

Шалаев С.В.

Низкодозовая антикоагуляция ривароксабаном в долгосрочной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных острым коронарным синдромом

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

Shalaev S.V.

Low-dose anticoagulation with rivaroxaban in the long-term prophylaxis of cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome

Резюме

Продолжающийся поиск оптимального лекарственного антитромботического сопровождения больных острым коронарным синдромом [ОКС] после выполнения интракоронарных вмешательств – очевидный тренд современной кардиологии. В публикации с позиций доказательной кардиологии освещаются возможности новых оральных антикоагулянтов в долгосрочной профилактике сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного ОКС. Детально рассматриваются результаты рандомизированного исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51, оценивавшего эффективность и безопасность низкодозовой антикоагуляции ривароксабаном у больных ОКС в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии. Автором делается заключение, что при условии адекватного отбора «кандидатов» низкодозовая антикоагулянтная терапия ривароксабаном может представлять новую стратегию лечения больных с недавно перенесенным ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, профилактика сердечно-сосудистых осложнений, оральные антикоагулянты, ривароксабан

Summary

The ongoing search of optimal antithrombotic drug maintenance of patients with acute coronary syndrome [ACS] after performing intracoronary interventions is an obvious trend of modern cardiology. In the publication, the opportunities of new oral anticoagulants in long-term prophylaxis of cardiovascular complications after ACS are shown from the standpoint of evidence-based cardiology. The results of randomized study ATLAS ACS 2-TIMI 51, which evaluated the effectiveness and safety of low-dose anticoagulation with rivaroxaban for patients with ACS in addition to dual antiplatelet therapy, are studied in details. The author makes the conclusion that with suitable selection of “candidates” the low-dose anticoagulation therapy with rivaroxaban can represent a new strategy in treating patients with recent ACS.

Key words: acute coronary syndrome, prophylaxis of cardiovascular complications, oral anticoagulants, rivaroxaban++=

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 этапе последующей амбулаторной профилактики ССО среди больных, перенесших ОКС, предпринимались неоднократно, как с антагонистами витамина К, так и с новыми оральными антикоагулянтами [НОАК]. J. Oldgren с соавторами, основываясь на результатах мета-анализа

семи подобных исследований, заключают, что добавление энтерального антикоагулянта «поверх» аспирина или ДАТТ после перенесенного эпизода ОКС сопровождается значимым снижением риска основных ССО, в то же время – практически двукратным повышением частоты кровотечений [1].

В последние годы подобные исследования предпринимались в отношении трех препаратов, относящихся к НОАК, – аписабана [2], дабигатрана [3] и ривароксабана [4]. Исследование II фазы испытаний RE-DEEM с дабигатраном 50-150 мг/день показало неприемлемое дозозависимое увеличение риска геморрагических осложнений при добавлении препарата к ДАТТ [3]. По тем же при-

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 x 2/день (n= 5 115)	Ривароксабан 2,5 мг x 2/день (n= 5 114)	Плацебо (n= 5 113)
Первичный критерий				
<i>Сердечно-сосудистая смерть/ИМ/инсульт</i>	8,9	8,8	9,1	10,7
<i>Сердечно-сосудистая смерть</i>	3,3	4,0	2,7	4,1
<i>ИМ</i>	5,5	4,9	6,1	6,6
<i>Инсульт</i>	1,6	1,7	1,4	1,2
Вторичные критерии				
<i>Все случаи смерти/ИМ/инсульт</i>	9,2	9,1	9,3	11,0
<i>Все случаи смерти</i>	3,7	4,4	2,9	4,5
<i>Тромбоз стенки</i>	2,3	2,3	2,2	2,9

Примечание: пояснения к таблице смотри в тексте.

чинам 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 являлись решающим основанием для включения препарата в рамках обсуждаемых показаний в рекомендации как европейского [5], так и национального уровней [6]. Более детальный разбор основных итогов ATLAS ACS 2-TIMI 51, позиции ривароксабана в профилактике ССО после перенесенного ОКС – все это определило цель 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 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 среди пациентов, получавших ДАТТ; уровень тромбоцитов менее 90 000 в 1 мм³ крови; значения гемоглобина 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 тромбозмембральных осложнений; необходимость одновременного приема лекарственных препаратов, выражено взаимодействующих с системами лекарственного метаболизма CYP3A4, P-гликопротеина.

Пациентов рандомизировали в 3 группы вмешательства: в первой группе («верх») необходимого лечения назначали ривароксабан [«Xarelto», Bayer] в дозе 2,5 мг 2 раза в день [суточная доза – 5 мг], во второй – в дозе 5 мг 2 раза в день [суточная доза – 10 мг], в третьей – 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 композитным критериям. 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 предположительного тромбоза в стенке. .

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

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 месяцев. 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» [Таблица 1]; относительный риск - 0,84 [снижение на 16%] с диапазоном отклонений в рамках 95%-го доверительного интервала 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, получавших ривароксабан, против 1,2% в группе «плацебо» [p=0,25]. По расчетам J.L. Mega и соавт. для предотвращения 1 подобного кумулятивного события [сердечно-сосудистой смерти или ИМ, или инсульта] необходимо проводить лечение ривароксабаном 56 пациентов, перенесших обострение ИБС, в течение 2-х лет [4].

Кумулятивная частота событий, включенных во вторичный оценочный критерий [смерть вследствие любых причин или ИМ, или инсульт], среди больных 2-х групп, получавших ривароксабан, составила 9,2% против 11,0% в группе «плацебо» [Таблица 1]; относительный риск - 0,84 [снижение на 16%] с диапазоном отклонений в рамках 95%-го доверительного интервала 0,74-0,95 [p=0,006]. Лечение антикоагулянтом сопровождалось значимым снижением частоты тромбозов в стенке на 31% [относительный риск - 0,69; p=0,02].

По выраженности протективных эффектов ривароксабан 2,5 мг дважды в день был столь же эффективным, как и 5 мг дважды в день: различия в каждой из групп по отношению к плацебо были статистически значимыми. В то же время режим дозирования энтерального антикоагулянта «2,5 мг 2 раза в день» в отличие от режима «5 мг 2 раза в день» соотносился с достоверным снижением как сердечно-сосудистой, так и общей смертности больных [Рисунок 1].

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% среди больных, получавших антикоагулянт. Значимо большей была частота интракраниальных кровотечений, а также кровотечений, потребовавших медицинского вмешательства [Таблица 2]. Существенных различий по кровотечениям, приведшим к фатальному исходу, между группами «активного вмешательства» и «плацебо» не было. Как видно из данных Таблицы 2, режим дозирования «2,5 мг дважды в день» 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 ОК. Таким образом, в свете за-

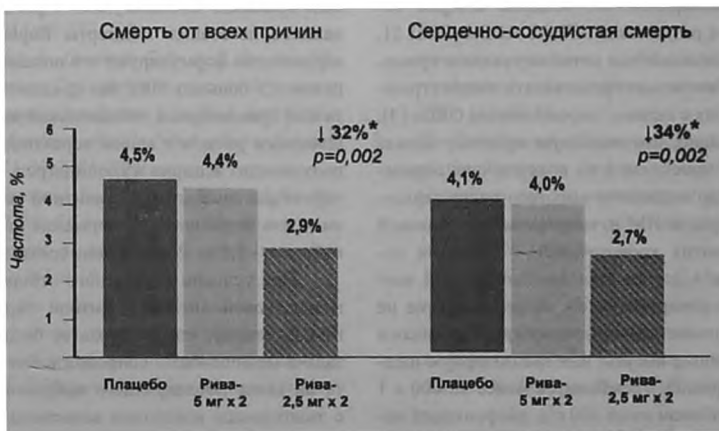


Рисунок 1. Общая и сердечно-сосудистая смертность среди больных трех групп. Данные ATLAS ACS 2-TIMI 51 [7]. Рива - ривароксабан. * - достоверность различий по отношению к группе «плацебо».

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 х 2/день (n= 5 115)	Ривароксабан 2,5 мг х 2/день (n= 5 114)	Плацебо (n= 5 113)
<i>Крупные (по критериям TIMI) кровотечения, не связанные с коронарным шунтированием</i>	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.

вершенного 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 внутричерепных. По влиянию на риск ССО доза антикоагулянта 2,5 мг дважды в день была сопоставима с дозой 5 мг дважды в день, являясь в то же время явно предпочтительной с позиций геморрагической безопасности. Преимущества дозирования ривароксабана «2,5 мг 2 раза в день» в сравнении с большей дозой также выразились 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, 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 ЭКГ, 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, 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 тромбозмобилических 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 терапии антикоагулянтами с целью профилактики венозного тромбозмобилизма [например, тромбозмобили 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 раза в день - 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 аспирин и клопидогрел, после прекращения парентеральной антикоагулянтной терапии следует рассмотреть возможность назначения ривароксабана в низкой дозе - 2,5 мг 2 раза в день 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 статуса геморрагического риска, коррекцией потенциально управляемых факторов, предрасполагающих к развитию кровотечений [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

Рисунок 2. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений у больных, получающих антикоагулянты [8]. Примечание: САД – систолическое АД, МНО – международное нормализованное отношение, АвК – антагонисты витамина К, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Продолжающийся поиск наиболее оптимального - более эффективного и более безопасного медикаментозного сопровождения больных ОКС после интракоронарных вмешательств - очевидный тренд современной кардиологии. С этих позиций крайне ожидаемы результаты завершающегося исследования GEMINI ACS 1, оценивавшего безопасность низкодозовой антикоагуляции ривароксбаном в дополнение к одному из блокаторов

P2Y12-рецепторов тромбоцитов в сравнении с «классическим» подходом, предусматривающим рутинное применение в этих случаях ДАТТ [9]. ■

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

Литература:

1. Oldgren J., Wallentin L., Alexander J.H. 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 C.N., James S., Lopes R.D. 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 C.B. 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 J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. 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 J.L., 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 rial. *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.
9. Povsic T.J., Roe M.T., Ohman E.M. 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;174:120-128.