



## Новые подходы к вторичной профилактике ОКС: в фокусе — комбинированная терапия

По материалам XIII Национального конгресса кардиологов Украины, 26-28 сентября, г. Киев



Жан-Пьер Бассан

**Острый коронарный синдром (ОКС) — клинический диагноз, включающий острый инфаркт миокарда (ИМ) с элевацией и без элевации сегмента ST и нестабильную стенокардию.**

Длительное время стандарты ведения пациентов с ОКС включали такие подходы:

- ацетилсалициловая кислота (АСК) + антагонист АДФ-рецепторов тромбоцитов (клопидогрель, прасугрель или тикагрелор) — двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ);
- ингибиторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов П2/У3а (при проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов высокого риска);
- антикоагуляция в острой фазе (фондапаринукс, энноксапарин, нефракционированный гепарин или бивалирудин);
- антиишемические препараты ( $\beta$ -блокаторы);
- реперфузия/реваскуляризация;
- долгосрочная профилактика (статины, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) в дополнение к  $\beta$ -блокатору и ДАТТ).

Антитромбоцитарная терапия позволяет снизить кардиоваскулярный риск ценой повышения риска кровотечений. Так, современная комбинация АСК + прасугрель/тикагрелор больше всего снижает риск кардиоваскулярной смерти, ИМ и инсульта, но при этом ассоциируется с наибольшим повышением риска больших кровотечений.

Следует отметить, что у пациентов, перенесших ОКС, даже на фоне долгосрочной ДАТТ сохраняется высокий риск повторных кардиоваскулярных событий. На сегодня появляется все больше данных о том, что этот риск по крайней мере частично обусловлен избыточной продукцией тромбина, которая отмечается в остром периоде и затем персистирует, несмотря на медикаментозное лечение (так называемый тромбиновый феномен). Это наблюдение послужило основанием для изучения роли пероральных антикоагулянтов во вторичной профилактике после ОКС.

В исследовании M.V. Rothberg и соавт. (2005) добавление варфарина к АСК у пациентов, перенесших ОКС, сопровождалось улучшением кардиоваскулярных исходов. Тем не менее широкое использование варфарина в рамках долгосрочной, как правило, пожизненной профилактики у таких больных ограничивают как известные недостатки препарата (необходимость постоянного лабораторного контроля, лекарственные взаимодействия и др.), так и повышенный риск кровотечений. В исследовании L. Wallentin и соавт. (2003) назначение пациентам, перенесшим ИМ, ингибитора фактора Ха ксимелатранна также обеспечило кардиоваскулярные преимущества, но в то же время ассоциировалось с выраженной гепатотоксичностью.

К новым антикоагулянтам относятся ривароксабан, апиксабан и дабигатран. Их эффективность установлена у пациентов с фибрилляцией предсердий и венозными тромбозомболическими осложнениями, в то время как результаты исследований у пациентов с ОКС оказались неоднозначными. Исследование III фазы APPRAISE-2 было прекращено досрочно в связи с увеличением риска кровотечений на фоне приема апиксабана. Дабигатран, в свою очередь, ассоциируется с увеличенным риском ИМ или ОКС у широкого спектра больных при сравнении с различными контролями.

В настоящее время одним из наиболее перспективных препаратов для применения в составе комбинированной антитромботической терапии после ОКС является ривароксабан — пероральный антикоагулянт, непосредственно и селективно ингибирующий фактор Ха. Как известно, фактор Ха запускает последний общий путь коагуляционного каскада и приводит к образованию тромбина, который катализирует дополнительные реакции коагуляции и способствует активации тромбоцитов.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы ATLAS ACS-TIMI 46 включило 3491 пациента с ОКС в 297 центрах 27 стран. Рандомизация проводилась на 1-7-е сутки от момента

госпитализации по поводу ИМ с элевацией или без элевации сегмента ST либо нестабильной стенокардии со смещением сегмента ST или суммой баллов по шкале TIMI  $\geq 3$ . Исключались лица с противопоказаниями к антитромботической терапии, внутричерепным кровоизлиянием в анамнезе, необходимостью приема варфарина, запланированным ЧКВ в течение 30 сут после рандомизации, кардиогенным шоком, тяжелой почечной или печеночной дисфункцией, предполагаемой продолжительностью жизни менее 6 мес.

Перед рандомизацией участники были разделены на 2 группы. В первую вошли пациенты, которым была назначена только АСК в дозе 75-100 мг/сут ( $n=761$ ), во вторую — больные, получавшие терапию АСК и тиаенопиридином ( $n=2730$ ). В каждой группе участники рандомизировались на прием плацебо или ривароксабана. Последний изучался в 3 дозировках (5, 10 и 20 мг/сут) в группе 1 и в 4 дозировках (5, 10, 15 и 20 мг/сут) в группе 2, при этом суточная доза препарата исследования принималась в 1 или 2 приема. Таким образом, всего было 14 подгрупп активной терапии.

Участников наблюдали каждые 30 дней (с оценкой клинико-лабораторных показателей) до 6 мес, после чего применение исследуемого препарата прекращалось. Окончательный визит осуществлялся через 210 сут с момента рандомизации.

Первичной конечной точкой безопасности были клинически значимые кровотечения (большие, малые кровотечения по классификации TIMI и кровотечения, потребовавшие медицинского внимания, т. е. консервативного или хирургического лечения, лабораторной оценки). Первичной конечной точкой эффективности была комбинация смерти, ИМ, инсульта и тяжелого рецидива ишемии, потребовавшего реваскуляризации миокарда в течение 6 мес. Главной вторичной конечной точкой была комбинация смерти, ИМ и инсульта в течение 6 мес.

Средний возраст участников составил 57 лет, мужчин было 77%. У 21% пациентов был ИМ в анамнезе, 19% страдали сахарным диабетом. При поступлении диагноз ИМ с элевацией сегмента ST был установлен 52% больных, ИМ без элевации сегмента ST — 30%, нестабильной стенокардии — 18%. ЧКВ в связи с настоящим событием было выполнено у 63% пациентов, в том числе в группе 1 — у 8% участников, в группе 2 — у 79% больных ( $p<0,001$ ).

При терапии ривароксабаном клинически значимые кровотечения встречались несколько чаще, чем в группе плацебо, при этом их частота была дозозависимой: относительный риск (ОР) кровотечений составил 2,21; 3,35; 3,60 и 5,06 для доз 5, 10, 15 и 20 мг/сут соответственно ( $p<0,0001$ ). Повышенный риск кровотечений при увеличении дозы ривароксабана отмечен в обеих группах исследования ( $p<0,0001$ ), но частота геморагий в группе 1 была ниже, чем в группе 2 ( $p<0,0001$ ), при этом не отмечено повышения риска кровотечений в зависимости от возраста, клиренса креатинина, массы тела, ИМ в анамнезе, сахарного диабета, курения, выполненного ЧКВ, диагноза ОКС и времени от госпитализации до рандомизации. При приеме ривароксабана 1 р/сут частота кровотечений составила 12,1%, 2 р/сут — 11,3% ( $p=0,52$ ).

За время наблюдения отмечено одно кровотечение, приведшее к смерти (геморагический инсульт в группе 1). Между группами ривароксабана и плацебо не зафиксировано различий в частоте увеличения аланиновой трансаминазы (АЛТ) выше 3 раз от верхней границы нормы (ВГН; 4,5 против 3,7% соответственно;  $p=0,30$ ). При терапии ривароксабаном не отмечено ни одного случая увеличения АЛТ более 3 раз от ВГН в сочетании с более чем двукратным повышением уровня общего билирубина (в группе плацебо таких случаев было три).

Среди всех участников частота первичной точки эффективности составила 5,6% (126/2331) в группе ривароксабана против 7,0% (79/1160) в группе плацебо (ОР 0,79;  $p=0,10$ ). Однонаправленный тренд к большей эффективности ривароксабана отмечен в отношении смертности (ОР 0,9), ИМ (ОР 0,75) и инсульта (ОР 0,50). Терапия ривароксабаном оказалась более эффективной, чем плацебо, в отношении первичной конечной точки в группе 1 (ОР 0,53), чем в группе 2 (ОР 0,99;  $p=0,034$ ).

Во всей когорте исследования основная вторичная конечная точка (смертность, ИМ и инсульт) реже отмечалась

в группе ривароксабана: 3,9% против 5,5% в группе плацебо (ОР 0,69;  $p=0,0270$ ), в том числе в группе 1 — 6,6% против 11,9% соответственно (ОР 0,54) и в группе 2 — 3,1% против 3,8% (ОР 0,83) ( $p$  для взаимодействия = 0,19), при этом связь между эффективностью и дозой ривароксабана была значимой в группе 1 ( $p=0,0097$ ), но не в группе 2 ( $p=0,72$ ).

Отмечена тенденция к меньшей частоте комбинации смертности, ИМ, инсульта и больших кровотечений по TIMI среди всех участников исследования (ОР 0,89), в группе 1 (ОР 0,57), но не в группе 2 (ОР 1,17). Однако при анализе доз препарата исследования оказалось, что частота этого общего клинического исхода была несколько ниже в подгруппах участников, принимавших ривароксабан по 2,5 и 5 мг дважды в сутки (ОР 0,72 для всей когорты; ОР 0,59 для группы 1; ОР 0,85 для группы 2).

Таким образом, в исследовании ATLAS ACS-TIMI 46 было установлено, что у пациентов, перенесших ОКС, добавление перорального антикоагулянта ривароксабана к стандартной антитромбоцитарной терапии АСК или АСК + тиаенопиридин достоверно уменьшает суммарную частоту неблагоприятных кардиоваскулярных событий (смерть, ИМ и инсульт). Риск кровотечений повышался пропорционально дозе препарата. На основании анализа эффективности/безопасность для дальнейшего изучения в исследовании ATLAS ACS-TIMI 51 были выбраны дозы препарата 2,5 и 5 мг дважды в сутки.

Результаты исследования III фазы ATLAS ACS 2-TIMI 51 показали, что обе дозировки ривароксабана — 2,5 и 5 мг 2 р/сут, назначаемые в дополнение к стандартной терапии (АСК или АСК + тиаенопиридин) у пациентов с ОКС, превосходили стандартную терапию в комбинации с плацебо в обеих группах исследования по основной конечной точке оценки эффективности — частоте тяжелых кардиоваскулярных событий (кардиоваскулярная смерть, ИМ и инсульт; для обеих дозировок 8,9% по сравнению с 10,7% для плацебо;  $p=0,008$ ). Наиболее важно в исследовании то, что очень низкая доза ривароксабана — 2,5 мг позволила на треть уменьшить смертность от всех причин (рис.).

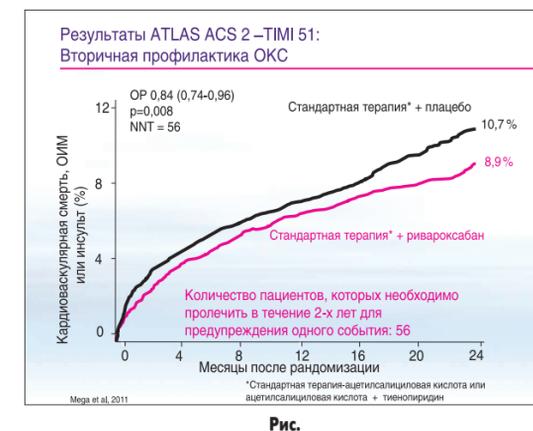


Рис.

Важно отметить, что ривароксабан достоверно снижал риск тромбоза стента по сравнению с плацебо (2,3% vs 2,9% соответственно;  $p=0,016$ ). Кроме того, следует подчеркнуть, что, несмотря на общее повышение частоты кровотечений, ривароксабан не повышал риск фатальных кровотечений. На основании результатов исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) разрешило ривароксабану пройти ускоренную процедуру одобрения для применения у пациентов с ОКС, учитывая тяжесть этого заболевания и потенциальную клиническую пользу ривароксабана.

Таким образом, исследование ATLAS ACS-TIMI 51 открыло новую эру в ведении пациентов, перенесших ОКС. Многие вопросы все еще остаются открытыми, однако уже сегодня можно утверждать, что очень низкие дозы ривароксабана, назначаемые на фоне ДАТТ, снижают смертность после ОКС — в большей степени, чем тикагрелор, и при отсутствии повышения риска фатальных внутричерепных кровоизлияний.

Подготовил Алексей Терещенко