

НОВЫЙ ПОДХОД В АНТИТРОМБОТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ РИВАРОКСАБАНА

Бокарев И. Н., Голубь А. В.

Анти тромботическая терапия больных острым коронарным синдромом способствует существенному улучшению прогноза заболевания. В статье дается обоснование и доказательство эффективности добавления к анти тромботическим средствам в качестве анти коагулянта ривароксабана в дозе 2,5 мг дважды в сутки для вторичной профилактики ОИМ.

Российский кардиологический журнал 2015, 7 (123): 110–115

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-110-115>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антиагреганты, ривароксабан.

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Бокарев И. Н.* — профессор, д.м.н., заведующий лабораторией проблем тромбозов, тромбофилий и патологии гемостаза, Голубь А. В. — клинический интерн, кафедра госпитальной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bokarevin@yandex.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с повышением интервала ST, ИМбпST — инфаркт миокарда без повышения интервала ST, ОКС — острый коронарный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СОР — снижение относительного риска, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 02.07.2015

Рецензия получена 03.07.2015

Принята к публикации 10.07.2015

NOVEL APPROACH TO ANTITHROMBOTIC TREATMENT OF ACUTE CORONARY PATIENTS WITH RIVAROXABAN

Bokarev I. N., Golub A. V.

Antithrombotic treatment of acute coronary syndrome leads to much better outcomes of the disease. The article focuses on the arguments and evidence for the addition to antiplatelet drugs the rivaroxaban 2,5 mg two times per day for secondary prevention of AMI.

Russ J Cardiol 2015, 7 (123): 110–115

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-110-115>

Key words: acute coronary syndrome, antiplatelet, rivaroxaban.

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia.

Термин “Острый коронарный синдром” (ОКС) был предложен почти одновременно в 1996–1997гг новозеландским клиницистом Вайтом (White) и американцем испанского происхождения Фустером (Fuster) [1]. Главная идея, которая двигала обоих исследователей, состояла в том, чтобы ускорить действия практического врача при наличии у больного клинических проявлений ишемии миокарда, несущих реальную угрозу жизни таким пациентам. Постановка диагноза ОКС была предложена как вынужденная мера, позволяющая не пропустить пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), заболеванием, уносящим из жизни ежегодно многие тысячи людей. Диагноз ОКС включает в себя такие состояния как ИМ с повышением интервала ST (ИМпST), ИМ без повышения интервала ST (ИМбпST), а также приступ кардиалгии, предшественник инфаркта, который был назван нестабильной стенокардией.

История говорит нам о том, что инфекционные заболевания были основной причиной заболеваемости и смертности до 1930г. Благодаря улучшению сани-

тарных условий и открытию антибиотиков, к 1950г уровень инфекционных заболеваний значительно снизился. Однако смертность все равно оставалась на высоком уровне, так как на первый план вышли эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным ВОЗ только в 2012г от ССЗ умерло 17,5 миллионов человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Из этого числа, 7,4 миллиона человек умерли от ишемической болезни сердца (ИБС). По предположительным подсчетам, в 2030г смертность от ССЗ составит уже около 23,6 миллионов человек в год [2, 3]. С сожалением следует отметить, что смертность от ИБС в России в 3 раза выше, чем в США, и в 9 раз выше, чем в Японии [4]. Причем большой вклад в смертность от ИБС вносит смертность от ИМ. Всего в 2013г в РФ было зарегистрировано 252126 новых случаев ИМ. В 2012г по данным Министерства Здравоохранения РФ ИМ стал причиной смерти 59729 человек. Особого внимания заслуживает тот факт, что наблюдается увеличение случаев ИМ у молодых лиц и людей трудоспособного возраста [5]. Несмотря

Снижает риск смерти¹ Защищает Ваших пациентов с ОКС



Ксарелто® 2,5 мг два раза в день в добавление к стандартной антитромботической терапии^a снижает смертность у пациентов с ОКС и повышенным уровнем кардиоспецифических биомаркеров¹

- ◆ На 45% снижает риск смерти от ССЗ¹
- ◆ На 20% снижает риск СС смерти / ИМ / инсульта¹
- ◆ На 35% снижает риск тромбоза стента^{5,b}
- ◆ Не увеличивает частоту фатальных кровотечений, в т.ч. фатальных внутримозговых¹

**РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИМnST:
ESC, 2012²; МЗ РФ, 2014^{3,4}**



Ксарелто® 2,5 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

(Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по применению.)

Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тикалопидином.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутримозговые кровоизлияния, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения, в том числе цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены); клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому применение ривароксабана не рекомендуется к применению у данной категории пациентов; лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (энксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринус и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан (см. раздел «Способ применения и дозы») или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-6-фосфатная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: — При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе); — При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); — При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого они имеют повышенный риск кровотечения; — У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); — Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом, вориконазолом и позиназолом) или ингибиторами протезы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и R-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно (см. раздел «Взаимодействие с

другими лекарственными препаратами»); — Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протезы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** В связи с фармакологическим механизмом действия, применение препарата Ксарелто® может быть связано с повышением риска скрытых или явных кровотечений из любых тканей и органов, которые могут привести к развитию постгеморрагической анемии. Риск кровотечения может быть повышенным в таких группах пациентов, как, например, пациенты с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или принимающих сопутствующие лекарственные препараты, оказывающие влияние на гемостаз. Признаки, симптомы и тяжесть (включая смертельные исходы) будут варьировать в зависимости от источника и степени или выраженности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях, как следствие анемии, наблюдаются симптомы ишемии миокарда, такие, как боли в грудной клетке или стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные показатели), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта и в животе, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из послеоперационной раны), ушиб, выделение секрета из раны, повышение активности печеночных трансаминаз, боли в конечностях, головноекружение, головная боль, кровотечение из ургентального тракта (включая гематурию и меноррагию), поражение почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови), носовое кровоизлияние, кровоизлияние, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния. Выявленное снижение артериального давления, гематома. **Регистрационный номер:** ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 25.08.2014. Отсутствует по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. А/О «Байер», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс +7 (495) 231 12 02. www.bayerpharma.ru

Литература: 1. Mega J.L., Braunwald E., Murphy S.A. et al. Rivaroxaban in patients after an acute coronary syndrome with cardiac biomarker elevation (with or without prior stroke or TIA): insights from the ATLAS ACS 2 TIMI 51 trial, P5518, ESC CONGRESS 2014. 2. Steg et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2012; 33 (20):2569-2619. 3. Российские рекомендации Министерства здравоохранения (МЗ). «ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИМnST». Кардиологический вестник, №4, с. 9–60, Москва, 2014. 4. Российские клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика». CardioSomatika. Приложение №1, С5–40, Москва, 2014. 5. Gibson CM. «Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51». J Am Coll Cardiol. 2013 Jul 23;62(4):286-90.

ОКС – острый коронарный синдром; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; СС – сердечно-сосудистый; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology); ИМnST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы.

^a Ацетилсалициловая кислота (АСК) в виде монотерапии или АСК в комбинации с клопидогрелем или тикалопидом.

^b Тромбозы стента, подтвержденные или вероятные (согласно определениям ARC – Academic Research Consortium).

на современные достижения в лечении ССЗ, среди которых появление большого числа эффективных лекарственных препаратов, внедрение ангиопластики и хирургических методов лечения, ССЗ продолжают оставаться лидирующей причиной смертности в мире.

Риск смерти и тяжелых ишемических событий у больных с ИМ остается повышенным как в самом начале заболевания, так и после острого периода, несмотря на применение современного лечения [6, 7]. Так же высоким остается риск рестеноза коронарных артерий после ангиопластики и установки стента.

В настоящее время уже не вызывает сомнения то, что основной причиной острой ишемии миокарда является атеротромбоз. Понятие атеротромбоза было введено в клиническую практику в 1998г на всемирном форуме в американском городе Феникс, штат Аризона. Атеротромбоз имеет следующую патогенетическую основу: атеросклероз, имеющийся практически у всех людей с молодого возраста, становится опасным для жизни лишь после того, как осложняется наложением тромботических масс на места разрывов или надрывов атеросклеротической бляшки. Основным механизмом образования тромбов при таком состоянии является активация и агрегация тромбоцитов, но определенную роль также играет и образование фибрина. В связи с этим лечение больных различными вариантами ОКС должно заключаться в применении в остром периоде ИМ препаратов, действующих на активацию и агрегацию тромбоцитов, первым и главным из которых была ацетилсалициловая кислота, в добавление к которой использовался антикоагулянт нефракционированный гепарин. В последующем для подавления образования фибрина стали применяться низкомолекулярные гепарины, ингибитор активированного X (Ха) фактора пентасахарид фондапаринукс и антагонисты витамина К, наиболее распространенным среди которых является варфарин [8]. При этом эффективность ингибиторов агрегации тромбоцитов была подтверждена как при ИМпST, так и ИМбпST в исследованиях ISIS-2, CREDO, а также CURE, TRITON TIMI 38 и PLATO [6, 7]. Предположительно, рецидивирующие события после ОКС возникают вследствие повышения уровня интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови, которое сохраняется в течение длительного времени даже после купирования острого события. Установлено, что активность гемокоагуляции повышена в течение как минимум 6 месяцев после перенесенного ОКС, а прокоагулянтное звено процесса свертывания крови играет важную роль в формировании тромбов не только “венозного” типа, но и “артериального”, что характерно для коронарной болезни сердца. Эта гипотеза подтверждалась у пациентов с ОКС, получавших варфарин в дополнение к антиагрегантной терапии, у которых наблюдалось улучшение про-

гноза и снижение частоты сердечно-сосудистых событий, что говорит о целесообразности воздействия на двойной путь образования “артериальных” тромбов при ОКС. Однако, длительное применение низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса при ОКС не получило широкого распространения, так же, как и применение варфарина. Причиной этому могло быть то обстоятельство, что первые два препарата необходимо вводить только парентерально, что часто создает трудности, а прием антивитаминов К сопровождается множеством сложностей, связанных с узостью терапевтического окна, зависимостью от приема пищи, генетических особенностей организма, а так же необходимостью постоянного мониторинга МНО. Все эти проблемы заставили ученых работать в направлении создания новых лекарственных средств, лишенных этих недостатков. Исследования велись в направлении создания молекулярных структур, которые были бы способны блокировать такие основные звенья гемокоагуляции как генерация тромбина и активация фактора X. Теоретически, преимущества блокады активированного X фактора состояли в том, что ингибирование одной его молекулы предотвращало появление более тысячи молекул фактора IIa, т.е. тромбина. Активные работы в этом направлении, проводимые компанией Байер (Bayer), привели к тому, что коллективом авторов под руководством Elisabeth Perzborn и Susanne Roehrig был получен прямой активный ингибитор Ха фактора, который действовал при пероральном приеме, имел широкое терапевтическое окно и не требовал рутинного лабораторного контроля. Первоначально он получил название BAY 59–7939, которое вскоре было заменено на ривароксабан с торговым наименованием — Ксарелто® (Байер Фарма АГ, Германия) [9]. В 2008г ривароксабан стал первым в мире препаратом такого типа, получивший разрешение для клинического применения. Его преимущества перед варфарином были веским основанием для начала широкого применения в клинической практике. Исследования, посвященные применению ривароксабана для лечения и профилактики тромбозов глубоких вен (EINSTEIN-DVT) и ТЭЛА (EINSTEIN-PE), и тромбоэмболий при фибрилляции предсердий (ROCKET AF), показали его высокую эффективность [10–12]. Наряду с этими исследованиями была предпринята попытка оценить эффективность ривароксабана в качестве вторичной профилактики при ОКС. В 2009г в журнале Ланцет (Lancet) были опубликованы данные 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 этой работе сопоставлялась эффективность лечения больных ОКС различными дозами ривароксабана и плацебо, добав-

лявшимися к аспирину или же двойной комбинации аспирина с клопидогрелом [13]. В исследовании принимал участие 3491 пациент, которым ривароксабан назначался на 1-7 день после эпизода ОКС. Результаты показали, что относительный риск наступления событий комбинированной вторичной конечной точки эффективности (смерть, ИМ и инсульт) в объединенной группе пациентов, принимавших ривароксабан, на 31% достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем, было зафиксировано ожидаемое дозозависимое увеличение количества больших кровотечений без значимых различий по другим нежелательным эффектам, с наименьшими значениями при режиме дозирования 2,5 и 5 мг 2 р/сут., что, по-видимому, говорит о том, что эти дозировки могут позволить добиться оптимального баланса параметров эффективности и безопасности.

При этом было выявлено, что прием препарата нежелателен для пациентов с ОКС, имеющих инсульт или ТИА в анамнезе, так как эти пациенты имеют существенно более высокий риск кровотечений. Здесь следует заметить, что данный анализ проведен лишь на маленькой группе пациентов с ОКС, имеющих в анамнезе инсульт или ТИА, поэтому данные по эффективности препарата у таких пациентов крайне ограничены.

Для оценки эффективности и безопасности двух доз ривароксабана, а также возможности дальнейшей регистрации препарата для применения в клинической практике, было проведено исследование III фазы, которое получило название 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) [14, 15].

В данное объемное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены 15526 пациентов, у которых был диагностирован ОКС, объединявший больных ИМпСТ (50,3%), больных ИМбпСТ (25,6%), а также пациентов, имевших нестабильную стенокардию (24%). Все включенные пациенты после стабилизации состояния (через 1-7 дней) были рандомизированы в 3 группы (в соотношении 1:1:1). Одна из них получала лечение ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/сут., пациенты второй группы получали ривароксабан в дозе 5 мг так же 2 р/сут., а пациенты третьей группы получали плацебо. Помимо ривароксабана, пациенты получали терапию ацетилсалициловой кислотой (7%), либо сочетание ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом или тиклопидином (93%). Следует отметить, что из группы пациентов, получавших двухкомпонентную схему лечения антиагрегантами, были исключены пациенты с инсультом/ТИА в анамнезе. Период наблюдения за пациентами составил максимально 31 месяц.

Ривароксабан в обеих дозировках значительно снижал частоту возникновения комбинированной первичной конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт по сравнению с плацебо (8,9% vs. 10,7%; ОР=0,84; $p=0,008$). При анализе отдельных компонентов первичной конечной точки, ривароксабан достоверно снижал частоту смертности от сердечно-сосудистых причин (ОР=0,80; $p=0,04$) и ИМ (ОР=0,85; $p=0,047$). Также обе дозы ривароксабана значительно снижали риск возникновения вторичной конечной точки безопасности, включавшей в себя смерть от всех причин, ИМ или инсульт по сравнению с плацебо (ОР=0,84; $p=0,006$). Обе дозы ривароксабана показали достоверное снижение относительного риска (СОР) возникновения комбинированной первичной конечной точки эффективности (2,5 мг: ОР=0,84; $p=0,02$; 5 мг: ОР=0,85; $p=0,03$) с наилучшими результатами при применении дозы 2,5 мг 2 р/сут. Также, только дозировка 2,5 мг 2 р/сут. достоверно снижала относительный риск смертности от сердечно-сосудистых причин на 34% (ОР=0,66; $p=0,002$) и относительный риск смерти от всех причин на 32% (ОР=0,68; $p=0,002$), чего не было зафиксировано в группе пациентов, получавших ривароксабан в дозе 5 мг 2 р/сут. [14]. Также в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI-51 отмечалось достоверное снижение относительного риска тромбоза стента по сравнению с плацебо на 31% (ОР=0,69; $p=0,02$) при объединенном анализе двух доз.

Вполне ожидаемым эффектом стал факт, что частота больших ($p=0,001$) и малых клинически значимых ($p=0,003$) кровотечений по критериям TIMI, а также внутричерепных кровотечений ($p=0,009$), оказалась выше в группах, принимавших ривароксабан в обеих дозировках, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. При этом доза ривароксабана в 2,5 мг 2 р/сут. проявляла тенденцию к лучшему профилю безопасности в плане больших и смертельных кровотечений, чем доза 5 мг 2 р/сут. Несмотря на то, что общая частота кровотечений у пациентов, получавших ривароксабан, была выше, чем у пациентов группы плацебо, частота смертельных и смертельных внутричерепных кровотечений у пациентов, получавших ривароксабан, достоверно не отличалась от группы плацебо.

Дополнительный анализ проводился в специально выделенной подгруппе пациентов с ИМпСТ ($n=7,817$). Исследование выявило, что ривароксабан снижал частоту смерти от сердечно-сосудистых причин, частоту повторного ИМ и инсульта у больных ИМпСТ, по сравнению с пациентами группы, которые принимали плацебо. При этом данный результат выявлялся уже в течение первых 30 дней исследования, когда наблюдается самая высокая частота сердечно-сосудистых событий после ИМ [16].

Анализ, который оценивал специфическое воздействие ривароксабана на размер и тип ИМ, показал, что у пациентов, которые перенесли ОКС, спонтанный ИМ (1 тип) впоследствии развивался в 80,5%, и ривароксабан уменьшал риск подобного типа ИМ на 20%, по сравнению с плацебо. При этом эффективными были как доза 2,5 мг 2 р/сут., так и доза в 5 мг, дававшаяся 2 р/сут. Прием ривароксабана уменьшал частоту развития ИМ с высоким уровнем кардиоспецифических маркеров (тропонин и МВ креатинфосфокиназа), а также уменьшал число случаев ИМпСТ. В то же время ривароксабан не оказывал влияния на риск возникновения ИМ 2 типа (вследствие ишемического дисбаланса), ИМ, связанного с ЧКВ (4а тип) и частоту возникновения ИМ, ассоциированного с АКШ (5 тип). Так как последние перечисленные варианты ИМ встречаются редко, то истинную оценку влияния ривароксабана на данные типы ИМ можно будет дать лишь после проведения специального исследования [15].

В рекомендациях Европейского кардиологического общества и Американской Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца, посвященных ОКС от 2011г, указывается целесообразность добавления антикоагулянта к двойной антитромбоцитарной терапии, с уровнем доказательности А и с I классом рекомендаций. При этом антикоагулянты рекомендуются всем больным в добавление к антиагрегантам, но выбор антикоагулянта предлагается осуществлять с учетом риска ишемических событий и кровотечений, а также профиля эффективности и безопасности каждого конкретного препарата. В этих рекомендациях даны указания для использования НФГ, фондапаринукса, эноксапарина, бивалирудина, но о новых возможностях ривароксабана лишь упоминается [17].

На сегодняшний день ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут. вошел в ряд зарубежных рекомендаций по ведению пациентов с ОКС, среди которых клинические рекомендации национального института здравоохранения Великобритании (2015г) [18], рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым ИМпСТ (2012г) [19] и рекомендации Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда (2014г) [20].

В декабре 2013г Ксарелто® в дозировке 2,5 мг 2 р/сут. был одобрен применения в Российской Федерации по показанию “профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и ИМ у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тенопиридинами — клопидогрелом или тиклопидином”. Также ривароксабан вошел в национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым ИМпСТ электрокардиограммы и в рекомендации по реабилитации и вторич-

ной профилактике у больных, перенесших острый ИМпСТ [21, 22].

Разрешение на использование ривароксабана для вторичной профилактики было основано на данных уже описанного исследования ATLAS ACS 2 TIMI-51, в котором было доказано, что добавление ривароксабана к двойной антиагрегантной терапии повышает эффективность лечения у пациентов с повышением кардиоспецифических биомаркеров за счет ингибирования фактора Ха и понижения интенсивности прокоагулянтного звена внутрисосудистой гемокоагуляции. Все выше изложенное позволяет говорить о целесообразности применения ривароксабана в дозе 2,5 мг р/сут. после отмены парентеральных антикоагулянтов для более эффективной защиты у пациентов без инсульта/ТИА в анамнезе, которые имеют клинику ОКС, протекающего с высоким уровнем кардиоспецифических биомаркеров. Продолжительность лечения должна быть не менее 12 месяцев [5, 21, 22].

Применение ривароксабана в сочетании с двойной антиагрегантной терапией может положительно повлиять на выживаемость пациентов в острый и отдаленный периоды после ОКС. В острой ситуации обычно применяются парентеральные антикоагулянты, с возможной, в последующем, долгосрочной профилактикой пероральными антикоагулянтами. К положительным сторонам использования ривароксабана относятся клинико-фармакологические характеристики, которые носят предсказуемый характер, не имеющий существенной зависимости от возраста, пола, массы тела, начальных и умеренных степеней нарушений функции печени и почек.

В заключение хочется отметить, что добавление Ксарелто® в дозе 2,5 мг 2 р/сут. может стать эффективной стратегией по уменьшению частоты сердечно-сосудистых событий у больных с любыми формами ОКС, а также улучшению выживаемости пациентов после ИМпСТ. Использование ривароксабана в комбинации с аспирином и клопидогрелом является оправданным так же и с клинико-экономической точки зрения. При относительно небольшом размере дополнительных затрат наблюдается улучшение прогноза у пациентов, перенесших ИМ, в виде снижения риска повторного ИМ, смерти и тромбоза стента после проведения коронарной ангиопластики, что уменьшает повторные обращения к врачу и госпитализации. Следует отметить, что пациенты с повышенным риском кровотечения не включались в исследование ATLAS ACS 2 TIMI-51, следовательно, результаты этого исследования к таким пациентам не применимы. Таким образом, перед назначением ривароксабана необходимо тщательно оценить риски развития сердечно-сосудистых событий и риски развития кровотечения, чтобы исключить пациентов с высоким риском геморрагических осложнений.

Литература

1. Bokarev IN, Aksenova MB, Hlevchuk TV. Management of acute coronary syndrome. М.: Prakticheskaja medicina. 2009. Russian (Бокарев И. Н., Аксенова М. Б., Хлевчук Т. В. Острый коронарный синдром и его лечение. М.: Практическая медицина. 2009).
2. World Health Organization. Media Centre. Cardiovascular diseases (CVDs) Fact sheet N°317 January 2015 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Arnett DK et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2015 Update. A Report From the American Heart Association. 2014.
4. Oshhepkova EV, Efremova JE, Karpov JA. Incidence and a myocardial infarction mortality in the Russian Federation in 2000-2011. *Terapevticheskij arhiv*, 2013; 4: 5. Russian (Ощепкова Е. В., Ефремова Ю. Е., Карпов Ю. А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000-2011 гг. *Терапевтический архив*, 2013; 4: 5).
5. Shatalova OV, Moiseev SV. Clinical pharmacology and therapy. The pharmaco-economical analysis of application of a rivaroxaban after acute myocardial infarction. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*, 2015; 24 (1): 83-4, 6. Russian. (Шаталова О. В., Моисеев С. В. Клиническая фармакология и терапия. Клинико-экономический анализ применения ривароксабана после острого инфаркта миокарда. *Клиническая фармакология и терапия*, 2015; 24 (1): 83-4, 6).
6. Wallentin L. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57.
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357(20): 2001-15.
8. Javelov IS. Fondaparinux in treatment of acute coronary syndrome: clinical trials and practical reasons *Neotlozhnaja kardiologija*, 2014; 2: 10-26. Russian. (Явелов И. С.. Фондапаринукс в лечении острого коронарного синдрома: клинические исследования и практические соображения. *Неотложная кардиология*, 2014; 2: 10-26).
9. Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, et al. Discovery of the Novel Antithrombotic Agent 5-Chloro-N-(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl-methyl) thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor *J. Med. Chem.* 2005, 48, 5900-8.
10. Bauersachs R, Berkovitz SD, Brenner D, et al, for the EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2010; 363(26):2499-510.
11. Büller HR. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97.
12. The executive Steering Committee on behalf of the ROCKET AF Study investigators. Rivaroxaban-once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rational and design of the ROCKET AF study. *Am. Heart J.* 2010; 159:340-7.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Mega JL, Braunwald E, Murphy SA, et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51). *J Am Coll Cardiol*. 2013; May 7;61(18):1853-9.
17. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Dec 23; 130(25):2354-94.
18. Rivaroxaban for preventing adverse outcomes after acute management of acute coronary syndrome. NICE technology appraisal guidance 335. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta335> (March 2015)
19. Hamm CV, Bassand JP, Agewall S. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec; 32(23):2999-3054.
20. Windecker, S, Kolh, P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Euro Intervention*. 2015 Jan; 10(9):1024-94.
21. Ruda MJ, Averkov OV, Golitsyn SP, et al. National recommendations. Diagnostics and treatment of patients with acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Ministry of Health of the Russian Federation. 2013. Russian. (Руда, М. Я., Аверков О. В., Голицын С. П. и др. Национальные рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2013). Российское кардиологическое общество. <http://www.scardio.ru>. (дата обращения 26.09.2013).
22. Aronov DM, Barbarash OL, Bubnova MG. National recommendations. Rehabilitation and secondary prevention at the patients who had acute myocardial infarction with elevation of the ST segment. *Cardiosomatics*. 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 к 1: 5-33).