевидный тренд современной кардиологии. С этих позиций большой интерес вызывают результаты завершающегося исследования GEMINI ACS I, в котором оценивается безопасность низкодозовой антикоагуляции ривароксабаном в комбинации с блокатором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов по сравнению со стандартным подходом, предусматривающим применение ДАТТ [9].

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;34:1670-80.
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;66:777-87.
3. Oldgren J, Budaj A, Granger C, et al. for the RE-DEEM investigators. Dabigatran vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-9.
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. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
5. Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European society of cardiology. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persisting 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 randomized, 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;37:2893-962.
9. Povsic TJ, Roe MT, Ohman EM, et al. A randomized trial to compare the safety of rivaroxaban vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: the design of GEMINI ACS-1 phase II study. *Amer Heart J* 2016;174:120-8.

Low-dose anticoagulation with rivaroxaban as a new strategy of prevention of cardiovascular outcomes in patients with recent acute coronary syndrome

S.V. Shalaev

An article reviews a low-dose rivaroxaban use in combination with antiplatelet agents in patients with recent acute coronary syndrome. Rivaroxaban was approved for this indication following the completion of phase 3 clinical trial (ATLAS ACS 2-TIMI 51) that compared the efficacy and safety of rivaroxaban 2.5 mg and 5 mg twice daily or placebo in 15 526 patients with acute coronary syndrome with or without ST elevation. Addition of low-dose rivaroxaban to dual antiplatelet therapy resulted in significant reduction in the rate of cardiovascular outcomes but was associated with increased risk of bleeding. Therefore, following acute coronary syndrome patients both with high risk of cardiovascular death or myocardial infarction and low risk of bleeding should be selected for long-term anticoagulation with rivaroxaban.

Key words. *Acute coronary syndrome, anticoagulation, rivaroxaban.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (3), 3-6.