

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РИВАРОКСАБАНА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА И ПРИСУТСТВИЕ В ДЕЙСТВУЮЩИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Аверков О. В.^{1,2}

В аналитической статье представлена информация о возможностях длительной антикоагулянтной терапии у больных с острым коронарным синдромом. Дана информация о доказательствах невозможности широкого использования при остром коронарном синдроме антагонистов витамина К и новых селективных антикоагулянтов для приема внутрь, отличных от ривароксабана. Приведены основные доказательства эффективности и безопасности ривароксабана при остром коронарном синдроме, условия для его применения, основания для выбора дозы 2,5 мг 2 раза в день. Представлены европейские и российские рекомендательные документы, допускающие использование ривароксабана у больных с острым коронарным синдромом.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 68–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-68-72>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, антикоагулянты, ингибитор Ха фактора, ривароксабан.

¹Городская клиническая больница №15 им. О. М. Филатова, Москва; ²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Аверков О. В. — д. м. н., заместитель главного врача, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
oleg.averkov@gmail.com

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром.

Рукопись получена 14.12.2015

Рецензия получена 16.12.2015

Принята к публикации 23.12.2015

APPLICATION OF RIVAROXABAN IN ACUTE CORONARY SYNDROME: EVIDENCE AND CURRENT GUIDELINES

Averkov O. V.^{1,2}

The analytical article focuses on the data concerning duration of anticoagulation treatment in acute coronary syndrome patients. The information provided on the evidence for impossibility of widespread usage of vitamin K antagonists in acute coronary syndrome — the novel selective oral anticoagulants that differ from rivaroxaban. The main evidence is showed for efficacy and safety of rivaroxaban in acute coronary syndrome, conditions of its application and fundamentals for dosage selection as 2,5 mg two times per day. European and Russian Guidelines are presented that permit usage of rivaroxaban in acute coronary syndrome.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 68–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-68-72>

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, anticoagulants, Ха factor inhibitor, rivaroxaban.

¹O. M. Filatov City Clinical Hospital №15, Moscow; ²Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Анти тромботическое лечение составляет основу лечения острых коронарных синдромов (ОКС). В первые дни болезни это лечение включает сочетание двойной анти тромбоцитарной терапии (ДАТТ) в виде ацетилсалициловой кислоты и блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов и парентерального антикоагулянта, иногда дополняемых третьим антиагрегантом, вводимым внутривенно блокатором GPIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. После острого периода считается оправданным продолжить ДАТТ не менее года, а прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) — пожизненно. Таким образом, анти тромботическое лечение в рамках вторичной профилактики ОКС в типичных случаях представлено изолированным воздействием на тромбоцитарное звено гемостаза, тогда как система свертывания крови, активно подавляемая в острый период с помощью парентерального антикоагулянта, остается неконтролируемой. Частота повторных ишемических событий при использовании ДАТТ составляет около 10% в первый год после ОКС [1, 2] и позволяет всерьез рассматривать дополнительные вмешательства для снижения частоты

подобных событий. Имеется достаточно указаний на длительно существующую избыточную активность системы свертывания у больных, переживших острый коронарный синдром [3–5]. Более того, давно известно, что длительное подавление коагуляции с помощью антагонистов витамина К (АВК), добавленных к АСК или используемых вместо нее, ведет к существенному снижению риска ишемических событий у больных, переживших острый инфаркт миокарда (ИМ) [6, 7]. Тем не менее, подобное лечение не нашло широкого применения из-за неприемлемого избытка кровотечений и сложностей с дозированием АВК. Кроме того, АВК не имеют доказанного влияния на риск тромбоза коронарных стентов, широко используемых при ОКС.

ОКС и антикоагулянты, отличные от АВК

Данные оценки эффективности и безопасности нескольких новых антикоагулянтов, прямо и избирательно блокирующих один из факторов свертывания (тромбин или фактор Ха) и нашедших широкое применение в профилактике инсульта у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, в лечении и про-

филаксии венозных тромбозов и тромбоэмболий, у больных ОКС оказались не столь однозначны для всех изученных при этом показаний средств.

Прямые ингибиторы тромбина у больных ОКС

Хронологически первый из новых антикоагулянтов, блокатор тромбина кисмелагатран, добавленный к АСК в исследовании ESTEEM, имел преимущество перед плацебо при оценке частоты ишемических событий, но одновременно с этим существенно увеличивал риск кровотечений [8], а после выхода на рынок (по другим, отличным от ОКС, показаниям) оказался неприемлемо гепатотоксичным. Другой прямой ингибитор тромбина, не имеющий гепатотоксичности и широко используемый по вышеупомянутым показаниям — дабигатран, у больных ОКС потерпел полное фиаско. В исследовании II фазы RE-DEEM, будучи добавленным в различных дозах к АСК и клопидогрелю, он не имел заметного влияния на риск ишемических событий, но дозозависимо увеличивал риск кровотечения, доводя его до неприемлемого уровня [9]. Таким образом, теоретически очень перспективная длительная блокада тромбина у больных после ОКС не достигла клинического применения. Более того, подобный подход к антикоагуляции не без оснований считается сопряженным с повышенным риском развития ИМ [10].

Прямые ингибиторы Ха фактора у больных ОКС

Антикоагуляция за счет длительного прямого связывания Ха-фактора системы свертывания крови также изучалась у больных с ОКС. Только для одного из оценивавшихся препаратов — ривароксабана — история изучения доведена до положительного завершения.

В исследовании APPRAISE (n=1715) сравнивались плацебо и аписабан в четырех дозах: 2,5 мг 2 раза в день, 10 мг 1 раз в день, 10 мг 2 раза в день (n=248) и 20 мг 1 раз в день. Длительность приема аписабана и плацебо в дополнение к АСК или ДАТТ (76%) составила 6 месяцев. Испытание аписабана в дозе 20 мг в сутки было прервано из-за неприемлемо высокой частоты кровотечений. Прием аписабана в дозах 2,5 мг 2 раза в день и 10 мг 1 раз в день сопровождался тенденцией к уменьшению риска повторных ишемических событий и существенным увеличением риска кровотечений [11]. Неожиданно для дальнейшего изучения в исследовании III фазы APPRAISE-2 была выбрана доза аписабана, безопасность которой по данному показанию не изучалась — 5 мг 2 раза в день. В итоге исследование APPRAISE-2 прекращено досрочно из-за существенного увеличения риска кровотечений без заметного влияния на риск ишемических событий [12, 13].

Еще один блокатор Ха фактора дарексабан безуспешно изучен у больных с ОКС: исследование RUBY-1 из-за избытка кровотечений прекращено (на уровне II-й фазы) [14].

К концу 2015г успешно изученным и одобренным к использованию при ОКС из антикоагулянтов, предназначенных для длительного приема внутрь, является только ривароксабан. В 2009г представлены результаты исследования II фазы ATLAS ACS-TIMI 46 (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subject with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 46 Trial). В нем проведено сравнение с плацебо безопасности различных доз ривароксабана, добавленного к АСК или к ДАТТ [15]. 3491 больной с ОКС, поступивший в пределах суток от начала симптомов, после окончания парентеральной антикоагуляции (не ранее конца 1-х суток и не позднее 7 суток от поступления) был рандомизирован к приему плацебо, 5, 10 и 20 мг ривароксабана, принимаемых однократно или разделенных на два приема. Длительность сравниваемого лечения составила 6 месяцев. Было выявлено дозозависимое увеличение частоты крупных кровотечений с наименьшей и приемлемой частотой при режиме дозирования 2,5 и 5 мг 2 раза в день. Эти две дозы были выбраны для дальнейшего изучения в исследовании III фазы — ATLAS ACS 2 TIMI-51 (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subject with Acute Coronary Syndrome 2 —Thrombolysis in Myocardial Infarction 51 Trial-51) [16, 17]. В него были включены 15526 больных с разными вариантами ОКС: ИМ с подъемом сегмента ST (50,3%), ИМ без подъема сегмента ST (25,6%), нестабильная стенокардия (24%). Как и в исследовании ATLAS ACS TIMI46, сравниваемое лечение начиналось после окончания введения парентерального антикоагулянта (через 1-7 дней после поступления). Больные с помощью рандомизации в соотношении 1:1:1 были разделены на 3 группы: получавших плацебо, ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в сутки, соответственно. В качестве антитромбоцитарной терапии больные получали АСК (7%) или ДАТТ (93%), где вторым элементом у большинства больных был клопидогрель, а в некоторых случаях — тиклопидин. Важно, что из-за ранее обозначившегося повышенного риска кровотечений у больных с указаниями на инсульт или транзиторную ишемическую атаку в прошлом, подобные больные, получающие ДАТТ, в исследование не включались. Важным отличием от исследования ATLAS ACS TIMI 46 была гораздо большая продолжительность сравниваемого лечения — в среднем 13 месяцев, а максимально — более 2-х лет (31 месяц).

Применение ривароксабана при сравнении с плацебо привело к снижению частоты событий в рамках главной комбинированной конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт (8,9% против 10,7% в группе плацебо; OR=0,84; p=0,008). При сравне-

нии частоты составляющих главной конечной точки выяснилось, что ривароксабан статистически значимо уменьшал риск смерти от сердечно-сосудистых причин (OR=0,80; p=0,04) и ИМ (OR=0,85; p=0,047). Кроме того, в данном исследовании, впервые в истории изучения длительной антикоагуляции после ОКС, отмечено заметное снижение частоты тромбоза коронарных стентов при объединении данных обеих доз ривароксабана и сравнении их с данными в группе плацебо (OR=0,69; p=0,02). По итогам исследования для дальнейшего клинического использования рекомендована доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки. Она выглядела предпочтительней дозы 5 мг 2 раза в день при сравнении частоты крупных, внутричерепных и смертельных кровотечений (рис. 1). Использование только этой дозы значимо снижало риск смерти от сердечно-сосудистых причин (OR=0,66; p=0,005) и общую смертность (OR=0,68; p=0,004) (рис. 2) — важнейшего аргумента, не полученного при оценке дозы ривароксабана 5 мг 2 раза в сутки [16].

Несмотря на отчетливое увеличение риска крупных кровотечений при использовании каждой из доз ривароксабана (при сравнении с группой плацебо — рис. 1), основным доводом в пользу приемлемой геморрагической безопасности оказалась достаточно низкая частота внутричерепных и фатальных кровотечений, в случае последних не отличавшаяся от таковой в группе плацебо (рис. 1). Более того, достаточно неожиданно риск мелких кровотечений, способных существенно повлиять на комплаентность больных, при использовании плацебо оказался сопоставим с риском таких кровотечений при применении ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день (рис. 1)

Частота основных ишемических событий и их сравнение в группе плацебо и в группе больных, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день, представлены на рисунке 2. Еще раз следует подчеркнуть, что серьезным доводом для внедрения ривароксабана в арсенал лекарств, используемых у больных ОКС, является убедительное снижение общей смертности, своеобразного резюмирующего показателя удачности соотношения эффективности и безопасности любого лекарства.

Ривароксабан в рекомендациях и стандартах по ведению больных с ОКС

Итогом исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51 стало появление ривароксабана в рекомендательных документах по ведению больных с ОКС в Европе и в РФ. Среди этих документов — рекомендации Европейского кардиологического общества по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [18] и с ОКС без подъема сегмента ST [19], а также по реваскуляризации миокарда [20].

Ривароксабан вошел в национальные рекомендации по диагностике и лечению больных с острым ИМ

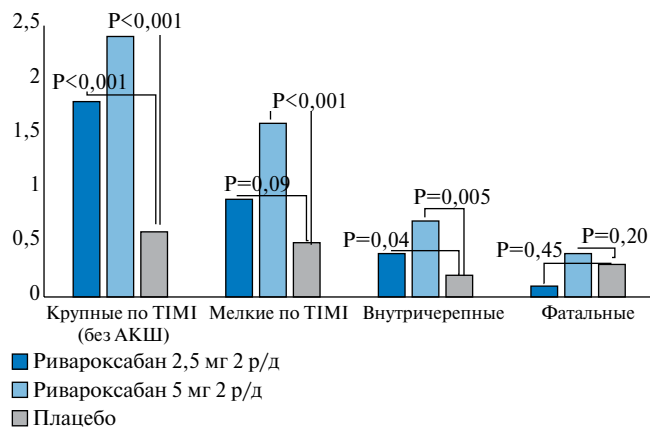


Рис. 1. Сравнение геморрагической безопасности ривароксабана и плацебо в исследовании ATLAS-ACS2-TIMI 51. По вертикали частота кровотечений в % за весь период исследования.

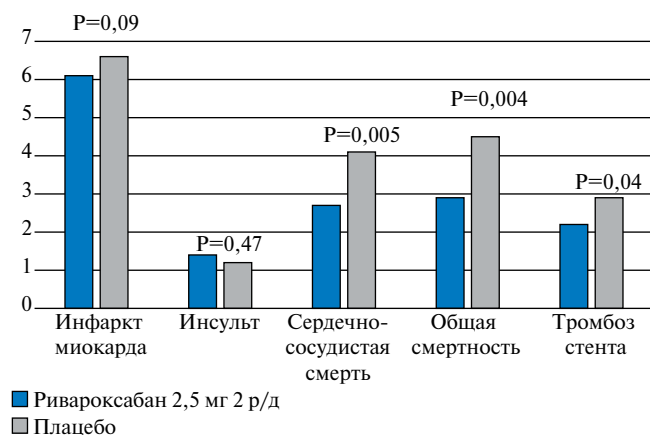


Рис. 2. Сравнение частоты ишемических событий при применении ривароксабана (в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки) и плацебо в исследовании ATLAS-ACS2-TIMI 51. По вертикали частота событий в % за весь период исследования. Значения p для анализа Intention to treat (“по намерению лечить”).

с подъемом сегмента ST электрокардиограммы [21] и в рекомендации по реабилитации и вторичной профилактике у больных, перенесших острый ИМ [22]. Ожидается присутствие ривароксабана в российских рекомендациях по ОКС без подъема сегмента ST. С лета 2015г применения ривароксабана у больных с ИМ и с ОКС требуют действующие на территории РФ стандарты (усредненный показатель частоты применения — 0,15, т.е. ривароксабан в среднем должен быть использован у 15 из 100 больных с соответствующим диагнозом). Вполне очевидно, что ривароксабан не должен рассматриваться в качестве средства для “поголовного” применения у больных ОКС. Исходя из имеющихся данных он несовместим с приоритетно используемыми тикагрелором и празугрелом, решение о назначении которых у большинства больных ОКС принимается раньше. Следовательно, ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день может быть добавлен больным с ОКС, получающим АСК и клопидогрель. Условиями эффективного использования

ривароксабана у конкретных больных с ОКС могут быть высокий риск ишемических осложнений (например, повышение биомаркеров повреждения миокарда) и низкий риск кровотечений (больные без инсульта/транзиторной ишемической атаки в прош-

лом и не имеющие критериев исключения исследования ATLAS ACS2 TIMI 51). Ответственное использование препарата предполагает наличие преимущественности в применении ривароксабана на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

Литература

- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
- Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61-8.
- Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA, et al. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood* 2003; 102: 2731-5.
- Skeppholm M, Kallner A, Malmqvist K, et al. Is fibrin formation and thrombin generation increased during and after an acute coronary syndrome? *Thromb Res* 2011; 128:483-9.
- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 2058-67.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969-74.
- Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9386): 789-97.
- Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. 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 (22): 2781-9.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397-402.
- Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE SE) trial. *Circulation* 2009; 119 (22): 2877-85.
- Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365 (8): 699-708.
- Hess CN, James S, Wojdyla DM, et al. Apixaban Plus Mono versus Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndromes: Insights from the APPRAISE-2 Trial. *Circulation* 2014; 130 (Suppl. 2): A14643.
- Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32: 2541-54.
- Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al; ATLAS ACS-TIMI 46 Study Group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndrome (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomized, double blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29-38.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366(1): 9-19.
- Cavender MA, Gibson CM, Braunwald E, et al. The effect of rivaroxaban on myocardial infarction in the ATLAS ACS 2—TIMI 51 trial. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2014; 1: 3-6.
- Steg G, James DK, Atar D, et al. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of). *European Heart Journal* (2012) 33, 2569-619.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation. *Eur Heart J* 2015; Aug 29.
- Windecker S, Kolh, P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Euro Intervention*. 2015 Jan; 10(9): 1024-94.
- Ruda MYa., Averkov OV, Golitsyn SP, et al. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the electrocardiogram. *Kardiologija* 2014; 9, 4: 3-60. Russian (Руда М. Я., Аверков О. В., Голицын С. П. и др. Диагностика и лечение больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиологический вестник*. 2014; 9, 4: 3-60).
- Aronov DM, Barbarash OL, Bubnova MG, et al. The national recommendations. Rehabilitation and secondary prevention in patients after acute myocardial infarction with ST-segment elevation. *CardioSomatica* 2014; Suppl. 1: 5-33. Russian (Аронов Д. М., Барбараш О. Л., Бубнова М. Г. и др. Национальные рекомендации. Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *КардиоСоматика*. 2014; приложение 1: 5-33).