



# Аспирин и ривароксабан: классика и инновации в кардиологии

По материалам конгресса Европейского общества кардиологов (ESC) 2014 г.

С 30 августа по 3 сентября в столице Испании г. Барселоне состоялось ключевое событие мирового кардиологического сообщества, оказывающее наибольшее влияние на развитие кардиологии на ближайший год, – конгресс Европейского общества кардиологов. Лучшие эксперты в медицине, ведущие фармацевтические компании и производители медицинского оборудования делились последними достижениями в области кардиологии с более чем 30 тысячами делегатов со всего мира. В рамках конгресса компания «Байер» организовала ряд сателлитных симпозиумов, на которых поднимались актуальные вопросы антитромботической терапии.

«Ожидания или реальность? Время переосмыслить безопасность аспирина» – так назывался симпозиум, посвященный одному из самых известных и широко применяемых лекарственных средств.



О пути, который прошел аспирин в кардиоваскулярной профилактике, рассказал профессор Чарльз Хэннэкен (США). По результатам шести крупномасштабных исследований (BDT, HOT, PHS, PPP, TPT, WHS) низкодозовый аспирин (Аспирин Кардио) при назначении в качестве первичной профилактики достоверно снижает риск инфаркта миокарда (ИМ). Тем не менее в этих исследованиях подавляющее большинство пациентов относились к категории низкого риска (прогнозируемый риск развития кардиоваскулярного заболевания – <10% на протяжении 10 лет). Чтобы лучше оценить эффективность первичной профилактики аспирином у больных среднего риска, в настоящее время проводятся клинические исследования ARRIVE (>12 тыс. мужчин и женщин с 10-летним кардиоваскулярным заболеванием 15%), ACCEPT-D (5 тыс. пациентов в возрасте старше 50 лет с сахарным диабетом, получающие симвастатин) и ASCEND (10 тыс. больных диабетом 1 или 2 типа в возрасте старше 40 лет без сосудистых событий в анамнезе), а также исследование ASPREE с участием в целом здоровых пациентов в возрасте ≥70 лет. В то же время эффективность аспирина во вторичной профилактике на сегодня не вызывает сомнений: в развитых и развивающихся странах, у мужчин и женщин, у пациентов с кардиоваскулярными событиями в анамнезе и у больных с острым ИМ/ишемическим инсультом аспирин достоверно снижает риск ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой преждевременной смерти.

Помимо кардиоваскулопротекции, потенциальными преимуществами аспирина являются профилактика полипов и карциномы толстой кишки, уменьшение хронической боли при воспалительных и дегенеративных артритах, купирование обычной головной боли, а также профилактика и лечение головной боли сосудистого происхождения. Кроме того, изучаются такие эффекты аспирина, как профилактика рака других локализаций (грудной железы, простаты, пищевода, желудка), предотвращение или замедление потери когнитивной функции при болезни Альцгеймера, торможение прогрессирования атеросклероза и др.

Профессор Ч. Хэннэкенс отметил, что в прошлом веке аспирин был самым используемым препаратом в мире, а сегодня он может стать «чудодейственным препаратом XXI столетия» благодаря множественным известным и заново открывающимся преимуществам для здоровья человека.



Выступление профессора Ангеля Ланаса (Испания) было посвящено вопросам гастроинтестинальной переносимости аспирина. Докладчик представил данные собственного еще не опубликованного исследования типа «случай-контроль» (n=1126), целью которого было изучить риск развития кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при использовании разных препаратов. Оказалось, что этот риск был минимальным при лечении низкодозовым аспирином, затем в порядке повышения риска следовали клопидогрель, традиционные нестероидные противовоспалительные препараты и антикоагулянты (Lanas A., 2014). В целом, по данным различных исследований и метаанализов, при

использовании низкодозового аспирина в первичной и вторичной профилактике абсолютный риск гастроинтестинальных кровотечений если и повышается, то лишь на десятки или сотые доли процента (ATTC, 2009; Diaz H., Rodriguez G., 2006). В то же время установлено, что в случае отмены относительный риск кровотечений практически не изменяется, но значительно повышается риск нефатального ИМ/коронарной смерти и инсульта/транзиторной ишемической атаки.

При проведении антитромбоцитарной терапии с целью гастропротекции могут применяться ингибиторы протонной помпы (ИПП). Вопрос о нежелательных лекарственных взаимодействиях между ИПП и клопидогрелем остается открытым, поэтому многие врачи опасаются назначать эту комбинацию. В этой связи интерес представляют результаты исследования Chan F. и соавт. (2005). Пациентов (n=320) с язвенными кровотечениями в анамнезе рандомизировали для получения клопидогреля + плацебо или аспирина + эзомепразол. После 12 мес наблюдения частота рецидива кровотечения составила 8,6% в группе клопидогреля по сравнению с 0,7% в группе аспирина.

Для снижения риска гастроинтестинальных осложнений терапии низкодозовым аспирином А. Ланас предложил алгоритм, предполагающий эрадикацию *Helicobacter pylori* при отягощенном анамнезе и назначение гастропротекции ИПП в случае двойной антитромбоцитарной или тройной антитромботической терапии либо при наличии нескольких факторов риска.



О значимости аспирина в профилактике некардиоваскулярных неблагоприятных исходов рассказал профессор Ричард Хоббс (Великобритания). В Европе и США среди онкологических заболеваний колоректальный рак (КРР) занимает первое место по распространенности и второе – по смертности. Rothwell P. и соавт. (2010) провели объединенный анализ исследований BDAT, TPT, SALT и UK-TIA и установили, что длительная (≥5 лет) терапия аспирином снижает 20-летний риск смерти от КРР на 34%, риск развития КРР на 25%, а КРР проксимальной локализации – на 65%.

В целом результаты большого количества долгосрочных рандомизированных контролируемых исследований и исследований типа «случай-контроль» свидетельствуют о том, что ежедневный прием низкодозового аспирина снижает смертность от всех злокачественных новообразований на 20%, риск развития отдаленных метастазов – на 30-50%, а также некардиоваскулярную смертность – на 10-15%.

Еще один симпозиум компании «Байер» был посвящен настоящей роли и перспективам применения ривароксабана в кардиологии.



Открыл заседание профессор Эрик Петерсон (США). Он напомнил, что ривароксабан является первым и наиболее изученным прямым ингибитором фактора Ха, доступным для клинического применения. Не оказывая непосредственного влияния на агрегацию тромбоцитов, ривароксабан ингибирует фактор Ха как свободный, так и связанный с протромбином, в результате чего прерываются внутренний и внешний пути коагуляционного каскада, подавляются образование тромбина и формирование тромба. Разработка препарата началась в конце 1990-х годов, а в 2008 г. получены результаты программы клинических испытаний RECORD, охватившей более 12 тыс. пациентов.



Ривароксабан был одобрен для профилактики венозной тромбоземболии у больных, подвергающихся протезированию коленного или тазобедренного сустава. В последующем ривароксабан был зарегистрирован во многих странах мира по таким показаниям, как лечение и профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии, профилактика инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), профилактика кардиоваскулярных событий у больных с острым коронарным синдромом.

Примечательно, что результаты всех ключевых исследований препарата публиковались в авторитетных рецензируемых журналах, таких как New England Journal of Medicine, Lancet, Journal of American Medical Association и др.

В целом с момента запуска программы RECORD и до настоящего времени планируется, что в регистрационных и постмаркетинговых исследованиях ривароксабана примут участие более 275 тыс. пациентов. Несмотря на беспрецедентный накопленный объем доказательной базы эффективности и безопасности ривароксабана, изучение препарата продолжается – планируются и проводятся новые исследования с участием различных популяций пациентов, расширяются показания к назначению. Кроме того, применение ривароксабана оценивается в условиях реальной практики в международных регистрах, таких как ORBIT и GARFIELD, включающих десятки тысяч пациентов во всем мире.



Профессор Элейн Хайлек (США) рассказала о трудностях, с которыми часто сталкиваются в своей повседневной клинической практике врачи, назначающие антикоагулянты пациентам с ФП. По данным исследования, опубликованного в NEJM, антагонист витамина К (АВК) варфарин возглавляет список препаратов, выступающих в качестве причин неотложных госпитализаций. Обусловлено это геморрагическими осложнениями, возникающими на фоне терапии данным антикоагулянтом. Как известно, чаще всего варфарин назначается пациентам с ФП для профилактики инсульта. Такие пациенты нуждаются в адекватной антикоагуляции, призванной предотвратить тяжелые последствия кардиоэмболического инсульта. В частности, 30-дневная летальность при этом типе инсульта составляет 22%.

В журнале Lancet недавно был опубликован метаанализ исследований различных антикоагулянтов у пациентов с ФП (Ruff C.T. et al., 2013). В анализ вошли данные 41 411 пациентов, получивших новые пероральные антикоагулянты (НОАК), и 29 272 больных, которые принимали варфарин. Было установлено, что НОАК снижают риск инсульта и системной эмболии на 19%, общую смертность на 10%, риск геморрагического инсульта на 51%, при этом риск гастроинтестинальных кровотечений повышался на 25%. Учитывая, что смертность от геморрагического инсульта составляет 14%, а смертность от гастроинтестинального кровотечения – 3-5%, благоприятное соотношение «польза/риск» НОАК является очевидным. Следует отметить, что достоверное преимущество НОАК над варфарином сохранялось во всех подгруппах пациентов.

На основании имеющихся убедительных доказательств европейские (ESC) и американские (ACC/AHA) руководства

рекомендуют назначать НОАК в качестве предпочтительных антикоагулянтов у пациентов с ФП. При этом АВК как альтернативные препараты могут использоваться в странах, в которых новые препараты пока не доступны.

В регистрах GARFIELD и GLORIA были получены данные о том, что с повышением риска инсульта, оцениваемого по шкале тромботического риска CHADS<sub>2</sub>, частота назначения пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП не увеличивается. Отчасти это обусловлено опасениями геморрагических осложнений, наблюдающихся на фоне терапии АВК. При этом факторы риска инсульта у таких больных одновременно являются и факторами риска кровотечений. Эти данные свидетельствуют о необходимости повышения охвата адекватной антикоагулянтной терапией пациентов с ФП, в частности путем использования более эффективных и безопасных НОАК.

У пациентов с ФП при выборе антикоагулянта и его дозировки следует учитывать ряд факторов, наиболее значимыми из которых являются фармакокинетические характеристики препарата и наличие у больного сопутствующих заболеваний. Например, по сравнению с ривароксабаном дабигатран в большей степени выводится почками, вследствие чего у пациентов с почечной дисфункцией его следует применять с осторожностью. В то же время субанализ исследования ROCKET-AF показал, что благоприятные эффекты ривароксабана проявлялись в одинаковой степени у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации и у пациентов с нормальной почечной функцией.

Врачам, занимающимся ведением пациентов с ФП, профессор Э. Хайлек рекомендует иметь в качестве настольной книги «Руководство по использованию НОАК у больных с неклапанной ФП» Европейского общества нарушений ритма (EHRA). В этом документе (можно бесплатно скачать с сайта [www.escardio.org](http://www.escardio.org)), рассматриваются нюансы назначения НОАК в различных клинических ситуациях в контексте факторов, коморбидной патологии, приема сопутствующих препаратов и т.д.



О важных моментах, на которые необходимо обращать внимание при использовании пероральных антикоагулянтов, рассказал профессор Джон Кам (Великобритания). Он отметил, что в настоящее время в США и Европе для клинического использования доступны три НОАК, и клиницисты должны быть хорошо информированы о правильном применении каждого из них. На сегодня получены убедительные доказательства того, что приверженность пациентов к лекарственной терапии выше при однократном суточном дозировании препарата, чем при большей кратности приема. В исследовании, включившем более миллиона пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однолетняя приверженность к антитромбоцитарной терапии при приеме препарата 1 раз в сутки была на 42% выше по сравнению с соответствующим показателем при необходимости приема 2 раза в сутки. Причины низкого комплаенса к лекарственной терапии разнообразны. Пациенты могут быть недостаточно информированными относительно важности строгого соблюдения схемы лечения, могут опасаться побочных эффектов или просто забывать принять очередную дозу. Соответственно, для повышения приверженности к лечению больным необходимо разъяснять значимость комплаенса и следить за его соблюдением, стараться максимально упростить схему терапии и адаптировать ее к образу жизни пациента.

Профессор Дж. Кам привел данные регистра PRESTON, включившего почти тысячу пациентов, получавших ривароксабан. На протяжении 9 мес приверженность к лечению поддерживалась на высоком уровне – 91%, что ассоциировалось с очень низкой частотой тромботических и геморрагических событий. В исследовании, опубликованном в 2014 г., сравнивалась приверженность к лечению ривароксабаном (n=3500) и варфарином (n=14 500). Через 6 мес терапию прекратили 30% больных группы варфарина и 14% пациентов ривароксабана.

В отличие от варфарина в случае НОАК международное нормализованное отношение не является достоверным инструментом контроля приверженности к лечению. При назначении дабигатрана в качестве быстрого теста можно измерять активированное частичное тромбопластиновое время или время образования сгустка. На фоне лечения ингибиторами фактора Ха, в частности ривароксабаном, часто удлиняется протромбиновое время, однако этот показатель в значительной мере зависит от используемого набора. Намного лучшим показателем контроля адекватности антикоагуляции является определение уровня фактора Ха в крови, и такие тесты уже рутинно доступны врачам в развитых странах.

У получающих НОАК пациентов при планировании инвазивных процедур, требующих отмены антикоагуляции,

необходимо учитывать тот факт, что период полувыведения некоторых препаратов в плазме в значительной степени зависит от почечной функции. Особые сложности возникают при использовании дабигатрана, который преимущественно выводится почками. Для расчета периода, на который следует отменить тот или иной НОАК при разном геморрагическом риске, профессор Дж. Кам рекомендует полагаться на руководство EHRA 2013 г.

При ведении кровотечений у пациентов, получающих НОАК, важно понимать, что антикоагуляция в большинстве случаев не является непосредственной причиной кровотечения, хотя может повышать его интенсивность. Соответственно, контроль геморрагии не должен быть направлен исключительно на антикоагуляцию.

При развитии у пациента даже небольшого, но клинически значимого кровотечения следует рассмотреть целесообразность отсрочивания очередной дозы или временной отмены НОАК. При больших кровотечениях необходим комплексный подход, включающий механические и хирургические методы, назначение активированного угля (если после приема последней дозы прошло не более 1-2 ч), введение витамина К (в случае терапии варфарином; антитоты НОАК пока не доступны), при необходимости – инфузии компонентов крови и кровезаменителей.

Доктор Дж. Кам привел интересные данные, касающиеся последствий отмены антикоагулянтов в случае развития кровотечений. Анализ исследований ROCKET-AF с ривароксабаном и ARISTOTLE с аписабаном показал, что у пациентов с большими кровотечениями отмена этих НОАК ассоциировалась с достоверно более низкими показателями общей смертности, чем отмена варфарина. В то же время объединенный анализ пяти исследований с дабигатраном выявил, что у пациентов с большими кровотечениями отмена этого препарата сопровождается повышением общей смертности по сравнению с отменой варфарина.



Профессор Майкл Ежекович (США) рассмотрел новые возможности применения НОАК у пациентов, которым проводится кардиоверсия. В соответствии с европейскими (ESC) и американскими (ACC/HRS) руководствами назначение АВК до и после кардиоверсии является стандартным подходом для снижения риска тромбоза. Главным барьером к практическому применению этой рекомендации является необходимость непрерывной, в течение 3 нед, терапии варфарином с достижением адекватной антикоагуляции.

Выгодные фармакологические характеристики ривароксабана, в частности быстрое начало действия (в пределах 2-4 ч), позволяют его рассматривать в качестве перспективной замены варфарина при плановой кардиоверсии, и именно эта возможность изучалась в исследовании X-VerT. В ходе данного проспективного исследования 1504 пациентов из 141 центра 16 стран с неклапанной ФП, ожидающих проведения электрической или фармакологической кардиоверсии, рандомизировали для получения ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки или АВК (варфарина или другого препарата по решению лечащего врача). Согласно современным рекомендациям, пациентам выполняли раннюю (58%) или отсроченную (42%) кардиоверсию. В группе отсроченной процедуры кардиоверсия допускалась после ≥3 последовательных недель адекватной антикоагуляции. При назначении АВК антикоагуляция считалась адекватной при поддержании МНО в диапазоне 2,0-3,0, в случае назначения ривароксабана – при комплаенсе не менее 80%.

Результаты исследования показали сопоставимую частоту первичной конечной точки, включившей инсульт, транзиторную ишемическую атаку, периферическую эмболию, ИМ и сердечно-сосудистую смерть, у пациентов группы ривароксабана и АВК (0,5 vs 1,02% соответственно). В группе ранней кардиоверсии первичная конечная точка регистрировалась у 0,71% пациентов, получавших ривароксабан, и у 1,08% больных, которые принимали АВК, в группе отсроченной кардиоверсии – у 0,24 и 0,93% пациентов соответственно.

По частоте больших кровотечений достоверные различия между ривароксабаном и АВК отсутствовали (0,61 vs 0,80% соответственно). Также группы терапии не различались по общей частоте неблагоприятных событий и тяжелых побочных эффектов.

В группе ранней кардиоверсии время от рандомизации до кардиоверсии было одинаковым при использовании обоих терапевтических режимов (в среднем 1 день). Однако в группе отсроченной процедуры у пациентов, получавших ривароксабан, среднее время ожидания кардиоверсии было значительно короче, чем у больных, принимавших АВК (22 vs 30 дней соответственно;  $p < 0,001$ ), что было

обусловлено трудностями с поддержанием МНО в целевом диапазоне при приеме АВК.

У пациентов, которым планируется кардиоверсия, ривароксабан является выгодной с практической точки зрения альтернативной АВК, поскольку он назначается 1 раз в сутки, не требует контроля МНО и позволяет сократить период лечения перед процедурой.



Закрыв симпозиум доклад профессора Майкла Гибсона, посвященный расширению показаний к использованию ривароксабана в кардиологии. По его словам, высокий остаточный риск сосудистых событий и смерти на фоне современной кардиопротекторной терапии у значительной популяции пациентов отчасти обусловлен тем, что в качестве антитромботи-

ческой терапии с основным рассматриваются антитромбоцитарные препараты, в то время как назначению антикоагулянтов уделяется неоправданно мало внимания. Между тем эти группы препаратов имеют разные точки приложения, и у большей части пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, например при остром коронарном синдроме (ОКС), применение одних только антитромбоцитарных средств (аспирина, клопидогреля, тикагрелора) не позволяет достаточно эффективно предотвращать тромботические события.

Доказательства в пользу целесообразности применения новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ОКС в настоящее время получены только для ривароксабана.

В исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 назначение ривароксабана в низкой дозе (2,5 мг 2 раза в сутки) больным, перенесшим ИМ с подъемом сегмента ST, после 24 мес лечения сопровождалось значительным и статистически достоверным снижением риска комбинированной конечной точки (кардиоваскулярная смерть + инфаркт миокарда + инсульт; на 15%), кардиоваскулярной смерти (на 38%) и общей смертности (на 36%). Чтобы предотвратить один случай смерти, достаточно назначить ривароксабан 56 пациентам с ОКС (NNT=56), что является очень хорошим показателем.

Еще одной категорией больных, нуждающихся в эффективной антикоагуляции, являются пациенты, подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству. Известно, что риск тромбоза стента зависит прежде всего от агрегационной способности тромбоцитов. В то же время тромбин является мощным активатором тромбоцитов, поэтому новые пероральные антикоагулянты в данном клиническом сценарии в определенной степени действуют и как антитромбоцитарные препараты. В этом отношении очень интересные результаты были получены Becker и соавт. (2010), изучавшими эффекты клопидогреля, аспирина, ривароксабана и их комбинации на модели тромбоза стента у экспериментальных животных. Двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин + клопидогрель) уменьшала массу тромба на 79%, комбинация аспирина и ривароксабана – на 86%, а комбинация всех трех препаратов – на 98% ( $p < 0,01$ ).

Следует отметить, что в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин + клопидогрель) на протяжении 2 лет после стентирования ассоциировалось со снижением вероятности тромбоза стента на 31%, общей смертности – на 44%, кардиоваскулярной смертности – на 49%.

Учитывая обнадеживающие результаты, полученные у пациентов с ОКС, в настоящее время проводится исследование ривароксабана в комбинации с аспирином или двойной антитромбоцитарной терапией у других категорий больных высокого риска, в частности при ФП. Ожидается, что результаты этих работ предоставят новые доказательства эффективности и безопасности НОАК и позволят оптимизировать контроль остаточного кардиоваскулярного риска в широкой популяции пациентов.

Подготовил Алексей Терещенко

