



Перспективы Применения Ривароксабана В Лечении Пациентов С Хронической Ишемической Болезнью Сердца

Бувамухамедова Насиба Тохировна¹

Жаббаров Озимбай Отаханович²

Мирзаева Гульчехра Файзуллаевна³

Рахматов Аваз Маматович⁴

^{1, 3, 4} Ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии №2, нефрологии и гемодиализа

² Доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии №2, нефрологии и гемодиализа

Аннотация: Обзор посвящен анализу способов влияния на гемостаз с целью улучшения прогноза пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Обсуждаются результаты наиболее значимых рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность двойной антитромбоцитарной терапии в лечении пациентов с хронической ИБС. Обосновано применение ривароксабана в дополнение к ацетилсалициловой кислоте (АСК) для снижения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической ИБС.

Ключевые слова: хроническая ИБС, прогноз, эффективность и безопасность терапии, антиагреганты, ривароксабан.

Хорошо известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин смерти населения промышленно развитых стран [1]. В Российской Федерации каждая вторая смерть от болезней системы кровообращения обусловлена ИБС. Благодаря созданию сети сосудистых центров и повышению доступности чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) результаты лечения больных острым коронарным синдромом (ОКС) в нашей стране за последнее десятилетие явно улучшились. Однако для снижения смертности от болезней системы кровообращения важно не столько успешное лечение пациентов с уже наступившими сердечно-сосудистыми событиями, сколько их эффективная профилактика. Улучшение прогноза считается одной из основных целей лечения пациентов с хронической ИБС. Для снижения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической ИБС рекомендуется изменение образа жизни, контроль факторов риска, обучение пациентов и доказательная фармакотерапия. Поскольку основной причиной сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической ИБС является атеротромбоз, препараты, влияющие на свертывающую систему крови, занимают ведущее место среди лекарственных средств, используемых для улучшения прогноза при этом заболевании.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 г. [2], применение низких доз АСА считается обязательным у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (МИ) или реваскуляризацию (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). В случае непереносимости АСА рекомендуется применение клопидогреля (класс рекомендаций I, уровень доказательности B). У пациентов, не перенесших МИ или реваскуляризацию, но имеющих визуализационные признаки ИБС, применение АСА не обязательно, но возможно

(класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C). Добавление второго антитромботического препарата к АСА для долгосрочной вторичной профилактики должно рассматриваться у пациентов с высоким риском ишемических событий без высокого риска кровотечений (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) и может рассматриваться у пациентов с умеренным риском ишемических событий без высокого геморрагического риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности A).

Признаком высокого коронарного риска считается многососудистая ишемическая болезнь сердца в сочетании с сахарным диабетом (СД), требующим лекарственной терапии, перенесенным ранее МИ, заболеванием периферических артерий (ЗПА), хронической сердечной недостаточностью или хронической болезнью почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 15-59 мл/мин/1,73 м². Каждый из перечисленных критериев в отдельности рассматривается как признак умеренного ишемического риска. Критерии высокого геморрагического риска включают: предшествующее внутримозговое кровоизлияние или ишемический инсульт, другая патология полости черепа в анамнезе, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемия на фоне возможного желудочно-кишечного кровотечения, другая патология желудочно-кишечного тракта с повышенным риском кровотечения, печеночная недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатия, крайний пожилой возраст, ЦП, требующий диализной терапии, или GFR менее 15 мл/мин/1,73 м². Препараты, которые могут быть назначены в дополнение к АСА, включают клопидогрел, тикагрелор, прасугрел и ривароксабан.

Использование двойной антитромбоцитарной терапии для улучшения прогноза пациентов с хронической ИБС. Патологической основой МИ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС является образование внутрисосудистого тромба. На начальном этапе формирования тромба после повреждения атеросклеротической бляшки происходит активация и агрегация тромбоцитов, поэтому до недавнего времени внимание исследователей было направлено в основном на изучение эффективности антитромбоцитарных средств, в частности двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ). ДАТТ (АСК в сочетании с блокатором рецепторов P2Y₁₂) успешно применяется для вторичной профилактики ИБС у больных СКВ, независимо от выбранной стратегии лечения, в течение 6-12 месяцев после индексного события при отсутствии высокого риска кровотечения [3, 4]. Гипотеза о том, что ДАТТ через год и более после МИ, т.е. в фазе стабильного течения ИБС, может снизить риск атеротромбоза, была проверена в нескольких исследованиях. В крупном исследовании PEGASUS TIMI 54 [5] было показано, что комбинация АСК и тикагрелора по сравнению с одной АСК обеспечивает значительное снижение риска первичных комбинированных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть, МИ, инсульт): с 9,04% в группе монотерапии АСА до 7,85% в группе комбинированной терапии тикагрелором 90 мг дважды в день (ОР 0,75; 95% ДИ 0,75-0,96; p = 0,008) и до 7,77% в группе комбинированной терапии тикагрелором 60 мг дважды в день (ОР 0,74; 95% ДИ 0,74-0,95; p = 0,004). Однако ДАТТ сопровождалась повышенной частотой больших и других кровотечений по шкале TIMI. Сравнение частоты атеротромботических событий и крупных кровотечений у пациентов сравниваемых групп позволило сделать вывод о целесообразности комбинации АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в день через год после МИ у пациентов с высоким риском атеротромбоза и низким риском геморрагических осложнений. Результаты этого исследования были отражены в рекомендациях по оказанию медицинской помощи пациентам с ОИМ с подъемом сегмента ST и без него [3, 4].

Применение двух антитромбоцитарных препаратов с различным механизмом действия для улучшения прогноза у пациентов с хронической ИБС, не перенесших в ближайшем будущем МИ, оказалось эффективным только у пациентов, подвергающихся плановому РСІ со стентированием коронарных артерий. По этим показаниям лечение комбинацией АСА и блокатора рецепторов P2Y₁₂ рекомендуется в течение 12 месяцев после вмешательства при отсутствии высокого риска кровотечения [6, 7]. ДАТТ у пациентов с хронической ИБС, не

связанной с PCI, в исследованиях не обеспечивала более надежной профилактики атеротромботических событий по сравнению с применением только АСА. Так, в исследовании CHARISMA [8] у пациентов с хронической ИБС комбинированная терапия клопидогрелем и АСА по сравнению с однокомпонентным лечением не приводила к улучшению прогноза, но сопровождалась увеличением числа осложнений кровотечения. Только у пациентов с документированными атеротромботическими осложнениями в анамнезе ДАТТ приносила некоторую дополнительную пользу [9]. В исследовании TRA2P-TIMI 50 [10] было показано, что добавление варапаксара, ингибитора PAR-1 рецепторов, к стандартной терапии АСК у пациентов с атеросклерозом периферических артерий, МИ или ишемическим инсультом в анамнезе привело к снижению частоты комбинированных событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, МИ или инсульт), но не повлияло на сердечно-сосудистую и общую смертность, сопровождаясь значительным увеличением частоты кровотечений, в том числе внутричерепных (1,0% против 0,5%, $p < 0,001$). Таким образом, при стабильной ИБС, за исключением пациентов, перенесших МИ или elective PCI, добавление второго антитромбоцитарного препарата к АСА не обеспечивает клинически значимого снижения риска отдельных сердечно-сосудистых событий, но повышает риск геморрагических осложнений.

Обоснование применения ривароксабана в комбинированной терапии хронической ИБС. Тромбин способствует превращению фибриногена в фибрин и вызывает активацию тромбоцитов, то есть влияет на два основных механизма образования артериального тромба. Ослабление прокоагулянтного действия тромбина на длительное время возможно при использовании препаратов, предназначенных для перорального приема и обеспечивающих либо прямое ингибирование тромбина (ксимелагатран, дабигатран), либо подавление образования в печени витамин К-зависимых факторов свертывания (антагонисты витамина К), либо селективное прямое ингибирование Ха-фактора свертывания (ривароксабан, аписабан, эдоксабан, бетриксабан). В то же время очевидно, что добавление антикоагулянта к основной антитромбоцитарной терапии неизбежно увеличит геморрагический риск. Комбинированное применение препаратов, влияющих на клеточное и гуморальное звено гемостаза, можно считать целесообразным только в случае значительного преобладания снижения ишемического риска по сравнению с повышенным риском кровотечения. Ривароксабан широко используется в клинической практике для профилактики и лечения венозной тромбоэмболии, а также для профилактики ишемических инсультов и тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Аналогичные показания зарегистрированы для дабигатрана, аписабана и эдоксабана. В отличие от других прямых пероральных антикоагулянтов, ривароксабан обладает доказанной способностью улучшать прогноз пациентов, перенесших АКШ. В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 [11] препарат назначался пациентам с ОКС в дозах 2,5 мг 2 раза в день и 5 мг 2 раза в день после парентеральной антикоагулянтной терапии на фоне антиагрегантной терапии (у большинства пациентов - ДАТТ АСА и клопидогрель). Средняя продолжительность наблюдения за пациентами, включенными в данное исследование, составила 13 месяцев. Лечение ривароксабаном значительно снизило частоту событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, МИ, инсульт) по сравнению с плацебо на 16% в целом (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74-0,96; $p = 0,002$) и ее компонентов - сердечно-сосудистой смерти ($p = 0,04$) и МИ ($p = 0,047$), а также частоту тромбоза стента ($p = 0,016$). Частота крупных кровотечений и геморрагических инсультов увеличивалась во время терапии ривароксабаном. В то же время группы пациентов, получавших ривароксабан и плацебо, не различались по частоте фатальных внутричерепных кровотечений. Доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день была достаточной для значительного снижения частоты первичной конечной точки, а также сердечно-сосудистой и общей смертности по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день, частота крупных кровотечений была незначительно, но меньше, а смертельные кровотечения встречались значительно реже, чем в группе пациентов, которым ривароксабан назначался в дозе 5 мг 2 раза в день. В современных рекомендациях по лечению пациентов с МИ и реваскуляризацией миокарда [3, 4, 6] говорится,

что ривароксабан в низкой дозе может назначаться пациентам с ОКС на срок до двух лет для снижения риска ишемических событий (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В).

Выводы. Таким образом, добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/сут к базовой терапии АСК в дозе 100 мг/сут позволяет значительно снизить риск сердечно-сосудистых событий у широкого круга пациентов с хронической ИБС. Положительный эффект комбинированной терапии наблюдается у пациентов с наличием или отсутствием сердечно-сосудистых событий в анамнезе и не определяется временем, прошедшим с момента последнего ишемического события. Повышение риска кровотечений, обусловленное усилением влияния на гемостаз, выражено в меньшей степени, чем снижение риска сердечно-сосудистых событий. Более того, с увеличением продолжительности лечения пациентов комбинацией ривароксабана и АСК риск кровотечений снижается, при этом профилактический эффект терапии не ослабевает. Применение комбинации ривароксабана и АСА в изученных дозах в течение длительного времени можно рассматривать как реальный способ снижения смертности пациентов с хронической ИБС, а учитывая медико-социальную значимость этого заболевания - и смертности от болезней системы кровообращения в целом.

Литература

1. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S. R., Deo R., et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603. doi: 10.1161/ CIR.0000000000000485.
2. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck- Brentano C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Целевая группа по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов Европейского общества кардиологов (ESC). *Eur Heart J*. ehz425. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
3. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
4. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Целевая группа по лечению острого инфаркта миокарда у пациентов с подъемом сегмента ST Европейского общества кардиологов (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
5. Джаббаров О.О., Даминов Б.Т. Сардиоренальный синдром при диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Вестник ТМА*, 2019; страницы 103, 104. www.tma-journals.uz.
6. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M., Steg P.G., Storey R.F., Jensen E.C., et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800; doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
7. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A. P., Benedetto U., et al. 2018 ESC/EACT Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87- 165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
8. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.-P., Costa F., Jeppsson A., et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: Целевая группа по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.

9. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E., et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-1717; doi: 10.1056/NEJMoa060989.
10. Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E., et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(19):1982- 1988. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.025.
11. Morrow D.A., Braunwald E., Bonaca M.P., Ameriso S.F., Dalby A.J., Fish M.P., et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2012;366:1404-1413. doi: 10.1056/NEJMoa1200933.
12. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.-P., Bhatt D.L., Bode C., et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:9-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277.
13. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O., et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
14. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10117):205-218. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
15. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Steg G., Storey R.F., Cohen M., Im K., et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time prior to P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J.* 2016;37(14):1133-1142. doi: 10.1093/eurheartj/ehv531.