

С. Чаттерджи, А. Шарма, К. Учино, Дж. Бонди-Зокай, Э. Лихштейн, Д. Мюкерджи

Ривароксабан и риск инфаркта миокарда:

данные метаанализа и последовательного анализа рандомизированных клинических исследований

У пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ) отмечаются повышенные продукция тромбина и активность системы коагуляции даже через несколько месяцев после клинической стабилизации, что приводит к ишемическим осложнениям после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС). Ключевыми этапами патогенеза большинства таких осложнений являются агрегация тромбоцитов и образование тромба, при этом доказано, что назначение антитромбоцитарных или антикоагулянтных препаратов улучшает клинические исходы. Эти препараты обладают синергическим эффектом, поскольку имеют различные точки приложения и механизмы действия. Несмотря на то что стандартная двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и тенопиридином значительно снижает риск ишемических событий, ежегодная частота последних (включая инсульт, ИМ и смерть) остается высокой и достигает 10%.

Учитывая высокую частоту ишемических осложнений даже на фоне стандартной терапии, к последней было предложено добавлять антикоагулянт. Несмотря на обнадеживающие предварительные результаты, последующее наблюдение за пациентами, получающими тройную терапию с включением варфарина, выявило повышенную частоту кровотечений, что нивелировало клинические преимущества. Таким образом, поиск более эффективных подходов к антикоагуляции при ОКС продолжается.

Недавно в клиническую практику были внедрены новые пероральные антикоагулянты — прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы фактора Ха. Дабигатран — первый прямой ингибитор тромбина, изначально одобренный Европейским агентством по лекарственным препаратам (ЕМА) для профилактики венозной тромбоэмболии у ортопедических пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам, а позднее — Управлением по контролю за безопасностью продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для профилактики инсульта и системной эмболии при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) на основании результатов исследования RE-LY. Тем не менее в метаанализе, проведенном Uchino и Hernandez (2012), были получены указания на повышенный риск ОКС при использовании дабигатрана, что подняло вопрос о безопасности применения данного препарата.

! Ривароксабан — пероральный ингибитор фактора Ха, отличающийся высокой биодоступностью. Антикоагулянтный эффект препарата является более стабильным и предсказуемым по сравнению с таковым варфарина, а однократный прием в сутки обеспечивает высокий комплаенс.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) у пациентов с неклапанной ФП ривароксабан как минимум не уступал варфарину в профилактике инсульта и системной тромбоэмболии и при этом обеспечивал сниженный риск фатальных кровотечений. В этом исследовании также было установлено, что терапия ривароксабаном ассоциировалась с тенденцией к более низкой частоте ИМ. В последующем в исследовании ATLAS ACS TIMI 51 (Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 51) также было продемонстрировано снижение кардиоваскулярной смертности и частоты ИМ при лечении ривароксабаном. При этом смертность снижалась наиболее значительно у пациентов, получавших более низкую дозу препарата. Ривароксабан показал высокую эффективность также в ряде крупных рандомизированных клинических исследований и рекомендуется для профилактики венозных тромбоэмболических событий у пациентов, которым проводятся большие ортопедические операции.

! Цель настоящего метаанализа — провести систематическую оценку риска ИМ при использовании ривароксабана по различным клиническим показаниям и по сравнению с различными группами контроля.

Методы

В базах данных PubMed, EMBASE, CINAHL, Scopus, the Web of Science и Кокрановском реестре контролируемых клинических исследований (CENTRAL) проведен поиск рандомизированных исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность ривароксабана и сообщалась частота ИМ как вторичная конечная точка.

Результаты

Поиск в базах данных выявил 73 исследования. После исключения повторяющихся результатов количество исследований сократилось до 55, из них 44 были исключены как нерелевантные. Оставшиеся 11 исследований были оценены на предмет соответствия критериям включения и исключения. В итоге в анализ вошли 9 исследований, отвечавших всем критериям (ATLAS ACS TIMI 46, ATLAS ACS 2 TIMI 51, RECORD 1-4, ROCKET AF, EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE; общее количество пациентов — 53 827). Если в исследовании изучались несколько доз ривароксабана, анализировали частоту всех событий, ассоциированных со всеми дозами препарата. В 6 исследованиях ривароксабан сравнивался с эноксапаринем (как единственным антитромботическим препаратом или с последующим назначением варфарина), в 2 исследованиях — с плацебо и в 1 исследовании — с варфарином.

Для оценки методологического качества исследования использовали стандартные критерии для сообщения результатов рандомизированных клинических исследований (PRISMA). Все 9 исследований, включенных в анализ, характеризовались низкой вероятностью систематической ошибки.

Первичная конечная точка. Ривароксабан по сравнению с другими агентами статистически значимо ассоциировался со сниженным риском ИМ (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72-0,94; $p=0,004$), при этом показатели ОР не были гетерогенными ($I^2=0\%$; $p=0,55$) (рис. 1). Систематическая ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов, отсутствовала ($p=0,54$). Кумулятивный метаанализ, проведенный для оценки влияния посторонних значений, показал стабильную связь между терапией ривароксабаном и сниженным риском ИМ.

Вторичная конечная точка. Ривароксабан по сравнению с другими агентами статистически значимо ассоциировался со сниженным риском кардиоваскулярной смерти (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72-0,97; $p=0,02$). Показатели риска не были гетерогенными ($I^2=0$; $p=0,73$) (рис. 2).

Последовательный анализ. Кумулятивные z-кривые, вычисленные по традиционному методу границ и по методу итеративного логарифма, пересекли пробную

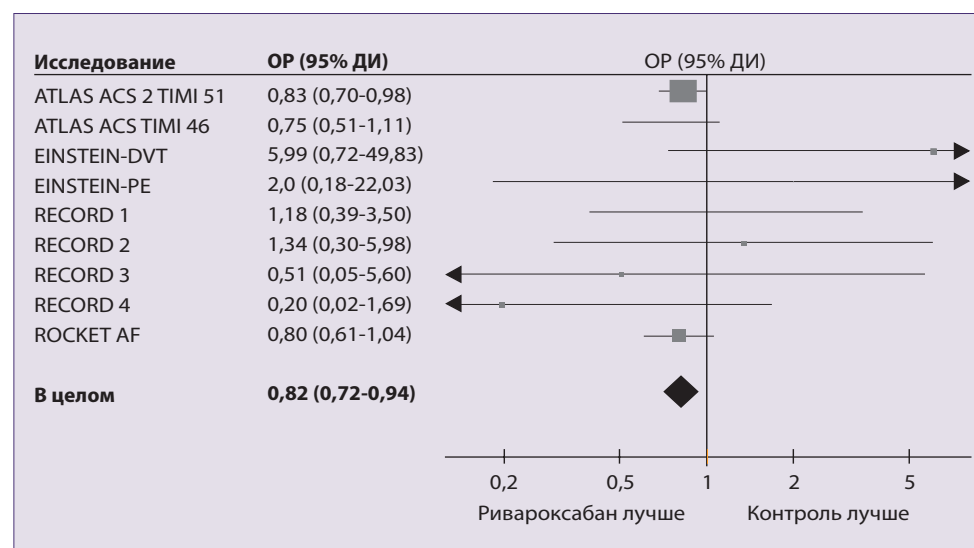


Рис. 1. Риск ИМ при лечении ривароксабаном

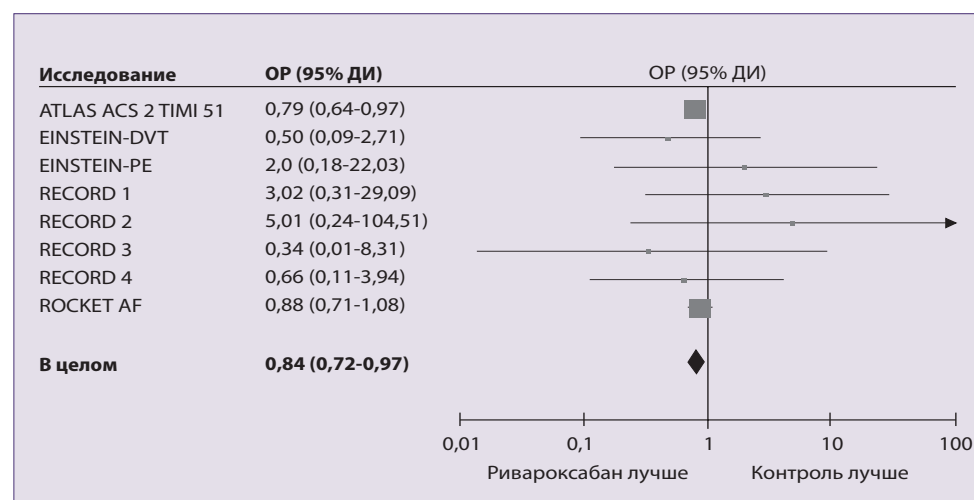


Рис. 2. Риск кардиоваскулярной смерти при лечении ривароксабаном

последовательную мониторинговую границу превосходства, что свидетельствует об убедительных доказательствах сниженного риска ИМ при лечении ривароксабаном по сравнению с соответствующим показателем в контроле. Этот результат согласуется с данными промежуточных анализов отдельных исследований.

! Анализ, проведенный по методу границ, показал статистически значимое преимущество ривароксабана в отношении сниженного риска ИМ даже после исключения наиболее крупного исследования по ОКС.

После поправки на результат, полученный по методу итеративного логарифма, и включения данных исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51 связь между терапией ривароксабаном и сниженной частотой ИМ сохранялась.

Обсуждение

Проведенный метаанализ выявил значительно более низкий риск ИМ и кардиоваскулярной смерти при использовании ривароксабана по широкому спектру показаний и при сравнении с различными препаратами, в частности с варфарином, эноксапаринем и плацебо. На этом основании ривароксабан выглядит особенно привлекательным для профилактики инсульта у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных событий.

! Учитывая снижение относительного риска ИМ на 18%, ривароксабан может рассматриваться как предпочтительный препарат для профилактики инсульта у пациентов с ФП, имеющих высокий кардиоваскулярный риск.

Тем не менее преимущество ривароксабана необходимо подтвердить в высококачественных рандомизированных прямых сравнительных исследованиях с использованием препаратов того же класса с таким же механизмом действия, а также других новых пероральных антикоагулянтов.

Доказано, что ривароксабан снижает риск последующего ОКС после перенесенного события дозозависимо. Предположительно это достигается благодаря ингибирующему влиянию ривароксабана на фактор Ха, который инициирует финальный этап коагуляционного каскада и последующее образование тромбина, катализирующего дополнительные коагуляционно-обусловленные реакции и способствующего агрегации тромбоцитов. По сравнению с фармакологически активными молекулами с доказанными (аспирин, тенопиридины, эноксапарин) или постулируемыми (варфарин) преимуществами при ОКС ривароксабан всегда как минимум не уступал препарату сравнения в отношении кардиоваскулярной смертности и частоты ИМ.

I В то же время применение другого ингибитора фактора Ха – аписабана, несмотря на статистически недостоверное снижение количества случаев ИМ и других ишемических конечных точек, суммарной клинической пользы в терапии ОКС не приносило. Это означает, что благоприятный эффект ривароксана в отношении ИМ не следует переносить на весь класс ингибиторов фактора Ха.

На основании имеющихся данных для двух недавно одобренных пероральных антикоагулянтов можно говорить о том, что один из них (дабигатран), похоже, повышает риск ИМ, а другой (ривароксан) этот риск снижает. Очевидно, что риск и пользу антикоагулянтной терапии в целом следует оценивать с учетом риска ИМ.

Выводы

Результаты настоящего исследования указывают на то, что пероральный ингибитор фактора Ха ривароксан снижает риск ИМ и кардиоваскулярную смертность в широкой популяции пациентов по сравнению с клопидогрелем и аспирином (больные с ОКС) или варфарином (больные с ФП). Принятие решения в пользу назначения ривароксана в этих популяциях должно основываться на данном протекторном эффекте с учетом потенциального риска кровотечений, при этом у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных событий ривароксан может рассматриваться как терапия выбора.

Список литературы находится в редакции.
Coron Artery Dis. 2013; 24 (8): 628-635.

Сокращенный перевод с англ. **Алексея Терещенко**

КОММЕНТАРИЙ СПЕЦИАЛИСТА

Сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, руководитель отдела нарушений ритма сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев:

— Комментируя результаты исследований в области профилактики тромботических осложнений у пациентов с ФП и ИМ, в первую очередь следует отметить, что, несмотря на появление новых антиагрегантов, назначение Аспирина остается классическим методом профилактики тромботических осложнений у пациентов с ФП на фоне ИБС, в том числе перенесших ИМ, которые относятся к категории высокого риска. Доказательная база эффективности Аспирина во вторичной профилактике ИМ включает исследование ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) с участием 17 187 больных, в котором было убедительно показано, что назначение Аспирина в кишечнорастворимой оболочке в дозе 160 мг/сут в острой фазе ИМ увеличивает выживаемость этих пациентов уже через месяц терапии. В исследовании наблюдалось снижение общей смертности в течение 35 сут на 23%. На фоне комбинированного лечения стрептокиназой и Аспирином



смертность снизилась на 42% без увеличения риска геморрагических осложнений. В исследовании также наблюдали снижение частоты развития нефатальных инфарктов миокарда на 49% и частоты нефатальных инсультов – на 46%. Дальнейшее наблюдение за больными продемонстрировало сохранение в последующие годы увеличения выживаемости, достигнутого в первый месяц лечения. Важно отметить, что значительная часть клинических исследований, составивших доказательную базу эффективности Аспирина, в первичной и вторичной профилактике проводилась с использованием Аспирина в кишечнорастворимой оболочке, что существенно повышало безопасность длительной антитромбоцитарной терапии. Таким образом, с позиций доказательной медицины препаратом выбора для длительного антитромбоцитарного лечения является Аспирин Кардио в кишечнорастворимой оболочке, назначаемый в дозе 100 мг/сут (300 мг – в первые сутки/неделю).

Что касается антикоагулянтной терапии у постинфарктных пациентов с высоким риском ишемических осложнений, то доказательства эффективности перорального приема антикоагулянтов были получены в исследовании ATLAS-TIMI 51, в котором применяли ривароксан (Ксарелто). В ходе этого исследования установлено, что прием ривароксана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в дополнение к стандартному антитромбоцитарному лечению способствует достоверному снижению первичной конечной точки (суммы больших СС-событий, таких как СС-смерть, инфаркт миокарда и инсульт), а также значительному (на 34%) снижению относительного риска СС-смерти по сравнению с приемом только стандартной терапии без увеличения риска развития фатальных кровотечений.

Возможности, связанные с применением современных пероральных антикоагулянтов, особенно актуальны для больных с ФП и высоким риском развития инсульта, у которых применение таковых является основой антитромботического лечения, а Аспирин назначается в случае наличия противопоказаний или невозможности приема антикоагулянтов по другим причинам.

В то же время в клинической практике все чаще встречаются пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца (в том числе – постинфарктных) и ФП, для которых крайне важно, чтобы назначаемый антикоагулянт эффективно снижал не только риск инсульта, но и ИМ. Анализ данных доказательной медицины показывает, что препаратом первого выбора для длительной антитромботической терапии таких больных является ривароксан.

В соответствии с новыми рекомендациями Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) по применению новых пероральных антикоагулянтов в клинической практике ривароксан (Ксарелто) назначается пациентам с неклапанной ФП в дозах 20 мг 1 раз в сутки и 15 мг 1 раз в сутки для больных со сниженной функцией почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин). Для пациентов с ФП, которые вынуждены принимать пероральные антикоагулянты длительно, крайне важным является возможность однократного приема препарата, что улучшает приверженность к терапии и делает профилактику ишемических осложнений удобной и результативной. Практические сценарии применения новых антикоагулянтов, опубликованные в сентябре 2013 года (Европейская Ассоциация сердечного ритма, EHRA, 2013), позволяют осуществить коррекцию лечения в особых клинических ситуациях – перед предстоящим оперативным лечением или при возникновении кровотечений.



Анонс

Інформаційне повідомлення 7 лютого 2014 року

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ ПРЕС-СЛУЖБА

вул. Герцена, 12, м. Київ, 04050, тел. (044) 489 39 81,
E-mail: amnu5@i.kiev.ua web: http://www.amnu.gov.ua

Випадок розродження жінки із синдромом Марфана, розшаруванням аорти

У п'ятницю, 31 січня, з адміністрацією Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» зв'язався головний позаштатний кардіолог Чернігівської області з проханням про допомогу: виникла загроза відразу двом життям. Вагітна жінка 23 років, що з дня на день очікувала народження свого довгоочікуваного малюка, відчувала різкий біль у грудях. Результати попереднього обстеження були несподіваними та шокуючими як для лікарів, так і для молодшої жінки: синдром Марфана – гостре розшарування аневризми аорти. Життя жінки та ще ненародженої дитини щомиті було під загрозою через ризик фатальної кровотечі.

Медиками Чернігівської міської лікарні було екстрено організовано транспортування жінки до реанімаційного відділення ДУ «Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України».

За допомогою найсучасніших методів дослідження діагноз «розшарування аорти» було підтверджено. У зв'язку з крайнім високим ризиком для здоров'я та життя жінки і дитини вирішено провести розродження за ургентними показаннями.

Проводити розродження доручили найдосвідченішим спеціалістам відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», головному спеціалісту з акушерства та гінекології НАМН України, завідуючій відділенням, професору Ю.В. Давидовій, головному науковому співробітнику, доктору медичних наук К.Г. Агресовій.

За моделлю міжсекторальної взаємодії мультидисциплінарною командою у складі провідних фахівців із кардіохірургії, акушерської кардіології, кардіореанімації та інтенсивної терапії, керівництва обох науково-клінічних установ після повного клініко-лабораторного обстеження вирішено провести розродження шляхом кесаревого розтину з подальшим виконанням операції Bentell.

В умовах кардіохірургічної клініки було проведено кесарів розтин, унаслідок чого народилася жива, доношена дівчинка, вагою 3500 г, зростом 52 см. Крововтрата спостерігалася мінімальна для даного виду оперативного втручання. Операція виконувалася під постійним ультразвуковим контролем стану аорти.

Ураховуючи 50% вірогідність успадкування даної патології, одразу після народження дитину оглянули спеціалісти з дитячої кардіології, при цьому виключили наявність ознак проявів синдрому Марфана в структурах серця.

Ранній післяопераційний період відбувався без ускладнень.

Буквально за два дні після відновлення організму породіллі професор Леонід Лукич Ситар із командою лікарів провели унікальну операцію: заміну ушкодженого аортального клапана та аорти на протез. Операція проводилася з реверсною перфузією головного мозку та повною зупинкою кровообігу під час операції.

8 годин бригада найкращих спеціалістів-кардіохірургів боролася за життя молоді мами. І вони здобули перемогу.

Довідково:

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» є головним науковим, лікувальним і навчальним центром у галузі серцево-судинної хірургії в Україні. Щорічно в інституті проводиться понад 5500 складних хірургічних втручань на серці – це близько 30% від загальної кількості складних оперативних втручань на серці та магістральних судинах, що проводяться в Україні.

Без перебільшення інститут як основоположник та науковий осередок галузі бере на себе найбільш клінічно складні випадки, від яких відмовляються в інших кардіохірургічних закладах через надзвичайну складність випадку та високий ризик хірургічного втручання. Своєї слави інститут досягнув за рахунок щоденної багаторічної праці фахівців, широкого впровадження в практичну діяльність сучасних наукових розробок. Це рутинна щоденна робота, якою зайнято понад 1000 співробітників інституту Амосова: лікарів, медичних сестер, санітарок та допоміжного персоналу.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», створена в 1929 р., є провідною науково-дослідною установою в державі у галузі охорони здоров'я матері і дитини.

До складу інституту входять 24 науково-дослідні підрозділи, 6 наукових лабораторій. Інститут нараховує 1100 співробітників. У клініках інституту працює 152 лікарів, з них 1 доктор наук, 37 кандидатів наук. Науковий потенціал інституту – це 195 наукових співробітників, серед них 51 доктор наук (1 академік НАМН України, 2 члени-кореспонденти НАМН України, 29 професорів), 100 кандидатів наук.

Щорічно в інституті отримують стаціонарну (близько 11 тис.) та амбулаторну (близько 20 тис.) допомогу жінки та діти з різних регіонів України.