

Дискуссия

РЕЗЮМЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ, ПОСВЯЩЕННОГО ОБСУЖДЕНИЮ ЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА РИВАРОКСАБАН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕЖИВШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Экспертный совет: д.м.н., профессор **М.Я. РУДА**¹ (председатель), д.м.н., профессор **А.Л. СЫРКИН**², д.м.н., профессор **Е.П. ПАНЧЕНКО**¹, профессор **И.С. ЯВЕЛОВ**¹, д.м.н., профессор **О.В. АВЕРКОВ**³, д.м.н. **Р.М. ШАХНОВИЧ**¹, д.м.н. **А.Л. КОМАРОВ**¹

Несмотря на широкое внедрение ранних чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и применение новых мощных антитромбоцитарных препаратов для лечения больных острым коронарным синдромом (ОКС) высокого риска, частота рецидивов ишемических событий, связанных с атеротромбозом, остается достаточно высокой. В исследовании CURE [1] среди больных ОКС без подъема ST, получавших аспирин и клопидогрел, частота инфаркта миокарда (ИМ), инсульта (ИИ) и сердечно-сосудистой смерти (ССС) в течение 12 мес. наблюдения составила 9,3%, а в исследовании PLATO [2] в группе больных ОКС высокого риска, получавших новый ингибитор P₂Y₁₂ — тикагрелор, — 9,8%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, лечение, ривароксабан, совет экспертов

Проспективное исследование PROSPECT [3], посвященное наблюдению за естественным течением атеросклероза на протяжении 3 лет у 697 пациентов, переживших ОКС и ЧКВ, показало, что сердечно-сосудистые исходы на протяжении трех лет наблюдения в равной степени связаны как со стенозами коронарных артерий, подвергнутых ЧКВ, так и с поражениями другой локализации.

Современные представления о патогенезе ОКС предусматривают наличие у больных атеросклеротической бляшки и тромба, прикрывающего ее поврежденную покрывку. В тром-

бообразовании участвуют не только тромбоциты, но и система свертывания крови, активация которой приводит к генерации ключевого фермента свертывания — тромбина. Тромбин превращает фибриноген в фибрин, который формирует основу тромба. Генерация тромбина происходит в результате сборки протромбиназного комплекса на фосфолипидной мембране тромбоцитов. Пусковым моментом в активации каскада свертывания является контакт тканевого фактора, находящегося в атеросклеротической бляшке, с факторами свертывания в кровотоке. Исследование Merlini и соавт., 1994 [4], свидетельствует о том, что лабораторные маркеры активации свертывания крови сохраняются повышенными у больных, переживших ОКС, как минимум в те-

¹ Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ.

² Первый МГМУ им И.М. Сеченова МЗ РФ.

³ ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», кафедра терапии ФПК МР РУДН.

чение полугода, что существенно превышает длительность клинических симптомов ОКС. В острую фазу ОКС применение парентеральных антикоагулянтов стало стандартом, так как оно улучшает исходы больных, более того, продление лечения дальтепарином улучшало исходы больных с нестабильной стенокардией в первые 45 дней (Husted и соавт., 2002) [5].

Серия исследований с варфарином у больных, переживших ОКС (APRICOT-2, OASIS, ASPECT-2, WARIS II и др.), проведенная в 80–90-е годы прошлого столетия, была объединена в метаанализ (Rothberg и соавт., 2005) [6], который показал, что комбинация варфарина с аспирином в сравнении с монотерапией аспирином снижает риск ИМ на 44%, ИИ на 54%, но не оказывает достоверного влияния на показатели смертности, что было связано с увеличением ОР кровотечений в группе варфарина в 2,5 раза. Из-за возникавших кровотечений больные часто прекращали прием варфарина, а кроме того, нуждались в частом лабораторном контроле и имели ограничения в пищевых продуктах. Следует подчеркнуть, что исследования с варфарином были выполнены до получения доказательств эффективности двойной антитромбоцитарной терапии и ранней инвазивной стратегии (ЧКВ) у больных ОКС. Данные регистров, посвященных больным ФП (Hansen и соавт., 2010) [7], указывают, что тройная терапия, включающая аспирин, клопидогрел и варфарин, в 3,7 раза увеличивает риск кровотечений.

Появление новых пероральных антикоагулянтов (НПАКГ), потенциально более удобных в применении и безопасных в отношении риска внутричерепных кровотечений, оживило интерес к использованию антикоагулянтов в длительном лечении больных, переживших ОКС. На сегодняшний день известны результаты 6 исследований с пятью НПАКГ. Результаты исследований с дабигатраном (REDEEM), апиксабаном (APRAISE-2) и дарексабаном (RUBY-1)

оказались негативными из-за недопустимого увеличения риска кровотечений, что, возможно, было связано с неудачным выбором доз препаратов. Исследование с ксимелагатраном (ESTEEM) имело позитивный результат, однако препарат был отозван с рынка из-за летальных случаев, связанных с его токсическим влиянием на печень.

Два исследования были выполнены с ривароксабаном: ATLAS ACS TIMI 46 (Mega и соавт., 2009) [8] — исследование 2-й фазы, результаты которого обнаружили дозозависимое увеличение частоты кровотечений и позволили на основе анализа эффективности и безопасности отобрать две дозы ривароксабана (2,5 и 5 мг дважды в день) для дальнейшего изучения у больных ОКС в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 (Mega и соавт., 2012) [9].

В исследование ATLAS ACS 2 TIMI 51 включали больных с ОКС (ИМ с подъемом и без подъема ST и нестабильная стенокардия). При этом больные НС должны были иметь 1 дополнительный критерий включения (депрессия ST на ЭКГ >1 мм или риск смерти и ИМ по шкале TIMI \geq 4 баллов. Для больных в возрасте от 18 до 54 лет было обязательным наличие сахарного диабета (СД) или перенесенного ИМ.

Критериями исключения были следующие состояния: продолжающееся внутреннее кровотечение или кровотечение из некомпрессируемого места, геморрагический диатез в предшествующие 30 дней. Количество тромбоцитов <90 000/1 мкл, наличие внутричерепного кровотечения в анамнезе, большая операция, биопсия паренхиматозного органа или серьезная травма (включая травму головы) в предшествующие 30 дней, желудочно-кишечное кровотечение, имеющее клиническое значение, в предшествующий год. Значения МНО, превышающие 1,5 к моменту скрининга. Применение абсиксимаба в предшествующие 8 ч, эпифибатида/тирофибана в предшествующие 2 ч до ран-

домизации, а также любые другие состояния, увеличивающие, по мнению лечащего врача, риск кровотечений. Также критериями исключения были тяжелые сопутствующие заболевания (кардиогенный шок в момент рандомизации, рефрактерные к лечению желудочковые нарушения ритма сердца, клиренс креатинина <30 мл/мин, заболевания печени (острый и хронический гепатит, цирроз, повышение АЛТ более 5 норм или повышение АЛТ более 3 норм, повышение общего билирубина более 2 норм)), ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака для больных, получающих аспирин и клопидогрел, геморрагический инсульт и анемия (Hb < 10 г/л).

Протокол исследования предусматривал включение больных в течение первых 7 дней от момента поступления в клинику в связи с симптомами ОКС, медиана составила около 5 дней. Условием было завершение первоначальной стратегии лечения (ЧКВ) и прекращение введения парентеральных антикоагулянтов. В момент рандомизации проводили стратификацию по намерению лечащего врача использовать тиенопирин в дополнение к аспирину. В каждой страте пациенты рандомизировались в соотношении 1 : 1 : 1 в три группы: ривароксабан 2,5 мг х 2 раза, ривароксабан 5 мг х 2 раза и плацебо.

Особенностью анализа конечных точек эффективности был модифицированный анализ ИТТ, который включал конечные точки у всех рандомизированных больных вплоть до даты окончания исследования, у больных, досрочно прекративших лечение, длительность наблюдения продлевалась еще на 30 дней, а у рандомизированных, но не получивших ни одной дозы препарата пациентов, срок наблюдения составил 30 дней. Анализ конечных точек безопасности включал всех рандомизированных и получивших как минимум одну дозу препарата в период от назначения препарата до двух дней после его отмены.

В исследование включили 15 526 больных ОКС, среди которых половину (50,3%) составили пациенты ИМ с подъемом ST на ЭКГ, ИМ без зубца Q был у 25,6% больных и у 24% отмечалась нестабильная стенокардия. Средний возраст больных 61,8 года, мужчин было 75%, а 27% всех включенных больных имели в анамнезе ИМ. Медиана периода времени от начала симптомов до момента включения составила 4,7 дня (интерквартильный размах от 3,2 до 6 дней). Больные получали стандартное антитромботическое лечение, включавшее аспирин (99%) и тиенопирин (клопидогрел или тиклопидин) — 93%. Средний период лечения составил 13,1 мес.

Частота выпавших по разным причинам из окончательного анализа больных составила в группах ривароксабан 2,5 мг, ривароксабан 5 мг и плацебо соответственно 8,7; 8,5 и 7,8%.

Применение ривароксабана (объединенный анализ обеих подгрупп) по сравнению с плацебо достоверно снижало ОР первичной конечной точки эффективности (ССС/ИМ/ИИ) на 16%, ОР 0,84 [95% ДИ (0,74—0,96)].

Отдельный анализ составляющих первичной конечной точки обнаружил по сравнению с плацебо достоверное снижение ССС — ОР 0,80 [95% ДИ (0,65—0,99)] и инфаркта миокарда ОР 0,85 [95% ДИ (0,72—1,00)]. Следует подчеркнуть, что проведенный анализ различных подгрупп (прием ДАТТ и монотерапия аспирином, клиренс креатинина больше и меньше 50 мл/мин, различные виды ОКС и т. д.) обнаружил сохранение преимуществ ривароксабана по сравнению с плацебо.

Результаты исследования свидетельствуют, что и каждая доза ривароксабана в отдельности по сравнению с плацебо снижала первичную конечную точку эффективности. Для дозы 2,5 мг ОР составило 0,84 [95% ДИ (0,72—0,97)], для дозы 5 мг ОР 0,85 [95% ДИ (0,73—0,98)]. При отдельном анализе составляющих первичной конечной точки установлено, что только у

подгруппе больных, получавших 2,5 мг ривароксабана по сравнению с плацебо, достоверно снижалась сердечно-сосудистая смерть — ОР 0,66 [95% ДИ (0,51—0,86)], в то время как в подгруппе больных, получавших 5 мг ривароксабана, снижался инфаркт миокарда ОР 0,79 [95% ДИ (0,65—0,97)]. Частота тромбозов стентов снижалась лишь в группе больных, получавших 2,5 мг ривароксабана ОР 0,65 [95% ДИ (0,45—0,94)]. Следует подчеркнуть, что ни одна из использованных доз ривароксабана не снижала риск инсульта.

Анализ конечных точек безопасности при объединенном анализе подгрупп обнаружил достоверное увеличение всех видов кровотечений, за исключением фатальных. Крупные, не связанные с АКШ кровотечения по классификации TIMI — ОР 3,96 [95% ДИ (2,46—6,38)] $p < 0,001$, малые кровотечения по TIMI — ОР 2,07 [95% ДИ (1,46—3,37)] $p = 0,003$, внутричерепные кровотечения — ОР 3,28 [95% ДИ (1,28—8,42)] $p = 0,009$, кровотечения с фатальным исходом — ОР 1,19 [95% ДИ (0,54—2,59)] $p = 0,66$.

Анализ подгрупп с разными дозами ривароксабана выявил похожие результаты. В подгруппе ривароксабана с дозой 2,5 мг увеличился риск крупных кровотечений по классификации TIMI, не связанных с АКШ, — ОР 3,46 [95% ДИ (2,08—5,77)] $p < 0,001$, малые кровотечения по TIMI достоверно не увеличивались — ОР 1,62 [95% ДИ (0,92—2,82)] $p = 0,09$, внутричерепные кровотечения — ОР 2,83 [95% ДИ (1,02—7,86)] $p = 0,04$, кровотечения с фатальным исходом — ОР 0,67 [95% ДИ (0,24—2,59)] $p = 0,66$.

В подгруппе ривароксабана в дозе 5 мг риски всех кровотечений имели тенденцию к увеличению по сравнению с подгруппой, в которой использовалась меньшая доза: риск крупных кровотечений по классификации TIMI, не связанных с АКШ, — ОР 4,47 [95% ДИ (2,71—7,36)] $p < 0,001$, малые кровотечения по TIMI —

ОР 2,52 [95% ДИ (1,5—4,24)] $p < 0,001$, внутричерепные кровотечения — ОР 3,74 [95% ДИ (1,39—10,07)] $p = 0,0005$, кровотечения с фатальным исходом — ОР 1,72 [95% ДИ (0,75—3,92)] $p = 0,20$.

Сравнение эффективности и безопасности двух доз ривароксабана [10] показало одинаковую эффективность в отношении первичной конечной точки (ССС/ИМ/ИИ), а также составляющих ее ИМ и инсульта. Не было разницы и по частоте тромбозов стента. Тем не менее при использовании меньшей дозы ривароксабана (2,54 мг) отмечалось снижение ССС и общей смертности, а также было меньше кровотечений, т. е. доза ривароксабана 2,5 мг отличалась лучшим соотношением эффективность/безопасность. При использовании дозы в 5 мг по сравнению с 2,5 мг имела тенденция к увеличению крупных кровотечений (2,4 против 1,8%, $p = 0,12$), было больше малых кровотечений (1,6 против 0,9%, $p = 0,046$), кровотечений, потребовавших медицинского наблюдения (6,2 против 12,9%, $p < 0,001$) и фатальных кровотечений (0,4 против 0,1%, $p = 0,04$). Принимая во внимание все вышесказанное, представляется оправданным для клинического использования рекомендовать минимальную дозу ривароксабана 2,5 мг два раза в день.

Результаты нескольких субанализов пациентов, включенных в основное исследование, подтвердили результаты основного исследования по изучению эффективности ривароксабана в добавление к двойной антитромбоцитарной терапии у больных, переживших ОКС.

Субанализ подгруппы больных ИМ с подъемом ST на ЭКГ [11], составивших половину от всех включенных больных, подтвердил результаты основного исследования: доза 2,5 мг по сравнению с плацебо снижала не только первичную конечную точку, но и в отличие от дозы в 5 мг — общую смертность. Ри-

вароксабан дозозависимо увеличивал кровотечение, однако это не имело отношения к фатальным кровотечениям. Кроме этого, у больных, получивших меньшую дозу ривароксабана, кровотечений оказалось меньше, чем у больных, получивших дозу в 5 мг. Следует отметить, что среди больных данной подгруппы первичное ЧКВ проведено у 70%, а реперфузия с помощью тромболитика у 25% больных.

Среди пациентов, вошедших в исследование, у 12 626 больных отмечалось повышение маркеров некроза, т. е. инфаркт миокарда, а 12 353 больных имели инфаркт миокарда и не переносили в прошлом ИИ/ТИА. Отдельный анализ пациентов с повышением маркеров некроза (т. е. с инфарктом миокарда) и без инсульта/ТИА в анамнезе был проведен с целью поиска пациентов, кому добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг x 2 раза могло бы принести наибольшую пользу в отношении снижения риска ишемических осложнений при минимальном риске кровотечений. Результаты этого субанализа не изменили представления о результатах основного исследования: добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг к ДАТТ способствовало уменьшению частоты ССС/ИМ/ИИ, а также частоты ССС и смерти от всех причин, увеличивало большие, не связанные с АКШ кровотечения (TIMI), но без увеличения фатальных кровотечений.

Как видно из данных, представленных в *таблице 1*, у пациентов, переживших ИМ и не имевших в прошлом инсульта или ТИА, соотношение эффективности и безопасности было наилучшим, что выражалось наибольшим числом предотвращенных ишемических событий при минимальном количестве фатальных и симптомных внутричерепных кровотечений.

Субанализ пациентов, подвергнутых ЧКВ до назначения ривароксабана (n = 9631, 63%) [12], также не изменил нашего представления об основных результатах исследования

и показал, что в группе больных, получивших ривароксабан в дозе 2,5 мг, достоверно снижался определенный и вероятный тромбоз стента по определению ARC, а также сердечно-сосудистая смертность.

В заключение следует еще раз подчеркнуть основные характеристики пациентов, вошедших в исследование ATLAS-TIMI 51, к которым могут быть применимы полученные результаты. Из 15 526 больных ОКС 50,3% имели ИМ СП ST, 25,6% — ИМ БП ST. Артериальная гипертония была у 67,4%, сахарный диабет у 32% больных. ИМ в анамнезе отмечался у 26,9%. Процедуру ЧКВ на симптом-связанной артерии до рандомизации перенесли 60,5% больных. В исследовании было мало пожилых больных: старше 75 лет — 9%, старше 65 лет — 36,5%. Временной интервал от возникновения клиники ОКС до назначения ривароксабана в среднем составил 4,7 дня (от 3,2 до 6,0 дней). Средняя длительность лечения тиенопиридинами была около 397 дней (13,3 мес.), более 75% больных получали тиенопиридины ≥ 6 мес., более 1/2 больных ≥ 12 мес., примерно 1/3 больных получали тиенопиридины в течение 18 мес.

Данная информация представляет безусловный интерес, т. к. позволяет определиться с категорией пациентов, к которой могут относиться результаты исследования и сформировать профиль пациента, кому следует рекомендовать применение ривароксабана в дополнение к терапии аспирином и тиенопиридином.

С учетом соотношения эффективности и безопасности следует использовать дозировку 2,5 мг дважды в день у пациентов ОКС с высоким риском, определяемым, в частности, по повышению уровня тропонина. Начинать лечение ривароксабаном можно сразу после завершения лечения парентеральными антикоагулянтами. Двойная антитромбоцитарная терапия должна состоять из аспирина и тиено-

ТАБЛИЦА 1. Ривароксабан 2,5 мг х 2 р в добавление к ДАТТ у больных, переживших ОКС: анализ подгрупп

Подгруппа	Первичная конечная точка ССС/ИМ/ИИ	Сердечно-сосудистая смерть	Эффективность: предотвращенные ССС (не от кровотечения), ИМ, ИИ Безопасность: фатальные кровотечения, симптомные В/Ч кровотечения
Все больные	ОР 0,84 ДИ (0,72—0,97) ↓АР — 1,6% NNT — 63	ОР 0,66 ДИ (0,51—0,86) ↓АР — 1,6% NNT — 63	Эффективность: -125 Безопасность: +10
Больные без ИИ/ТИА в анамнезе	ОР 0,81 ДИ (0,69—0,94) ↓АР — 1,8% NNT — 56	ОР 0,63 ДИ (0,48—0,82) ↓АР — 1,5% NNT — 67	Эффективность: -143 Безопасность: +8
Больные с повышением маркеров некроза и без ИИ/ТИА в анамнезе	ОР 0,80 ДИ (0,68—0,94) ↓АР — 2,1% NNT — 48	ОР 0,55 ДИ (0,41—0,74) ↓АР — 2% NNT — 50	Эффективность: -159 Безопасность: +3

*АР — абсолютный риск; ОР — относительный риск;
NNT — количество больных, которое нужно пролечить для предотвращения одного нежелательного события.*

пиридина. Больным, получающим тикагрелор и празугрел, ривароксабан назначать нельзя, т.к. это может привести к неоправданному повышению риска кровотечений.

При принятии решения о назначении ривароксабана следует учесть, что препарат не был изучен у пациентов с кардиогенным шоком и тяжелыми нарушениями ритма сердца. Кроме того, препарат не должен назначаться больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, перенесшим в прошлом инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеющим Нв менее 10 г/л, массу тела не менее 60 кг (ИМТ > 25) и признаки кровотечения.

Изучение ривароксабана было проведено с использованием в качестве ингибитора P2Y12 рецепторов тромбоцитов клопидогрела, не ис-

ключено, что сделано это было из соображений безопасности в отношении риска кровотечений. На сегодняшний день эксперты признают лидирующую позицию тикагрелора среди ингибиторов P2Y12 рецепторов у больных ОКС высокого риска, но сохранится ли дополнительное преимущество от присоединения ривароксабана к комбинации тикагрелора и аспирина, неизвестно. Более того, весьма вероятно, что использование в составе тройной антитромботической терапии более активного антитромбоцитарного препарата будет способствовать увеличению риска кровотечений.

На сегодняшний день мы располагаем результатами двух исследований ATLAS-TIMI 51 [9] и PLATO [2], которые впервые позволили говорить о возможности влиять на смертность у

больных ОКС. Сравнить эти две стратегии невозможно из-за различий в характеристике больных и условий лечения. Лечение тикагрелором начиналось в первые 24–72 ч, а ривароксабаном — спустя несколько дней или сразу после прекращения парентеральных антикоагулянтов.

Исходя из этих данных и здравого смысла дополнительную пользу от назначения ривароксабана в дозе 2,5 мг дважды в день можно ожидать у нестарых больных с ОКС и повышенным уровнем маркеров некроза, принимающих аспирин и клопидогрел с низким риском кровотечений. Дополнительные преимущества можно ожидать и у больных, имевших в анамнезе указания на тромбоз стента.

Отсутствие данных о применении тикагрелора у больных ИМ и тромболизисом также расширяет нишу для добавления ривароксабана к комбинации аспирина и клопидогрела у данной категории больных. Кроме того, следует помнить, что назначение тикагрелора вызывает одышку у 15–19% больных, которая в ряде случаев может стать причиной прекращения приема препарата.

Таким образом, ривароксабан в дозе 2,5 мг x 2 раза в день при добавлении к ДАТТ (аспирин и тииенопирин) оказался первым пероральным антикоагулянтом, снижающим не только ишемические события, но и смерть от всех причин, что послужило основанием для регистрации его Европейским медицинским агентством (EMA) 21 марта 2013 года с целью снижения атеротромботических событий у больных, переживших ОКС с повышением уровня кардиоспецифических ферментов.

Вместе с тем комиссия по сердечно-сосудистым препаратам и препаратам, применяемым при заболеваниях почек, FDA в США в мае 2012 г. не одобрила применение ривароксабана у больных, перенесших ОКС, в добавление к двойной антитромбоцитарной терапии. Ос-

новными причинами для принятия такого решения послужило значительное количество больных, включенных в исследование (4,5%), судьба которых осталась неизвестной. Однако дополнительные усилия по их поиску позволили проследить судьбу большинства из них, что удовлетворило требования FDA. Экспертов FDA удовлетворили и разъяснения спонсора, касающиеся отсутствия преимуществ по эффективности разных доз ривароксабана (2,5 и 5 мг). Однако эти изменения не позволили удовлетворить правило FDA, согласно которому препарат может быть рекомендован к практическому использованию на основании единственного исследования только в том случае, если достоверность различий (p) в сравниваемых группах составляет не более 0,001. В исследовании ATLAS TIMI 51 она составила 0,02 и 0,03 соответственно. Данное требование не является обязательным для Европейской разрешающей организации.

Ривароксабан был включен в Европейские рекомендации по лечению ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ в 2012 г. [13], в которых отмечено, что назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза может быть рассмотрено у отдельных больных с низким риском кровотечения, получающих аспирин и клопидогрел. Класс и уровень доказательств IIIb B. В дальнейшем в Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда от 2014 г. [14] также отмечено, что назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза может быть рассмотрено у отдельных больных ОКС с низким риском кровотечения, подвергнутых ЧКВ и получающих аспирин и клопидогрел. Класс и уровень доказательств IIIb B. И наконец, в последних Европейских рекомендациях по лечению ОКС без подъема ST от 2015 г. [15] также указано, что больным ОКСбпST, получающим аспирин и клопидогрел, с низким риском кровотечения и без инсульта или ТИА в анамнезе после прекращения лечения паренте-

ральными антикоагулянтами возможно назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг х 2 раза в день на срок до 1 года (IIb B).

Совет экспертов в составе: проф. М.Я. Руда (председатель), проф. А.Л. Сыркин, проф. Е.П. Панченко, проф. И.С. Явелов, проф. О.В. Аверков, д.м.н. Р.М. Шахнович, д.м.н. А.Л. Комаров 30 марта 2015 г. обсудил результаты исследования ATLAS-TIMI 51, рассмотрел точку зрения FDA, EMA, Европейского кардиологического обще-

ства и согласился с оценкой результатов исследования, данной европейскими экспертами о возможности назначения ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в день в дополнение к терапии аспирином и клопидогрелом у отдельных больных ОКС с высоким риском ишемических и низким риском геморрагических осложнений, не имевших инсульта в анамнезе, сразу после отмены парентеральных антикоагулянтов на срок до 1 года.



ИСТОЧНИКИ

1. Yusuf S et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndroms without ST segment elevation. *N Engl J Med*, 2001. 345(7): 494–502.
2. Wallentine L et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009. 361(11): 1045–1057.
3. Stone GW et al. A prospective Natural-History Study of Coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 364: 226–235.
4. Merlini et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*, 1994. 90(1): 61–68.
5. Husted SE et al. Benefits of extended treatment with dalteparin in patients with unstable coronary artery disease eligible for revascularization. *Eur heart J*, 2002. 23(15): 1213–1218.
6. Rothberg MB et al. Warfarin plus aspirin after MI or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med*, 2005. 143(4): 241–250.
7. Hansen ML et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*, 2010. (16): 1433–1441.
8. Mega J et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI46): a randomized, double-blinded, phase II trial. *Lancet*, 2009. 374: 29–38.
9. Mega J et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012. 366: 9–11.
10. Mega J et al. Comparison of the efficacy and safety of two Rivaroxaban doses in acute coronary syndrome (from ATLAS ACS-TIMI 51). *Am J Cardiol*, 2013. 112: 472–478.
11. Mega J et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 61: 1853–9.
12. Gibson M et al. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62: 286–290.
13. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012. 33: 2569–2619.
14. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
15. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.