

УДК: 616.127-005.8:616-08:615.22

Новый стандарт использования антикоагулянтов во вторичной профилактике острого коронарного синдрома

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Е.И. Лебедь

A new standard of using anticoagulants for secondary prevention of acute coronary syndrome

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, Y.A. Lutay, E.I. Lebed

¹Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, профилактика вторичная, антикоагулянты

Стандарты ведения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в течение длительного времени предусматривали на фоне реперфузии или реваскуляризации миокарда использование в острой фазе парентеральных антикоагулянтов (нефракционированный гепарин, эноксапарин, фондапаринукс, бивалирудин), что сочеталось с долгосрочной двойной антитромбоцитарной терапией. Внедрение такого подхода в лечении больных с ОКС позволило значительно снизить риск развития сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта. Но у части пациентов, в среднем в 10% случаев, несмотря на такую сочетанную антитромботическую терапию, развивались повторные сердечно-сосудистые события.

Известно, что у больных с ОКС формирование тромба идет двумя путями: в результате образования тромбина и вследствие активации тромбоцитов. Использование двойной антитромбоцитарной терапии позволяло длительно влиять на механизм активации тромбоцитов, а подавление образования тромбина осуществлялось только в течение короткого промежутка времени путем использования парентеральных антикоагулянтов.

Установлено, что избыточная продукция тромбина, развивающаяся у больных с ОКС может персистировать в течение длительного промежутка вре-

мени (до 1-2 лет), что во многом является причиной развития повторных сердечно-сосудистых событий у больных после ОКС.

Попытки длительно подавлять образование тромбина путем долгосрочной терапии антикоагулянтами предпринимались неоднократно. Добавление к антитромбоцитарной терапии варфарина или апиксабана сопровождалось значительным увеличением частоты фатальных кровотечений. Использование дабигатрана ассоциировалось с увеличенным риском развития инфаркта миокарда у широкого спектра больных при сравнении с различными контролями.

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы ATLAS ASC 2-TIMI 51 впервые показало, что применение в составе долгосрочной комбинированной антитромботической терапии ривароксабана у больных после ОКС позволяет дополнительно улучшать прогноз.

Ривароксабан (Ксарелто, BAYER) – пероральный блокатор Ха фактора был изучен ранее как эффективное средство профилактики мозгового инсульта и системной эмболии у больных с фибрилляцией

¹95006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail crimtmj@mail.ua

предсердий, а так же лечения тромбоза глубоких вен и профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии.

Как известно, фактор Ха запускает последний общий путь коагуляционного каскада и приводит к образованию тромбина, являющегося катализатором дополнительных реакций коагуляции и активации тромбоцитов. Возможность ривароксабана блокируя Ха фактор, снижать образование тромбина и послужила основой для изучения эффективности длительной антикоагулянтной терапии у больных после ОКС.

Исследование ATLAS ASC 2-TIMI 51 проводилось в 297 центрах 27 стран, в него были включены 3491 пациентов с ОКС. Рандомизация проводилась на 1-7-е сутки от момента госпитализации по поводу инфаркта миокарда (ИМ) с элевацией или без элевации сегмента ST или нестабильной стенокардии. Участники исследования были разделены на две группы: в первой больные получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75-100 мг, во второй комбинацию АСК и клопидогреля. В каждой из этих групп больные были рандомизированы на прием плацебо или ривароксабана в нескольких дозировках.

Продолжительность исследования составляла 210 суток, при поступлении в стационар диагноз ИМ с элевацией сегмента ST был установлен 52%, ИМ без элевации сегмента ST -30%, нестабильной стенокардии -18% больных. ЧКВ в связи с настоящим событием было выполнено у 63% пациентов. Ривароксабан назначался со дня отмены парентерального антикоагулянта.

Результаты исследования ATLAS ASC 2-TIMI 51 показали, что добавление ривароксабана к стандартной терапии АСК или АСК в сочетании с клопидогрелем, в обеих дозах (2,5 мг или 5 мг 2 раза в сутки) у больных с ОКС сопровождалось снижением риска достижения основной конечной точки (кардиоваскулярная смерть, ИМ, инсульт; для обеих дозировок 8,9% по сравнению с плацебо 10,7%; $p=0,008$).

Добавление ривароксабана к терапии дезагрегантами сопровождалось повышением риска кровотечения пропорционально дозе препарата. Но, в группе пациентов с очень низкой дозой ривароксабана – 2,5 мг было отмечено снижение риска смерти от всех причин (2,9 против 4,5% соответственно, $p=0,002$). Так же, наблюдалось снижение почти на треть риска тромбоза стента (2,3 против 2,9% соответственно, $p=0,009$).

Использование большей дозы ривароксабана не сопровождалось таким успехом и привело к увеличению количества кровотечений. В исследовании не изучались пациенты, которые получали более современные дезагреганты (prasugrel или тикагрелор). В исследовании так же не изучались больные, которым проводилось плановое ЧКВ.

С учетом результатов исследования ATLAS ASC 2-TIMI 51, в рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов по лечению ИМ с элевацией сег-

мента ST 2012 г. впервые официально включена возможность длительной терапии пероральным антикоагулянтом. Терапия ривароксабаном может быть рассмотрена в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в дополнение к стандартной терапии дезагрегантами после отмены парентерального антикоагулянта на протяжении 2 лет больным низкого риска кровотечений и высокого риска повторных ишемических событий. В категорию высокого риска ишемических событий могут быть отнесены больные с повторным ОКС, множественными стенозами коронарных артерий, сахарным диабетом, неконтролируемой артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией.

Ривароксабан противопоказан при гиперчувствительности, наличии активного кровотечения, заболеваниях печени. Больным с ОКС, имеющим в анамнезе мозговые инсульты любого генеза и любой давности, терапия ривароксабаном так же не рекомендуется.

Использование ривароксабана у больных с фибрилляцией предсердий при развитии ОКС не рекомендуется. Для эффективной профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий необходима большая доза ривароксабана (20 или 15 мг), что в сочетании со стандартной терапией дезагрегантами приведет к резкому возрастанию риска фатальных кровотечений. В данной клинической ситуации используется варфарин.

Таким образом, исследование ATLAS ASC 2-TIMI 51 открыло новое перспективное направление улучшения прогноза во вторичной профилактике ОКС. Несмотря на ряд нерешенных вопросов, уже сегодня доказано, что использование очень низких доз ривароксабана на фоне стандартной антитромбоцитарной терапии на 34% снижает сердечно-сосудистую смертность, на 32% смертность от любых причин, на 35% риск тромбоза стентов.

Литература

1. Новые подходы к вторичной профилактике ОКС: в фокусе – комбинированная терапия. По материалам XIII Национального конгресса кардиологов Украины, 26-28 сентября, г. Киев / А. Терещенко // *Здоров'я України: мед. газета.* – 2012. – N 22. – С. 8.
2. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. // *European Heart Journal* (2012) 33, 2569–2619.
3. <http://www.escardio.org/congresses/esc-2012/congress-reports/Pages/7104-atlas-acs-2-TIMI-51>.
4. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (atlas-acs 2 TIMI 51): a randomized, double-blind, phase II trial. // *Lancet*. July 4, 2009;374(9683):29–38.
5. Rationale and design of the Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (atlas-acs 2 TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. / Gibson CM, Mega JL, Burton P, Goto S, Verbeugt F, Bode C, Plotnikov A, Sun X, Cook-Bruno N, Braunwald E. // *Am Heart J.* – 2011. – May;161(5):815-821.
6. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome / Jessica L. Mega, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D // *N Engl J Med.* – 2012; 366:9-19/January 5, 2012.

Новый стандарт использования антикоагулянтов во вторичной профилактике острого коронарного синдрома.

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Е.И. Лебедь

Ключевые слова: острый коронарный синдром, профилактика вторичная, антикоагулянты.

В статье приведены данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы ATLAS ASC 2-TIMI 51, в котором пероральный антикоагулянт ривароксабан продемонстрировал возможность снижения риска смертности больных с острым коронарным синдромом.

Исследование atlas asc 2-TIMI 51 открыло новое перспективное направление улучшения прогноза во вторичной профилактике ОКС. Несмотря на ряд нерешенных вопросов, уже сегодня доказано, что использование очень низких доз ривароксабана на фоне стандартной антитромбоцитарной терапии на 34% снижает сердечно-сосудистую смертность, на 32% смертность от любых причин, на 35% риск тромбоза стентов, что нашло отражение в Рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов по лечению ИМ с элевацией сегмента ST 2012 г.

Новий стандарт використання антикоагулянтів у вторинній профілактиці гострого коронарного синдрому.

О.М. Крючкова, Е.А. Ицкова, Е.Ю. Турна, Ю.О. Лутай, Є.І. Лебідь

Ключові слова: гострий коронарний синдром, профілактика вторинна, антикоагулянти.

У статті наведені дані подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження II фази ATLAS ASC 2-TIMI 51, в якому пероральний антикоагулянт ривароксабан продемонстрував можливість зниження ризику смертності хворих з гострим коронарним синдромом.

Дослідження atlas asc 2-TIMI 51 відкрило новий перспективний напрямок поліпшення прогнозу у вторинній профілактиці ОКС. Незважаючи на ряд невіршених питань, вже сьогодні доведено, що використання дуже низьких доз ривароксабану на тлі стандартної антитромбоцитарних терапії на 34% знижує серцево-судинну смертність, на 32% смертність від будь-яких причин, на 35% ризик тромбозу стентів, що знайшло відображення в Рекомендаціях європейської асоціації кардіологів з лікування ІМ з елевацією сегмента ST, 2012.

A new standard of using anticoagulants for secondary prevention of acute coronary syndrome

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, Y.A. Lutay, E.I. Lebed

Keywords: acute coronary syndrome, secondary prevention, oral anticoagulants.

The article presents data of double-blind, placebo-controlled phase II study ATLAS ASC 2-TIMI 51, in which the oral anticoagulant rivaroxaban demonstrated the capacity to reduce the risk of mortality in patients with acute coronary syndrome.

Standards of care of patients with acute coronary syndrome for a long time provided for against reperfusion or revascularization using in the acute phase of parenteral anticoagulants (unfractionated heparin, enoxaparin, fondaparinux, bivalirudin), which combined with the long-term dual antiplatelet therapy. In some patients, on average in 10% of cases, in spite of such conjoint antithrombotic therapy developed recurrent cardiovascular events, which may be due to excessive production of thrombin.

A double-blind, placebo-controlled phase ii atlas asc 2-TIMI 51 for the first time showed that the use in the long-term combined antiplatelet therapy rivaroxaban factor Xa blockers in patients after acute coronary syndrome can further improve outcomes. Adding rivaroxaban to standard therapy, acetylsalicylic acid or its combination with clopidogrel, both of the studied doses (2.5 mg or 5 mg 2 times a day) was associated with decreased risk of reaching the primary end point (cardiovascular death, MI, stroke, and for both doses 8.9% compared with placebo 10.7%, $p = 0.008$).

Adding rivaroxaban to therapy desagregants associated with an increased risk of bleeding in a dose of the drug. However, in patients with a very low dose of rivaroxaban – 2.5 mg was observed to reduce the risk of death from all causes (2.9 vs. 4.5%, respectively, $p = 0.002$). As well, there was a reduction of almost a third of the risk of stent thrombosis (2.3 vs. 2.9%, respectively, $p = 0.009$). The use of a large dose of rivaroxaban was not accompanied by such a success and led to an increase in bleeding.

The study atlas asc 2-TIMI 51 has opened new and promising direction to improve prognosis in secondary prevention of acute coronary syndrome. Despite a number of outstanding issues, today proved that the use of very low doses of rivaroxaban against the standard antiplatelet therapy by 34% reduces cardiovascular mortality by 32% for all-cause mortality, a 35% risk of stent thrombosis, which is reflected in the Recommendations European Heart Association for the treatment of myocardial infarction with ST-segment elevation, 2012.