

Кузнецова Т. Ю.<sup>1</sup>, Малыгин А. Н.<sup>2</sup>, Белозеров Г. Н.<sup>2</sup>, Игнатенко О. В.<sup>2</sup>, Сергеева С. С.<sup>2</sup>,  
Кочерина В. В.<sup>2</sup>, Макарова С. Т.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск

<sup>2</sup> ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница им. В. А. Баранова», Петрозаводск

<sup>3</sup> ГБУЗ Республики Карелия «Прионежская центральная районная больница», поселок Ладва, Прионежский район

## ПРИМЕНЕНИЕ РИВАРОКСАБАНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОВТОРНЫХ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Ключевые слова: повторные атеротромботические события, острый коронарный синдром, профилактика.

Ссылка для цитирования: Кузнецова Т. Ю., Малыгин А. Н., Белозеров Г. Н., Игнатенко О. В.,  
Сергеева С. С., Кочерина В. В., Макарова С. Т. Применение ривароксабана для профилактики повторных  
атеротромботических событий после острого коронарного синдрома. Кардиология. 2017;57(10):89–97.

Kuznetsova T. Yu.<sup>1</sup>, Malygin A. N.<sup>2</sup>, Belozеров G. N.<sup>2</sup>, Ignatenko O. V.<sup>2</sup>, Sergeeva S. S.<sup>2</sup>,  
Kocherina V. V.<sup>2</sup>, Makarova S. T.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

<sup>2</sup> Republican Hospital V. A. Baranova, Petrozavodsk, Russia

<sup>3</sup> Prionezhsky central regional hospital, Prionezhsky district, settlement Ladva, Russia

## RIVAROXABAN FOR SECONDARY PROPHYLAXIS OF ATHEROTHROMBOSIS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH RECENT ACUTE CORONARY SYNDROME

Keywords: secondary of atherothrombosis complications; acute coronary syndrome; prophylaxis.

For citation: Kuznetsova T. Yu., Malygin A. N., Belozеров G. N., Ignatenko O. V., Sergeeva S. S.,  
Kocherina V. V., Makarova S. T. Rivaroxaban for Secondary Prophylaxis of Atherothrombosis Complications  
in Patients With Recent Acute Coronary Syndrome. Kardiologia. 2017;57(10):89–97.

**Ш**ирокое применение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и современных антитромбоцитарных препаратов позволило значительно снизить частоту рецидивов ишемических осложнений после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС). Тем не менее риск их развития остается. Это было показано и в исследовании CURE, в котором после ЧКВ по поводу ОКС без подъема сегмента ST на фоне применения двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелом частота развития инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта и смерти от сердечно-сосудистых осложнений в течение 12 мес наблюдения составила 9,3%, а в исследовании PLATO на фоне терапии АСК и тикагрелором остаточный риск составил 9,8%. Таким образом, возникает необходимость усиления антитромботической терапии при высоком риске рецидивов ишемических событий.

Ниже мы приводим клинический пример рецидива ОКС трижды в течение года у пациентки, которой дважды выполнялось ЧКВ и отмечалась высокая приверженность к рекомендуемой ДАТ. Клиническая ситуация потребовала добавления к ДАТ перорального антикоагулянта, что позволило стабилизировать состояние в отсутствие геморрагических осложнений.

Больная О., 67 лет, впервые была госпитализирована в Республиканскую больницу им. В. А. Баранова в феврале 2016 г. Факторы риска: курение в прошлом, дислипидемия, ожирение (индекс массы тела 28,3 кг/м<sup>2</sup>). Более 10 лет установлена артериальная гипертензия (АГ), постоянно принимала гипотензивную терапию (метопролол суццинат 100 мг, лозартан 50 мг, гидрохлоротиазид (при приеме ингибиторов ангиотензиновых рецепторов появлялся кашель). По поводу АГ была обследована за 2 года до госпитализации, были выявлены гипертрофия левого желудочка и аневризма аорты диаметр восходящего отдела аорты – 49 мм, дуга аорты – 32 мм, нисходящая часть –

31 мм. По данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий обнаружены атеросклеротические бляшки внутренней сонной артерии справа 20%, слева – 15%. Сопутствующая патология – субклинический гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита постоянно принимает L-тироксин 50 мкг/сут.

С февраля 2016г. отмечалось ухудшение состояния, впервые в течение месяца появились давящие боли в грудной клетке с иррадиацией в обе руки длительностью до нескольких минут, возникавшие при ходьбе на расстояние 50–200 м. Была экстренно госпитализирована. При поступлении в стационар на основании клинической картины, данных электрокардиографии (депрессия сегмента ST в отведениях  $V_5 - V_6$  до 0,1 мВ) и повышения уровня тропонина (0,15 нг/мл) был диагностирован острый не Q переднебоковой инфаркт миокарда (ИМ).

На коронарографии (КГ) выявлен левый тип кровоснабжения миокарда; трифуркация ствола левой коронарной артерии (ЛКА). Передняя нисходящая артерия (ПНА) – стеноз устья 40% диаметра, субокклюзия на границе проксимального и среднего сегментов, стеноз в среднем сегменте 80%, протяженный стеноз в дистальном сегменте до 70%. Интермедиарная артерия (ИМА) – протяженный устьевой стеноз до 80%. Стеноз заднебоковой ветви огибающей артерии (ОА ЗБВ) до 80% Д (рис. 1). Правая коронарная артерия (ПКА) гипоплазирована, стеноз в проксимальном сегменте 80% (рис. 2).

Выполнено прямое стентирование ПНА двумя голометаллическими стентами с постдилатацией (рис. 3). По поводу многососудистого поражения консультиро-

вана с кардиохирургом – для решения вопроса о необходимости аортокоронарного шунтирования (АКШ) был показан стресс-тест.

Выполнена *стресс-эхокардиография* – проба прекращена по достижении заданной частоты сердечных сокращений. Максимальный уровень физической нагрузки 4,6 METS (metabolic equivalents of task). При исследовании в покое и на максимуме нагрузки не зарегистрировано нарушений локальной сократимости левого желудочка. Ишемических изменений не обнаружено. Проба отрицательная. Показаний к дальнейшей хирургической реваскуляризации миокарда на период наблюдения не установлено. Больной также было выполнено триплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Выявлен стенозирующий



Рис. 2. Гипоплазированная правая коронарная артерия.



Рис. 1. Левая коронарная артерия – места стеноза ПНА и ОА обозначены стрелками.

Здесь и на рис. 4–8: ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ЗБВ – задняя боковая ветвь.

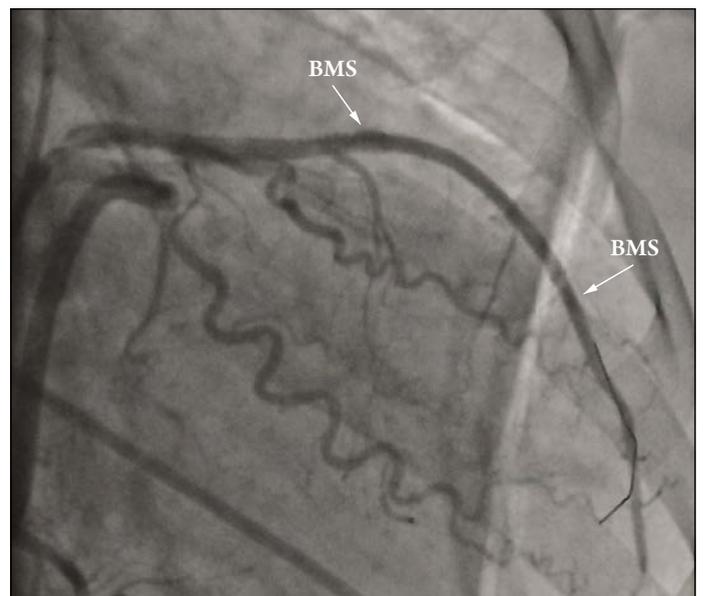


Рис. 3. Результат имплантации двух стентов (BMS) в переднюю нисходящую артерию.

атеросклероз БЦА на экстракраниальном уровне. Стеноз внутренней сонной артерии справа 35%. Кровоток по каротидным артериям на экстракраниальном уровне достаточный. Дополнительно больная была обследована по поводу анемии, в результате чего установлена хроническая железодефицитная анемия. В динамике состояние оценивалось как стабильное, приступов стенокардии в отделении не было, тропонин в динамике <0,20 нг/мл. Установлен основной диагноз: ИБС, острый Q переднебоковой ИМ от 24.02.2016. Экстренная КАГ: субокклюзия ПНА в дистальном сегменте, стенозы интермедиарной (80%), огибающей артерий (80%) и ПКА (80%). Ранняя инвазивная стратегия: стентирование ПНА (2 голометаллических стента) от 24.02.16. Гипертоническая болезнь 3-й стадии, дислипидемия, стеноз внутренней сонной артерии справа 35%, гипертрофия левого желудочка, риск 4. Сопутствующий диагноз: пищевод Баретта, инцидентолома правого надпочечника, аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз, железодефицитная анемия легкой степени.

Больная была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием препаратов: АСК 125 мг, тикагрелор 90 мг 2 раза в день до года после стентирования, аторвастатин 80 мг под контролем уровня липидного спектра крови, метопролол сукцинат 200 мг под контролем частоты сердечных сокращений, омепразол 20 мг, L-тироксин 50 мкг утром, сорбифер 100 мг 2 раза в сутки в течение 1 мес, затем по 1 таблетке в сутки 3 мес.

После выписки проводилась регулярная терапия: АСК, тикагрелор, аторвастатин 80 мг/сут, метопролол 150 мг/сут, моонитраты. Перерывы в приеме препаратов пациентка категорически отрицает. На фоне лечения переносимость повседневных нагрузок была хорошей.

С начала июня 2016г. (примерно через 3 мес после ИМ) появились давящие боли в межлопаточной области и за грудиной при незначительных физических нагрузках. Перед второй госпитализацией в течение недели возникли приступы загрудинных болей в покое с эффектом от нитратов (затяжной болевой приступ в ночное время). По поводу затяжного болевого приступа в ночное время больная вызвала скорую помощь с последующей экстренной госпитализацией. На электрокардиограмме (ЭКГ) отмечалась минимальная депрессия сегмента ST в отведениях V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub>, тропонин 0,19 нг/мл. Диагностирован повторный Q переднебоковой ИМ.

При экстренной КАГ были обнаружены субокклюдизирующий диффузно-очаговый рестеноз обоих стентов ПНА, стенозы устья и проксимального сегмента ПНА по 70%, протяженный стеноз возвратной ветви ПНА 70%, стеноз проксимального отдела интермедиарной артерии 80%, протяженный стеноз заднебоковой ветви огибающей артерии 80%, стеноз проксимального сегмента ПКА 80% (рис. 4).

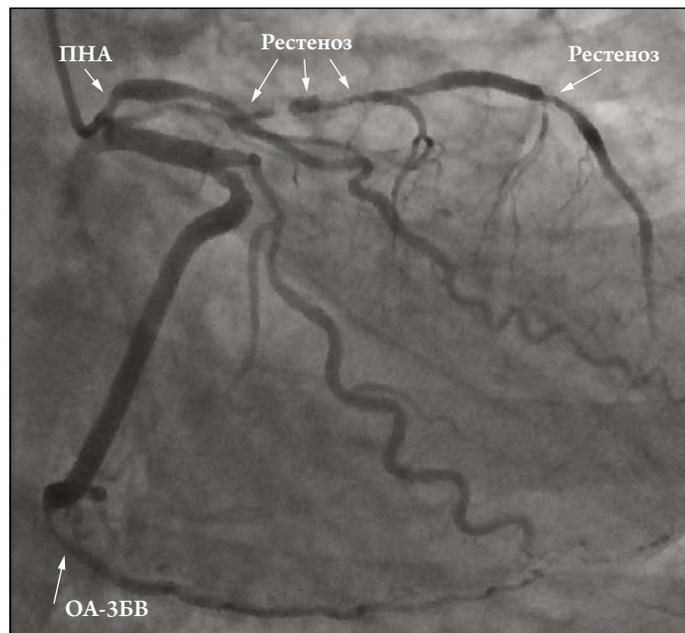


Рис. 4. Прогрессирование атеросклероза в устье ПНА: критический диффузно-очаговый рестеноз в области ранее установленных голометаллических стентов.

Выполнена баллонная постдилатационная ангиопластика некомплаентным (ригидным) баллоном в зоне рестенозов. В связи с субокклюдизирующей диссекцией устья ПНА (рис. 5) выполнено стентирование проксимального сегмента стентом, выделяющим биолимус, 3,5×38 мм (рис. 6).

Терапия в отделении: АСК 125 мг утром, тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, аторвастатин 80 мг вечером (холестерин 3,94 ммоль/л), лозартан 25 мг, гидрохлортиазид 12,5 мг, метопролол 200 мг, амлодипин 5 мг, L-тироксин 50 мкг, омепразол 20 мг, сорбифер 100 мг

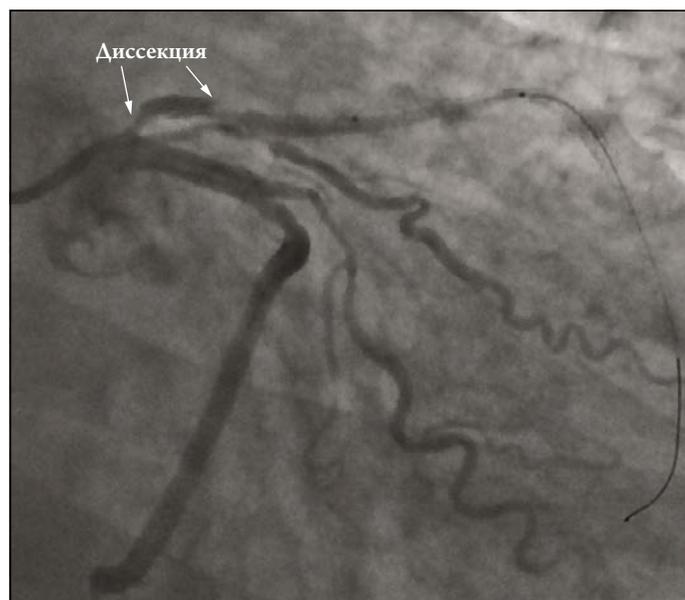


Рис. 5. Ятрогенная диссекция типа D по NHBLI (National Heart, Lung, and Blood Institute) проксимального сегмента ПНА.

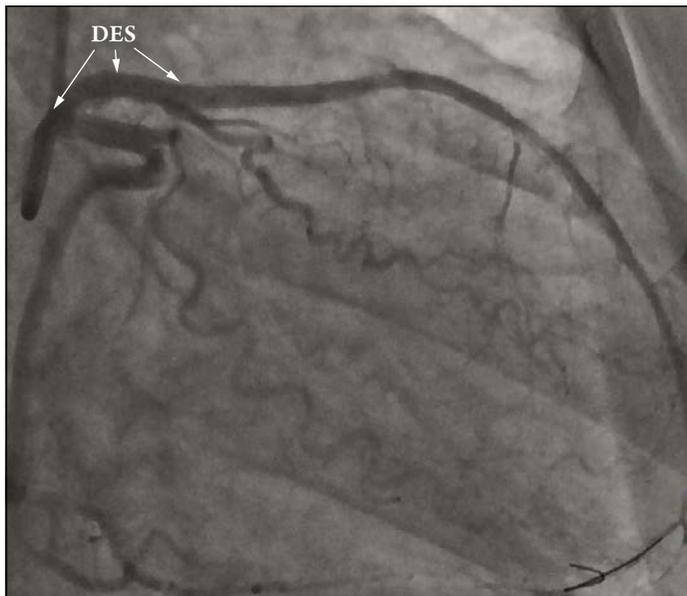


Рис. 6. Результат баллонной дилатации в области рестеноза и стентирования проксимального сегмента ПНА.

2 раза в сутки. На фоне терапии ангинозных болей не отмечалось, признаки сердечной недостаточности не были выраженными, нарушения ритма и проводимости сердца не зафиксированы, гемодинамика стабильная. Больная была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

После выписки больная самостоятельно постоянно принимала аторвастатин 80 мг/сут (холестерин 3,94 ммоль/л), АСК, тикагрелор 90 мг 2 раза в сут, лозартан, гипотиазид 12,5 мг/сут, метопролол 200 мг/сут, сорбифер 2 раза в сут.

Последнее ухудшение в течение недели до госпитализации в сентябре (через 2 мес после повторного ИМ)

характеризовалось появлением рецидивирующих болей в покое между лопаток и за грудиной продолжительностью до 1 ч, была госпитализирована по экстренным показаниям. Прием кетарола оказался не эффективен. После обращения в поликлинику была госпитализирована по экстренным показаниям. После приема тропонина 0,21 нг/мл показания ЭКГ были без изменений.

При выполнении КАГ установлено: короткий ствол ЛКА проходим; предустановленный DES (Drug Eluting Stent, стент, выделяющий лекарство) в ЛКА-ПНА проходим без признаков тромбоза и рестенозирования. В ПНА отмечается рестеноз до 30% в среднем сегменте (в пределах BMS – DareMetal Stent, голометаллический стент) 3,5×28 мм, рестеноз дистального стента (2,75×14 мм) 80%, антеградный кровоток по TIMI-3 (рис. 7). В остальном динамика не выявлена.

Выполнены баллонная ангиопластика и стентирование ПНА биолимуc-выделяющим стентом 2,5×18 мм (рис. 8).

В дальнейшем жалоб на ангинозные боли у пациентки не было, что может быть расценено как правильный выбор лечения при подтвержденном повторном Q переднего ИМ. Учитывая рецидивирующий ОКС в течение года трижды с интервалами 2–3 мес, решено начать трехкомпонентную антитромботическую терапию: АСК 100 мг, клопидогрел 75 мг, ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки. В течение полугода пациентка наблюдалась в поликлинике по месту жительства, продолжала прием назначенных препаратов. Приступов ангинозных болей не описывает. Физическую нагрузку выполняет. Показатели гемодинамики стабильные. Симптомов кровотечений не было, гемоглобин в пределах нормы.

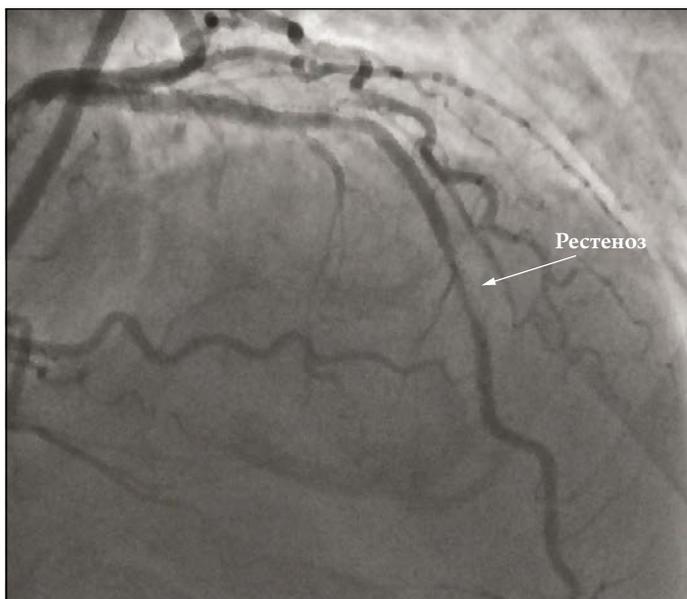


Рис. 7. Повторный критический рестеноз в зоне ранее установленного голометаллического стента.

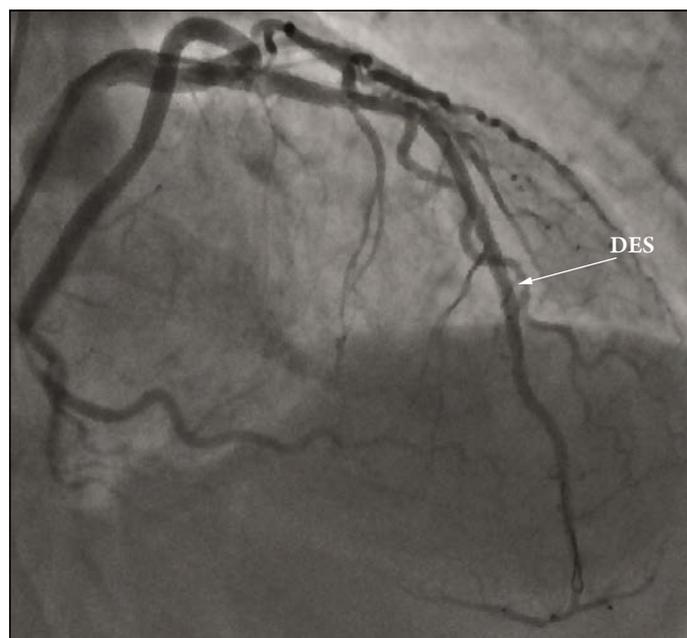


Рис. 8. Результат имплантации стента с лекарственным покрытием.

## Ксарелто® снижает риск смерти<sup>1</sup> у пациентов после ИМ\*

Ксарелто® 2,5 мг 2 раза в день в комбинации со стандартной антиагрегантной терапией\*\* после ИМ\*<sup>1</sup> на фоне синусового ритма

-  На 45% снижает риск СС смерти<sup>1</sup>
-  На 20% снижает риск СС смерти / инфаркта / инсульта<sup>1</sup>
-  На 35% снижает риск тромбоза стента<sup>2,b</sup>
-  Не увеличивает частоту фатальных кровотечений, в т.ч. фатальных внутричерепных<sup>1</sup>

**КСАРЕЛТО®.** Международное непатентованное название: ривароксабан.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг ривароксабана микроинкапсулированного.

**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 комбинационной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридинами – клопидогрелем или тиклопидином.

**ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутримозговое кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); 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 (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписксабан, 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-галактозная 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 кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и двенадцатиперстной кишки, судисистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном

или 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, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются мощными ингибиторами изофермента СУР3А4 и Р-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 СУР3А4, 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 сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы 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 кровоте-

чения 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 ИЛР 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 кровотечение (включая ректальное кровотечение), 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 раны), ушиб, повышение активности печеночных трансаминаз, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию), поражение почек (включая повышение креатинина в крови, повышение мочевины в крови), носовое кровотечение, кровоизлияние, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома. Регистрационный номер: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 04.08.2015.

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению.

ОКС – острый коронарный синдром.

\* ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров.

\*\* в комбинации с монотерапией ацетилсалициловой кислотой (АСК) или АСК+клопидогрелем; СС – сердечно-сосудистая; ИМ – инфаркт миокарда.

<sup>b</sup> Тромбозы стента подтвержденные или вероятные (согласно определениям ARC – Academic Research Consortium).

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. Gibson C.M. 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.

## Обсуждение

Наиболее частая причина ОКС – образование тромба на поверхности атеросклеротической бляшки. Известно, что существуют два основных участника тромбообразования: тромбоцитарный и плазменный гемостаз. На догоспитальном и госпитальном этапах лечения ОКС задача воздействия на тромбообразование решается применением как антитромбоцитарных, так и антикоагулянтных препаратов. В дальнейшем основной метод профилактики повторного ОКС – применение сначала длительной двойной, а затем монотерапии антитромбоцитарными препаратами. Однако по данным многих научных исследований, активация плазменного звена системы гемостаза сохраняется у большинства пациентов, перенесших ОКС, как минимум до 6 месяцев [1].

В связи с этим роль антикоагулянтов в профилактике повторных осложнений после ОКС изучалась во многих клинических исследованиях. Так варфарин не уступает АСК по снижению риска развития повторного ИМ. Позже мета-анализ показал, что монотерапия высокими дозами варфарина (терапевтический диапазон международного нормализованного отношения – МНО от 2,8 до 4,8) и комбинация умеренных доз варфарина (МНО от 2,0 до 3,0с) и АСК были более эффективны, чем монотерапия АСК. Однако частота больших кровотечений на фоне терапии варфарином была достаточно высокой [2] и не было отмечено влияния на смертность, поэтому данная стратегия лечения не была одобрена к применению.

Новые пероральные антикоагулянты (НОАК), которые зарегистрированы в настоящее время в России, применяются в качестве альтернативы варфарину для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА; профилактики венозной тромбоза у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях. Относительно изучения их влияния на снижение риска повторных ишемических событий при остром коронарном синдроме (ОКС) у пациентов с синусовым ритмом в клинических исследованиях были получены разноречивые результаты.

Одним из первых с этой целью после варфарина был изучен ксимелагатран – первый прямой ингибитор тромбина. В исследовании II фазы ESTEEM было установлено, что в сравнении с монотерапией АСК добавление данного препарата достоверно снижало частоту развития первичной конечной точки исследования (все случаи смерти, нефатальный ИМ и потребность в реваскуляризации), хотя и увеличивало частоту кровотечений [3]. Однако позднее была установлена выраженная гепатотоксичность ксимелагатрана, и его использование в клинической практике было прекращено.

Эффективность и безопасность перорального прямого ингибитора тромбина – дабигатрана – изучали в двойном слепом контролируемом исследовании II фазы REDEEM, в которое был включен 1861 больной, получавший стандартную ДАТ. В течение 14 дней с момента развития ОКС они были рандомизированы на 4 группы, получавшие различные дозы дабигатрана, – 50, 75, 110, 150 мг 2 раза в сутки и группу плацебо. По результатам исследования было установлено зависимое от дозы увеличение числа кровотечений: на фоне приема минимальной дозы – в 2 раза по сравнению с группой плацебо, при использовании максимальной дозы – в 4 раза. В то же время частота инсульта, ИМ и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний была одинаковой во всех 5 группах наблюдения. Кроме этого, регистрировалась тенденция к большему количеству нефатальных ИМ на любой дозе дабигатрана по сравнению с плацебо: 2,4% на дозе дабигатрана 50 мг 2 раза в сут; 2,3% – на дозе 150 мг 2 раза в сут; 1,1% – на плацебо [4]. Учитывая результаты исследования RE-DEEM, дабигатран у пациентов, перенесших ОКС, в настоящее время не рекомендуется.

Апиксабан – прямой пероральный ингибитор X фактора свертывания крови – изучался в исследовании II фазы APPRAISE у 1715 пациентов, перенесших ОКС [5]. Анализировалась эффективность апиксабана: 2,5 мг 2 раза в день, 10 мг 1 раз в день, 10 мг 2 раза в день и 20 мг 1 раз в день. Группа сравнения получала плацебо. ДАТ (АСК и клопидогрел) получали 76% пациентов. Общая длительность наблюдения составила 6 мес. Данное исследование было досрочно остановлено у больных, получавших высокие дозы апиксабана (10 мг 2 раза в день или 20 мг 1 раз в день), в связи со значительным увеличением числа кровотечений. На фоне приема двух других дозировок апиксабана также было отмечено достоверное дозозависимое увеличение числа кровотечений – в 1,78 раза для дозы 2,5 мг 2 раза в сут ( $p=0,009$ ) и в 2,45 раза для дозы 10 мг 1 раз в сут ( $p=0,005$ ). Для дозы 2,5 мг 2 раза в день ( $p=0,009$ ) и в 2,45 раза для дозы 10 мг 1 раз в день ( $p=0,005$ ). При этом прием апиксабана в дозах 2,5 мг 2 раза в сут и 10 мг 1 раз в сут сопровождался снижением частоты развития повторных ишемических событий, которое, однако, не было статистически достоверным. Изучение апиксабана у данной категории больных было продолжено в исследовании III фазы APPRAISE-2 [6]. 7392 пациента были рандомизированы в группы приема апиксабана 5 мг 2 раза в сут (или 2,5 мг 2 раза в сут при снижении клиренса креатинина  $<40$  мл/мин) или плацебо в сочетании с терапией АСК или комбинацией АСК с клопидогрелом. ДАТ терапию получили 81% больных. Средняя длительность наблюдения составила 241 день. Исследование также было преждевременно остановлено в связи с существенным количеством кро-

вотечений без значимого снижения частоты повторных ишемических событий на фоне лечения апиксабаном.

Ривароксабан – пероральный прямой селективный блокатор Ха фактора. Эффективность и безопасность ривароксабана у больных с синусовым ритмом, перенесших ОКС, изучались в рандомизированном исследовании фазы II ATLAS ACS-TIMI 46 [7]. Препарат использовался в качестве дополнения к терапии клопидогрелом и АСК или только АСК и был исследован в широком диапазоне доз – от 5 до 20 мг/сут, принимавшихся как 1, так и 2 раза в сут. В группе сравнения больные получали только клопидогрел и АСК или только АСК. Наблюдение продолжалось 6 мес. Было установлено, что частота развития клинически значимых кровотечений на фоне терапии ривароксабаном достоверно и зависимо от дозы увеличивалась. Однократный или двукратный прием препарата не оказывал влияния на показатели безопасности терапии. По частоте первичной комбинированной конечной точки, состоящей из частоты смерти или первого эпизода ИМ, инсульта или тяжелой ишемии, требующей реваскуляризации, группа ривароксабана показала тенденцию к снижению относительно группы, в которой пациенты получали клопидогрел с АСК или только АСК: 5,6% для ривароксабана и 7% для плацебо (отношение шансов – ОШ – 0,79 при 95% доверительном интервале – ДИ – от 0,60 до 1,05). Частота вторичной конечной точки, включавшей смерть, первый эпизод ИМ либо инсульт) была достоверно ниже в группе ривароксабана: 3,9% по сравнению с 5,5% ( $p=0,027$ ) [5].

С учетом результатов исследования II фазы было спланировано и проведено исследование III фазы ATLAS ACS-2-TIMI 51, в котором использовались низкие и средние дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сут и 5 мг 2 раза в сут). Оценивалась эффективность и безопасность ривароксабана у больных после ОКС в добавлении к терапии клопидогрелом и АСК или АСК по сравнению с группой, получающей клопидогрел и АСК или только АСК (группа плацебо). [8]. В данное исследование были включены 15526 больных с ОКС и синусовым ритмом, из них у 50,3% был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST, у 25,6% больных – ИМ без подъема ST и у 24% – нестабильная стенокардия; 63% пациентов было выполнено ЧКВ с имплантацией как минимум одного стента. Практически все больные получали ДАТ (99% принимали только АСК, 93% – АСК и тиенопиридины). Средняя продолжительность наблюдения составила 13,1 мес при максимальном сроке 31 мес. Эффективность лечения оценивалась по комбинированной конечной точке, которая включала сердечно-сосудистую смертность, частоту развития повторного ИМ и инсульта (ишемического, геморрагического или неустановленного генеза). Полученные результаты показали, что частота развития данных

событий была достоверно ниже на фоне ривароксабана по сравнению с плацебо и составила 8,9 и 10,7% соответственно ( $p=0,008$ ). Достоверные различия обнаружены для обеих доз ривароксабана: 9,1% для дозы 2,5 мг 2 раза в день ( $p=0,02$ ), 8,8% для дозы 5 мг 2 раза в день ( $p=0,03$ ) по сравнению с 10,7% в группе плацебо. При анализе частоты отдельных компонентов первичной комбинированной конечной точки установлено, что прием ривароксабана (обе дозы) достоверно снижал сердечно-сосудистую смертность ( $p=0,04$ ), частоту развития повторных ИМ ( $p=0,047$ ), но не влиял на риск развития инсульта ( $p=0,25$ ). Помимо этого, было зарегистрировано снижение частоты тромбозов стента по сравнению с плацебо в группе больных, подвергнутых ЧКВ (2,3 и 2,9% соответственно;  $p=0,02$ ). На фоне лечения ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день было установлено достоверное снижение сердечно-сосудистой (2,7 и 4,1% соответственно; ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,51 до 0,86;  $p=0,002$ ) и общей смертности (2,9 и 4,5% соответственно; ОР 0,68 при 95% ДИ от 0,53 до 0,87;  $p=0,002$ ) по сравнению с группой, не получающей ривароксабан (группа плацебо). Прием ривароксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки не оказывал достоверного влияния на общую смертность, но снижал риск рецидива ИМ. На фоне приема ривароксабана повышалась частота развития крупных кровотечений, не связанных с операцией коронарного шунтирования, и геморрагических инсультов. Частота больших кровотечений составила 2,1% в группе ривароксабана по сравнению с 0,6% в группе плацебо ( $p<0,001$ ), частота геморрагических инсультов – 0,6 и 0,2% соответственно ( $p=0,009$ ). При этом количество фатальных и фатальных интракраниальных кровотечений было сопоставимо с плацебо при отдельном анализе обеих доз ривароксабана [9]. На дозе 2,5 мг отмечалось меньше фатальных кровотечений, чем при дозе 5 мг 2 раза в сутки (0,1% против 0,4%;  $p=0,04$ ).

В дальнейшем была показана максимальная эффективность и безопасность ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов с повышением кардиоспецифических биомаркеров и без инсульта, транзиторной ишемической атаки в анамнезе [10]. В данной подгруппе пациентов ривароксабан продемонстрировал снижение сердечно-сосудистой смертности, частоты развития ИМ и инсульта на 20% (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,68 до 0,94;  $p=0,007$ ), сердечно-сосудистой смертности – на 45% (ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,41 до 0,74;  $p<0,001$ ), общей смертности – на 42% (ОР 0,58 при 95% ДИ от 0,44 до 0,77;  $p<0,001$ ). Было показано увеличение частоты больших кровотечений по TIMI, не связанных с АКШ, но без увеличения числа смертельных кровотечений. Частота развития интракраниальных кровотечений была незначительной в группах ривароксабана и плацебо и статистически сходной.

В связи с этим Европейским международным агентством и Россией была разрешена к применению доза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день. На сегодняшний день только у ривароксабана среди всех НОАК имеется показание к назначению у пациентов с синусовым ритмом после ОКС, которое звучит следующим образом: «Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и ИМ у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с АСК или АСК и тиенопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином» [11–12].

Ривароксабан включен в Российские рекомендации по «Диагностике и лечению больных острым ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», 2014 г. [13] и по реабилитации этой категории пациентов [14]. Кроме этого, широко представлен в европейских рекомендациях: Европейского кардиологического общества по лечению ИМ с подъемами ST (2012) [15], Европейского кардиологического общества по реваскуляризации миокарда 2014 года, Европейского кардиологического общества по лечению ОКС без подъемов ST 2015 года [16], также в руководстве национального института здравоохранения Великобритании NICE, 2015 года [17].

Учеными О.В. Шаталовой и С.В. Моисеевым было показано, что в российских условиях применение ривароксабана в комбинации с АСК и клопидогрелом является оправданным с клинико-экономической точки зрения, поскольку при относительно небольшом размере дополнительных затрат оно при этом снижает риск развития повторных сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с двухкомпонентной терапией [18].

Для практического применения важно, что по результатам мета-анализа исследований II и III фазы НОАК (ривароксабан, дабигатран или апиксабан), для ривароксабана имеются данные о снижении ОР развития коронарных осложнений на 22% [19], что является весомым фактором при выборе антикоагулянтной терапии и по другим показаниям для пациентов как с ИБС, так и без нее. В данном мета-анализе не отмечено положительного влияния апиксабана на кардиоваскулярный про-

филь, а у дабигатрана выявлено увеличение риска развития острых коронарных осложнений на 33% независимо от показания.

В предлагаемом нами клиническом случае пациентка в возрасте 67 лет в течение года трижды перенесла ОКС, при наличии множественного поражения коронарных артерий все 3 события были связаны со стенозом ПНА, и далее с рестенозом в стентах, установленных в ПНА. Важно, что ДАТ при этом не прекращалась, пациентка принимала АСК в комбинации с тикагрелором, и кроме того, все другие рекомендованные лекарственные препараты, включая 80 мг аторвастатина. Перед принятием решения о трехкомпонентной антитромботической терапии, включающей ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки, больная была тщательно обследована для уточнения риска развития геморрагических осложнений, так как ранее установлен диагноз хронической железодефицитной анемии (ЖДА). Установлены следующие причины ЖДА: геморрой, дивертикулез кишечника, дискинезия толстой кишки. Учитывая 1-ю степень анемии (гемоглобин 105 г/л) и удовлетворительный эффект на фоне терапии железосодержащими препаратами (гемоглобин в динамике в стационаре 115 г/л), трехкомпонентную антитромботическую терапию назначили с рекомендациями контроля уровня гемоглобина и клинических проявлений. При наблюдении за пациенткой в течение полугода отмечалось стабильное состояние. Геморрагических осложнений не регистрировалось, уровень гемоглобина на фоне терапии нормализовался и составил 125 г/л, при наблюдении в дальнейшем снижения его не отмечалось. Наблюдение за пациенткой в течение полугода показало эффективность и безопасность трехкомпонентной терапии, включавшей АСК 100 мг, клопидогрел 75 мг и ривароксабан 2,5 мг 2 раза.

Таким образом, терапия ривароксабаном является эффективной возможностью улучшить прогноз пациентов высокого атеросклеротического риска, перенесших острый коронарный синдром, и снизить у них вероятность развития тромбоза стента, возникновения повторного ИМ и смерти.

#### Сведения об авторах:

**ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск**

Кузнецова Т. Ю. – зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней, эпидемиолог медицинского института.

**ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница им. В. А. Баранова», Петрозаводск**

Мальгин А. Н. – зав. кардиологическим отделением.

Белозеров Г. Н. – врач ангиографического отделения.

Игнатенко О. В. – кардиолог кардиологического отделения.

Сергеева С. С. – кардиолог кардиологического отделения

Кочерина В. В. – кардиолог кардиологического отделения.

ГБУЗ Республики Карелия «Прионежская центральная районная больница», посёлок Ладва, Прионежский район

Макарова С. Т. – кардиолог.

E-mail: eme@karelia.ru

#### Information about the author:

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Tatiana Yu. Kuznetsova – MD.

E-mail: eme@karelia.ru

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ardissino D, Merlini P.A., Bauer K.A., Galvani M., Ottani F., Franchi F., Bertocchi F., Rosenberg R.D., Mannucci P.M. Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood* 2003;102 (8):2731–2735.
2. Testa L., Zoccai G.B., Porto I. et al. Adjusted indirect meta-analysis of aspirin plus warfarin at international normalized ratios 2 to 3 versus aspirin plus clopidogrel after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007;99 (12):1637–642.
3. Wallentin L., Wilcox R.G., Weaver W.D., Emanuelsson H., Goodvin A., Nyström P., Bylock A. ESTEEM Investigators. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362 (9386):789–797.
4. Oldgren J., Budaj A., Granger C.B. et al. RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32 (22):2781–2789.
5. APPRAISE Steering Committee and Investigators, Alexander J. H., Becker R. C., Bhatt D.L. et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119 (22):2877–2885.
6. Alexander J. H., Lopes R.D., James S. et al. APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365 (8):699–708.
7. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. et al.; ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374 (9683):29–38.
8. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. 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.
9. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. et al. Comparison of the efficacy and safety of two rivaroxaban doses in acute coronary syndrome (from ATLAS ACS 2-TIMI 51). *Am J Cardiol* 2013;112 (4):472–478.
10. Mega J. Rivaroxaban in patients after an acute coronary syndrome with cardiac biomarker elevation: insights from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 trial. P5518, ESC CONGRESS 2014.; European Medicines Agency. Xarelto assessment report. London 2013. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000944/WC500144718.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500144718.pdf) (Accessed 23 June 2014). L. RU. GM.05.2015.0603
11. Brazhnik V.A., Zateyshikov D.A. Exacerbation of ischemic heart disease: a balance of the risk of disease and treatment risk. *Consilium Medicum* 2015;1. Russian (Бражник В.А., Затеишиков Д.А. Обострение ишемической болезни сердца: баланс риска болезни и риска лечения. *Consilium Medicum* 2015;1).
12. Khirmanov V.N. New anticoagulants in the treatment of patients who have recently undergone acute coronary syndrome. The place of riasaban. *Kardiologia* 2015;6:72–81. Russian (Хирманов В.Н. Новые антикоагулянты в лечении больных, недавно перенесших острый коронарный синдром. Место риа-роксабана. *Кардиология* 2015;6:72–81).
13. Russian recommendations of the Ministry of Health “Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram”. *Cardiologic Herald* 2014;4:90–60. Russian (Российские рекомендации министерства здравоохранения «Диагностика и лечение больных острым ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы». *Кардиологический вестник* 2014;4:90–60).
14. Russian clinical recommendations “Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the cardiogram: rehabilitation and secondary prevention”. *CardioSomatics Appendix M.*, 2014;1:5–40. Russian (Российские клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST кардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика», *КардиоСоматика, Приложение № 1, М.*, 2014;1:5–40.).
15. Steg P. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33 (20):2569–2619.
16. Roffi M. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
17. Pandor A. et al. Rivaroxaban for Preventing Atherothrombotic Events in People with Acute Coronary Syndrome and Elevated Cardiac Biomarkers: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2016;34 (5):463–477.
18. Shatalova O.V., Moiseyev S.V. Clinico-economic analysis of rivaroxaban after acute myocardial infarction. *Clinical and pharmacological therapy* 2015;24 (1):83–87. Russian (Шаталова О.В., Моисеев С.В. Клинико-экономический анализ применения ривароксабана после острого инфаркта миокарда. *Клин фармакол тер* 2015;24 (1):83–87).
19. Mak K.-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open* 2012;2: e001592. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001592.

Поступила 12.06.17 (Received 12.06.17)