РИВАРОКСАБАН У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПОСЛЕ СТАБИЛИЗАЦИИ СОСТОЯНИЯ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ATLAS ACS–2–TIMI–51 (ANTI–XA THERAPY TO LOWER CARDIOVASCULAR EVENTS IN ADDITION TO STANDARD THERAPY IN SUBJECTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME – THROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION–51)

J.L. Mega[1]*, E. Braunwald[1], S.A. Murphy[1], A.N. Plotnikov[2], P. Burton[2], R.G. Kiss[3], A. Parkhomenko[4], M. Tendera[5], P. Widimsky[6], C. M. Gibson[1,7]

[1] Исследовательская группа TIMI, Сердечно-сосудистое отделение, Департамент медицины, Brigham и Woman's Hospital, Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс

[2] Фармацевтические исследования и разработки Джонсон & Джонсон, Раритан, Нью-Джерси

[3] Отделение кардиологии, военный госпиталь, Будапешт, Венгрия

[4] Национальный научный центр «Институт кардиологии», Киев, Украина

[5] Медицинский университет Силезии, Катовице, Польша

[6] Карлов университет, Прага, Чешская Республика

[7] Сердечно-сосудистый отдел, Департамент медицины, медицинский центр Beth Israel Deaconess, Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс

Цель. Представлен анализ лечения ривароксабаном в заранее определенной подгруппе больных инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, антикоагулянтная терапия которых вызывает особый интерес.

Введение. Ранее в исследовании ATLAS ACS-2-TIMI-51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Eventsin Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis In Myocardial Infarction-51) было показано, что ривароксабан снижал частоту сердечно-сосудистых событий у больных с любыми формами острого коронарного синдрома.

Материал и методы. В исследование ATLAS ACS-2-TIMI-51 были включены 7817 больных ИМ с подъемом сегмента ST. После стабилизации состояния (через 1-7 дней) они были рандомизированы в группы лечения ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/д, ривароксабаном в дозе 5 мг 2 р/д, или плацебо. Результаты представлены как кривые Каплана-Мейера для частоты исходов в течение 2 лет, проводился анализ в соответствии с назначенным лечением («intention to treat» – ITT) и модифицированный анализ в соответствии с назначенным лечением (m-ITT).

Результаты. У больных ИМ с подъемом сегмента ST ривароксабан снизил в сравнении с плацебо частоту первичной конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсульт (ITT: 8,4% в сравнении с 10,6%, отношение рисков [ОР]: 0,81, 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,67 до 0,97, p=0,019; m-IIT: 8,3% в сравнении с 9,7%, ОР: 0,85, 95% ДИ: 0,70-1,03, p=0,09). Это снижение выявлялось через 30 дней (ITT и m-ITT: 1,7% в сравнении с 2,3%, p=0,042) и было очевидным при анализе исходов, произошедших в период, когда пациенты получали фоновую двойную антиагрегантную терапию (ITT: 7,9% в сравнении с 11,9%, p=0,010; m-ITT: 7,7% в сравнении с 10,1%, p=0,061). Относительно индивидуальных доз: доза ривароксабана 2,5 мг снижала сердечно-сосудистую смертность (ITT: 2,5% в сравнении с 4,2%, p=0,006; m-ITT: 2,2% в сравнении с 3,9%, p=0,006), но такого эффекта не было получено при лечении ривароксабаном в дозе 5 мг. Ривароксабан в сравнении с плацебо повышал частоту не связанных с коронарным шунтированием больших кровотечений (в соответствии с определением TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction) (2,2% против 0,6%, p<0,001) и внутричерепных кровоизлияний (0,6% против 0,1%, p=0,015) без значительного увеличения частоты смертельных кровотечений (0,2% против 0,1%, p=0,51).

Заключение. У пациентов, недавно перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, ривароксабан снижал частоту сердечно-сосудистых событий. Это преимущество проявилось рано и сохранялось на протяжении периода, когда больные получали фоновую двойную антиагрегантную терапию. Ривароксабан по сравнению с плацебо увеличивал частоту больших кровотечений, но не увеличивал существенно частоту смертельных кровотечений.

Ключевые слова: антикоагулянт, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, лечение

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(2):245–252

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jmega@partners.org.

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology) под контролем экспертов РКО. Статья J.L. Mega, E. Braunwald, S.A. Murphy, A.N. Plotnikov, P. Burton, R.G. Kiss, A. Parkhomenko, M. Tendera, P. Widimsky, C. M. Gibson "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)" впервые опубликована в журнале J Am Coll Cardiol 2013; 61:1853-9; http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.066
© 2013 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Н.С. Чипигина

Заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента-ST и смертность от него снизились к настоящему времени, отчасти, за счет проведения своевременной реперфузии и лечения антикоагулянтами и антиагрегантами в стационаре [1,2]. Тем не менее, совокупный риск смерти и ишемических событий сохраняется как в начальном периоде лечения, так и после острого периода ИМ с подъемом сегмента ST [3]. Поэтому продолжается изучение путей предотвращения последующих осложнений у больных в этой популяции риска.

Исследование ATLAS ACS-2-TIMI-51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis In Myocardial Infarction-51) является на сегодняшний день самым крупным исследованием нового ингибитора Ха фактора ривароксабана у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В исследовании в целом ривароксабан снижал частоту сердечно-сосудистых событий при всем спектре проявлений ОКС [4,5]. Целью настоящего анализа была оценка результатов лечения ривароксабаном по сравнению с плацебо в заранее определенной подгруппе пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, у которых применение длительной антикоагулянтной терапии вызывает особый интерес. Кроме того, проанализированы несколько других ключевых аспектов этого исследования: 1) результаты лечения ривароксабаном по сравнению с плацебо в ранние сроки после начала терапии ИМ с подъемом сегмента ST, в то время, когда наблюдается самая высокая частота сердечно-сосудистых событий после ИМ, 2) результаты применения ривароксабана у пациентов, которые продолжали принимать фоновую антитромбоцитарную терапию, тем самым обеспечивая особенно жесткую проверку добавочного эффекта этого нового антикоагулянта и 3) дополнительные материалы по завершении сбора данных.

Материал и методы

Популяция исследования. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое событийно-управляемое исследование ATLAS ACS-2-TIMI-51 были включены 15526 пациентов (⩾18 лет без верхнего предела возраста), у которых отмечались симптомы, указывающие на ОКС, и были диагностированы: ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST, или нестабильная стенокардия. Пациенты включались в исследование в течение от 1 до 7 дней после госпитализации, когда их состояние стабилизировалось после завершения программы начальной терапии. Затем они были рандомизированно распределены в соотношении 1:1:1 в группы лечения ривароксабаном 2,5 мг 2 р/д, или ривароксабаном 5 мг 2 р/д, или плацебо. Больные получали стандартное лечение, в том числе аспирин в низкой дозе и тиенопиридин (клопидогрел или тиклопидин в соответствии с национальными или местными рекомендациями экспертов). Ключевые критерии соответствия включению, а также определения конечных точек были опубликованы ранее [4].

Статистический анализ. Частота конечных точек была представлена в виде частот событий Каплана-Мейера через 24 мес. Группы лечения оценивали с помощью отношения рисков (ОР – hazard ratio) и 2-сторонних 95% доверительных интервалов (ДИ) с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Сравнение групп с разной дозой ривароксабана и плацебо проводилось на основе логарифмического рангового критерия (log-rank test), со стратификацией в соответствии с намерением использовать тиенопиридин. Если дозы ривароксабана не указываются индивидуально, термин ривароксабан применяется к анализу объединенной группы больных, получавших разные дозы. Как было заранее запланировано, в этой работе анализ проводился в выделенной подгруппе больных ИМ с подъемом сегмента ST. Дополнительно был проведен анализ событий, которые произошли за время, когда пациенты продолжали получать двойную антиагрегантную терапию. Предварительный анализ проводился через 30 дней. Чтобы обеспечить полный учет событий, представлены результаты оценки конечных точек эффективности, полученные при анализе «готовности лечить» («intention to treat» – ITT) и при модифицированном анализе в соответствии с назначенным лечением (m-ITT). Проведенный ITT анализ включал всех рандомизированных пациентов и все первые конечные точки, зарегистрированные до общей даты окончания лечения. Модифицированный ITT анализ включал всех рандомизированных пациентов и первые конечные точки, которые произошли не позднее: 1) общей даты окончания лечения; 2) 30 дней после преждевременного прекращения применения исследуемого препарата, и 3) 30 дней после рандомизации у пациентов, которые не принимали исследуемый препарат. Таким образом, события m-ITT анализа представляют собой подмножества событий в ITT анализе. Перед снятием «ослепления» 90 больных в 3 центрах в подгруппе ИМ с подъемом сегмента ST были исключены из анализа эффективности из-за нарушений правил проведения исследования. Данные о конечных точках безопасности приведены в блоке анализа безопасности [4].

Результаты

В исследовании ATLAS ACS-2-TIMI-51 у 7817 пациентов в общей сложности был ИМ с подъемом сегмента ST. Исходные характеристики больных ИМ с подъемом ST в группах лечения были достаточно близкими (табл. 1). Фоновое лечение включало аспирин и тиенопиридин у 98,8% и 96,8% пациентов, соответственно. Медиана времени от диагностики ИМ с

Таблица 1. Исходные характеристики больных

Характеристики	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/д (n=2601)	Ривароксабан 5 мг 2 р/д (n=2584)	Плацебо (n=2632)
Возраст, годы	61,5 ± 8,8	61,3 ± 8,6	60,8 ± 8,9
⩾65	881 ± 33,9	875 ± 33,9	816 ± 31,0
⩾75	186 ± 7,2	178 ± 6,9	190 ± 7,2
Мужчины	2059 (79,2)	2042 (79,0)	2056 (78,1)
Вес, кг	78,5 ± 15,9	78,5 ± 15,7	78,0 ± 15,6
Клиренс креатинина, мл/мин	89,1 ± 28,8	89,1 ± 28,4	89,6 ± 28,4
Анамнез			
ИМ	411 (15,8)	449 (17,4)	441 (16,8)
Артериальная гипертензия	1501 (57,9)	1507 (58,3)	1560 (59,3)
Сахарный диабет	761 (29,3)	737 (28,5)	794 (30,2)
Гиперхолестеринемия	1061 (41,0)	1045 (40,6)	1053 (40,3)
Раса			
Белая	1899 (73,0)	1893 (73,3)	1935 (73,6)
Черная	11 (0,4)	15 (0,6)	13 (0,5)
Азиатская	563 (21,6)	559 (21,6)	562 (21,4)
Другая	128 (4,9)	117 (4,5)	120 (4,6)
Диагноз при включении			
Давность ОКС до рандомизации, дни	4,7 ± 1,7	4,6 ± 1,7	4,6 ± 1,7
Передний ИМ	1155 (44,4%)	1133 (43,9%)	1207 (45,9%)
Фракция выброса левого желудочка*, %	50,7 ± 10,6	50,8 ± 10,6	50,3 ± 10,6
ЧКВ	1868 (71,8)	1841 (71,2)	1874 (71,2)
ЧТКА	107 (4,1)	109 (4,2)	122 (4,6)
Металлический стент	1205 (46,3)	1144 (44,3)	1158 (44,0)
Стент с лекарственным покрытием	556 (21,4)	588 (22,8)	594 (22,6)
Коронарное шунтирование при обращении	7 (0,3)	3 (0,1)	8 (0,3)
Тромболитическая терапия	674 (25,9)	634 (24,5)	695 (26,4)
Регион			
Северная Америка	121 (4,7)	124 (4,8)	129 (4,9)
Южная Америка	282 (10,8)	287 (11,1)	280 (10,6)
Западная Европа	399 (15,3)	420 (16,3)	407 (15,5)
Восточная Европа	1101 (38,5)	995 (38,5)	1019 (38,7)
Азия – Тихоокеанский регион	558 (21,5)	554 (21,4)	556 (21,1)
Другие	240 (9,2)	204 (7,9)	241 (9,2)
Лекарственная терапия			
Длительность применения исследуемого препарата, дни	403 (218-577)	382 (200-580)	394 (221-581)
Аспирин	2566 (98,7)	2556 (98,9)	2601 (98,8)
Длительность применения аспирина, дни	478 (295-638)	470 (295-639)	480 (304-642)
Тиенопиридин	2507 (96,4)	2513 (97,3)	2550 (96,9)
Длительность применения тиенопиридина†, дни	385 (251-538)	379 (253-542)	386 (256-547)
Бета-адреноблокатор	1736 (66,7)	1756 (68,0)	1766 (67,1)
ИАПФ или БРА	978 (37,5)	959 (37,1)	1004 (38,1)
Статин	2219 (85,3)	2231 (86,3)	2241 (85,1)
Блокатор кальциевых каналов	274 (10,5)	251 (9,7)	260 (9,9)

Значения представлены как средняя ±SD, n(%) или медиана (интерквартильный размах). *Данные доступны у 4894 больных; †у больных, которым было назначено лечение тиенопиридином. Данные о расе в соответствии с указанием пациента. P>0,05 для всех сравнений, кроме возраста

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина; ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика

подъемом сегмента ST до рандомизации составила 4,7 дней (интерквартильный размах: 3,3 до 6,0 дней).

Частота отзывов согласия участвовать в исследовании составила 8,5% в группе ривароксабана 2,5 мг 2 р/д, 7,9% – в группе ривароксабана 5 мг 2 р/д, и 7,2% – в группе плацебо (p=0,23). Кроме того, общий срок отдаленного наблюдения в группе ривароксабана 2,5 мг 2 р/д был 3132 года (94,3% от полного завершенного времени наблюдения), в группе ривароксабана 5 мг 2 р/д – 3114 (94,5%) года, и в группе плацебо – 3155 (94,7%) лет (p=0,82) (онлайн рис.1). Частота невозможности дальнейшего наблюдения была 0,3% в группе ривароксабана 2,5 мг 2 р/д и 0,4% в группах ривароксабана 5 мг 2 р/д и плацебо (p=0,88).

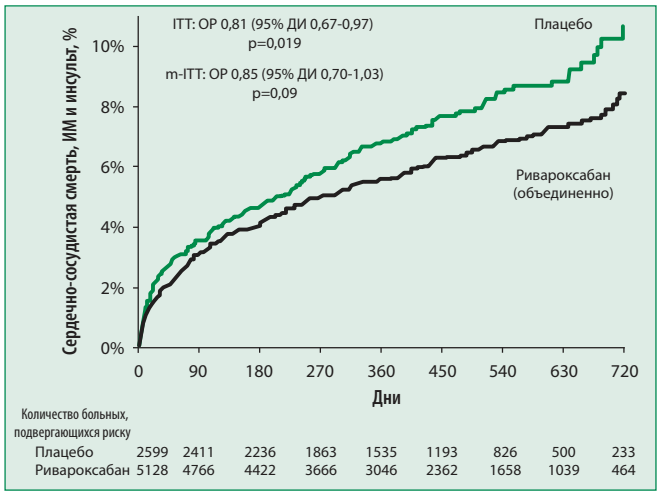

Рисунок 1. Частота первичной конечной точки оценки эффективности

Первичная конечная точка оценки эффективности включает смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт. Представлены данные о частоте первичной конечной точки в объединенной группе лечения обеими дозами ривароксабана в сравнении с частотой при лечении плацебо. ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ITT – анализ в соответствии с назначенным лечением; m-ITT – модифицированный анализ в соответствии с назначенным лечением.

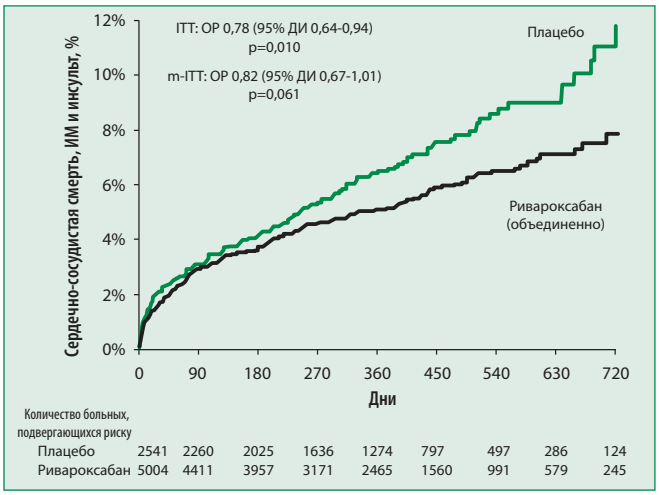

Рисунок 3. Частота первичной конечной точки оценки эффективности для событий, которые произошли, когда больные продолжали принимать аспирин и тиенопиридин

Первичная конечная точка оценки эффективности включает смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсульт. Представлены данные о частоте первичной конечной точки в объединенной группе лечения обеими дозами ривароксабана в сравнении с частотой при лечении плацебо. Сокращения – как на рис. 1.

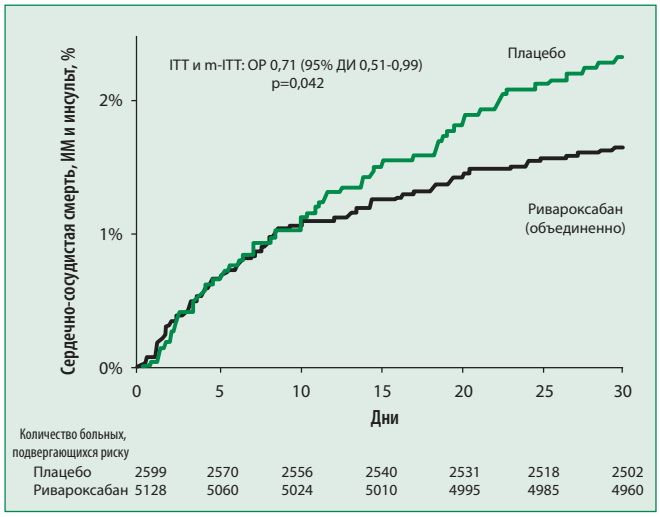

Рисунок 2. Частота первичной конечной точки оценки эффективности в течение 30 дней

Первичная конечная точка оценки эффективности включает смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсульт. Представлены данные о частоте первичной конечной точки в объединенной группе лечения обеими дозами ривароксабана в сравнении с частотой при лечении плацебо. Сокращения как на рисунке 1.

Конечные точки оценки эффективности. У больных ИМ с подъемом сегмента ST ривароксабан по сравнению с плацебо снижал частоту первичной конечной точки оценки эффективности, которая включала смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсульт (ишемический, геморрагический или неуточненный) (ITT: 8,4% против 10,6% , ОР: 0,81, 95% ДИ: 0,67-0,97, p=0,019 ; m-ITT: 8,3% против 9,7% , ОР: 0,85, 95% ДИ: 0,70-1,03, p=0,09) (рис. 1), при этом никакой значимой гетерогенности данных в зависимости от региона не отмечено (p для взаимодействия =0,52). Снижение частоты возникновения первичной конечной точки начало проявляться уже в течение первых 30 дней (ITT и m-ITT: 1,7% против 2,3%, ОР: 0,71, 95% ДИ: 0,51-0,99, p=0,042) (рис. 2). В этом раннем периоде наблюдению были доступны более 99% из участников во всех 3 группах. Так как в ходе исследования у некоторых пациентов применение антиагрегантов прекратилось, был проведен анализ чувствительности для событий, которые произошли во время лечения аспирином и тиенопиридином, и получены аналогичные результаты (ITT: 7,9% против 11,9%, ОР: 0,78, 95% ДИ: 0,64-0,94, p=0,010; m-ITT: 7,7% против 10,1%, ОР: 0,82, 95% ДИ: 0,67-1,01, p=0,061) (рис. 3).

При оценке влияния ривароксабана по сравнению с плацебо на отдельные компоненты первичной конечной точки эффективности получены следующие результаты: отношение рисков смерти от сердечно-сосудистых причин (включая смерть от кровотечений) при ITT анализе составило 0,76, (95% ДИ: 0,57-1,02) и при m-ITT анализе – 0,76 (95% ДИ: 0,56-1,03); отношение рисков ИМ было 0,78 (95% ДИ: 0,62-0,98) при ITT анализе и 0,86 (95% ДИ: 0,67-1,09) при m-ITT анализе. Отношение рисков инсульта при ITT анализе и m-ITT анализе было 1,42 (95% ДИ: 0,81-2,46) и 1,40 (95% ДИ: 0,79-2,48), соответственно.

При изучении эффекта активного лечения ривароксабаном в двух разных дозах по 2,5 и 5 мг по сравне-

Таблица 2. Конечные точки оценки эффективности

Конечные точки оценки эффективности	Ривароксабан			Плацебо (n=2599)	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/д в сравнении с плацебо		Ривароксабан 5 мг 2 р/д в сравнении с плацебо	
	2,5 мг (n=2573)	5 мг (n=2555)	Вместе (n=5128)		ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Сердечно-сосудистая смерть, ИМ и инсульт (первичная конечная точка)								
ITT	155(8,7%)	154 (8,2%)	309 (8,4%)	193 (10,6%)	0,81 (0,65-1,06)	0,047	0,81 (0,66-1,00)	0,051
m-ITT	145 (8,8%)	143 (7,9%)	288 (8,3%)	172 (9,7%)	0,85 (0,68-1,06)	0,14	0,86 (0,69-1,07)	0,17
Смерть от сердечно-сосудистых причин								
ITT	46 (2,5%)	69 (4,0%)	115 (3,3%)	76 (4,2%)	0,60 (0,42-0,87)	0,006	0,92 (0,67-1,28)	0,64
m-ITT	39 (2,2%)	61 (3,4%)	100 (2,8%)	67 (3,9%)	0,58 (0,39-0,86)	0,006	0,94 (0,66-1,33)	0,73
Инфаркт миокарда								
ITT	98 (5,7%)	83 (4,0%)	181 (4,8%)	117 (6,7%)	0,84 (0,64-1,10)	0,21	0,72 (0,54-0,95)	0,019
m-ITT	95 (6,1%)	79 (4,2%)	174 (5,1%)	103 (5,9%)	0,93 (0,70-1,23)	0,60	0,79 (0,59-1,05)	0,11
Инсульт								
ITT	24 (1,5%)	24 (1,4%)	48 (1,5%)	17 (0,8%)	1,43 (0,77-2,66)	0,26	1,47 (0,79-2,74)	0,22
m-ITT	22 (1,6%)	22 (1,4%)	44 (1,5%)	16 (0,8%)	1,39 (0,73-2,66)	0,31	1,44 (0,76-2,74)	0,26
Смерть от всех причин								
ITT	54 (3%)	83 (5,3%)	137 (4,2%)	85 (4,7%)	0,63 (0,45-0,89)	0,008	0,99 (0,73-1,35)	0,97
m-ITT	44 (2,5%)	65 (3,9%)	109 (3,2%)	73 (4,3%)	0,60 (0,41-0,87)	0,007	0,92 (0,66-1,28)	0,62

Значения соответствуют n(%). Частота событий представлена как расчетная частота событий Каплана-Майера в течение 24 мес. Категории ИМ и инсульта включают смертельные и несмертельные события. Категория инсульта включает ишемические, геморрагические инсульты и инсульты неуточненные
ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ITT – анализ в соответствии с назначенным лечением; m-ITT – модифицированный анализ в соответствии с назначенным лечением

нию с плацебо аналогично было выявлено снижение частоты возникновения первичной конечной точки эффективности без существенных сравнительных различий для доз 2,5 мг и 5 мг (ITT: 8,7% против 8,2%, ОР: 0,99, 95% ДИ: 0,80-1,24, p=0,96; m-ITT: 8,8% против 7,9%, ОР: 0,99, 95% ДИ: 0,79-1,25, p=0,95, соответственно) (табл. 2). Ривароксабан в дозе 2,5 мг снижал относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин (ITT: ОР: 0,60, 95% ДИ: 0,42-0,87, p=0,006; m-ITT: ОР: 0,58, 95% ДИ: 0,39-0,86, p=0,006) и смерти от всех причин (ITT: ОР: 0,63, 95% ДИ: 0,45-0,89, p=0,008; m- ITT: ОР: 0,60, 95% ДИ: 0,41-0,87, p=0,007) (рис. 4). Для дозы 5 мг такого положительного влияния на выживаемость получено не было. Результаты оценки эффективности дозы 2,5 мг во время двойной антиагрегантной терапии были аналогичными (онлайн рис. 2) и не зависели от локализации ИМ и стратегии его лечения (онлайн рис. 3). Результаты оценки других конечных точек эффективности приведены в табл. 2.

Конечные точки оценки безопасности. Ривароксабан по сравнению с плацебо повышал частоту не связанных с коронарным шунтированием больших кровотечений по определению TIMI (2,2% против 0,6%, ОР: 4,52, 95% ДИ: 2,27-9,01, p<0,001) (табл. 3, рис. 5 и 6) без свидетельств о неоднородности в зависимости от возраста (онлайн табл. 1). Также повышалась частота внутричерепных кровоизлияний (0,6% против 0,1%, ОР: 8,14, 95% ДИ: 1,08-61,37, p=0,015), но статистически значимого увеличения частоты смертельных кровотечений не было (0,2% по сравнению с 0,1%, ОР: 1,54, 95% ДИ: 0,42-5,70, p=0,51).

Сравнение двух групп активного лечения показало, что применение ривароксабана в дозе 2,5 мг вызывало меньше не связанных с коронарным шунтированием больших или малых кровотечений по определению TIMI, чем лечение ривароксабаном в дозе 5 мг (2,5% против 4,5%, ОР: 0,64, 95% ДИ:0,45-0,93, p=0,02). Кроме того, при лечении ривароксабаном в дозе 2,5 мг по сравнению с применением дозы 5 мг наблюдалось меньше кровотечений, потребовавших медицинской помощи (TIMI) (12,6% против 15,7%, ОР: 0,76, 95% ДИ: 0,64-0,89, p<0,001). Также, при лечении ривароксабаном в дозе 2,5 мг реже по сравнению с лечением в дозе 5 мг возникали смертельные кровотечения (1 кровотечение против 8, p=0,018).

Обсуждение

У больных ИМ с подъемом сегмента ST, включенных в исследование ATLAS ACS-2-TIMI-51, ривароксабан по сравнению с плацебо снижал частоту первичной конечной точки оценки эффективности, включавшей смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсульт. В это исследование больные ИМ с подъемом сегмен-

та ST включались в течение первой недели после начала заболевания, после того, как они получили начальное лечение ИМ. Оценка ранних эффектов ривароксабана по сравнению с плацебо показала, что снижение частоты сердечно-сосудистых конечных точек проявилось вскоре после начала исследования. Эти результаты способствуют лучшему пониманию значения ингибирования Ха фактора у больных после ИМ с подъемом сегмента ST и поддерживают общие результаты исследования.

Большинство больных ИМ с подъемом сегмента ST в начале исследования получали аспирин и тиенопиридин (преимущественно, клопидогрел). Анализ, проведенный у больных продолжающих получать антитромбоцитарную терапию, подтвердил сокращение частоты сердечно-сосудистых событий при лечении ривароксабаном. В настоящем исследовании пациенты не получали прасугрела или тикагрелора, поэтому эффект добавления ривароксабана к этим препаратам не оценивался. Тем не менее, установленные полезные сердечно-сосудистые эффекты, связанные с режимом лечения ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/д, аспирином и клопидогрелом в сравнении с режимом лечения клопидогрелом и аспирином согласуются с пользой лечения аспирином и новыми блокаторами рецепторов аденозиндифосфата в сравнении с лечением клопидогрелом и аспирином [6,7]. В совокупности эти исследования подчеркивают преимущества применения у больных, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, более интенсивной антитромботической терапии по сравнению с аспирином и клопидорелом в стандартной дозе. Оптимальная продолжительность и сочетание этих методов лечения нуждаются в дальнейшем изучении и обсуждении [8]. Кроме того, более глубокое понимание патогенетических механизмов и предрасположенности к повторяющимся сердечно-сосудистым событиям у данного пациента может помочь в обеспечении наиболее благоприятной антитромботической стратегии.

Лечение ривароксабаном по сравнению с плацебо также привело к зависимому от дозы росту частоты кровотечений у больных ИМ с подъемом сегмента ST. Применение обеих исследованных доз ривароксабана вело к значительному повышению частоты больших кро-

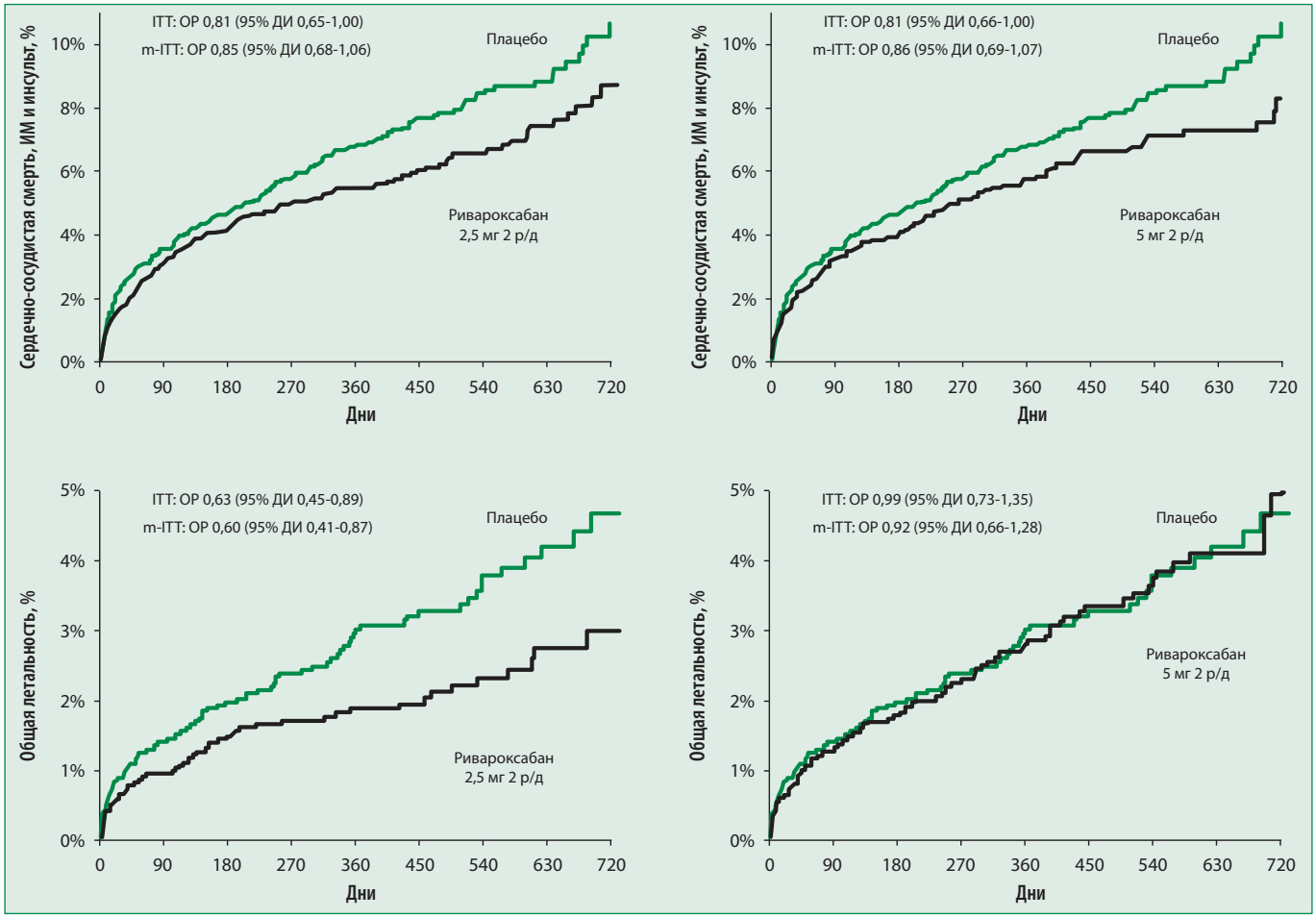

Рисунок 4. Частота конечной первичной точки оценки эффективности и частота смерти от всех причин при применении разных доз ривароксабана

Первичная конечная точка оценки эффективности включает смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ и инсульт. Данные представлены для каждой из доз ривароксабана в сравнении с плацебо. Сокращения – как на рис. 1.

Таблица 3. Конечные точки оценки безопасности

Конечные точки оценки безопасности	Ривароксабан			Плацебо (n=2607)	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/д в сравнении с плацебо		Ривароксабан 5 мг 2 р/д в сравнении с плацебо	
	2,5 мг (n=2566)	5 мг (n=2552)	Вместе (n=5180)		ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Большие кровотечения, не связанные с коронарным шунтированием (TIMI)	32 (1,7%)	47 (2,7%)	79 (2,2%)	9 (0,6%)	3,63 (1,73-7,61)	<0,001	5,47 (2,68-11,17)	<0,001
Малые кровотечения (TIMI)	15 (0,8%)	25 (1,9%)	40 (1,3%)	9 (0,5%)	1,70 (0,74-3,88)	0,20	2,87 (1,34-6,15)	0,005
Кровотечения, потребовавшие медицинской помощи (TIMI)	248 (12,6%)	316 (15,7%)	564 (14,1%)	147 (7,8%)	1,75 (1,42-2,14)	<0,001	2,30 (1,89-2,80)	<0,001
Внутричерепные кровоизлияния	7 (0,4%)	9 (0,8%)	16 (0,6%)	1 (0,1%)	7,15 (0,88-58,15)	0,031*	9,62 (1,22-75,94)	0,008
Смертельные кровотечения	1 (0,04%)	8 (0,4%)	9 (0,2%)	3 (0,1%)	0,34 (0,04-3,28)	0,33	2,76 (0,73-10,41)	0,12

Значения соответствуют n(%). Частота событий представлена как расчетная частота событий Каплана-Майера в течение 24 мес. *Значение p, полученное при оценке с применением модели пропорциональных рисков Кокса составило 0,066

TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction – тромболизис при инфаркте миокарда. Другие сокращения – как в табл. 1 и 2

вотечений, а также кровотечений, потребовавших медицинской помощи. Однако риск смертельных кровотечений при лечении ривароксабаном не был существенно выше, чем при применении плацебо. При сравнении двух активных доз у больных ИМ с подъемом сегмента ST, частота кровотечений была ниже в группе принимавших 2,5 мг 2 р/д по сравнению с частотой в группе лечения с дозой 5 мг 2 р/д. Таким образом, режим лечения ривароксабаном в более низкой дозе имел более благоприятный профиль безопасности, что может частично объяснить лучшие результаты оценки выживаемости при применении очень низкой дозы ривароксабана.

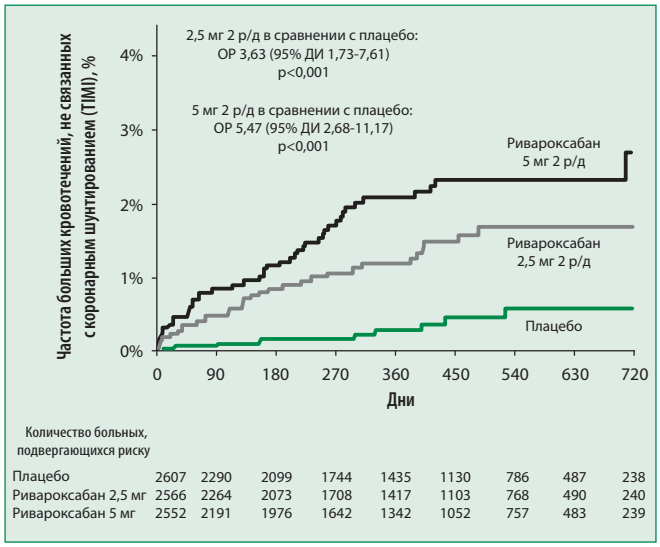

Рисунок 5. Частота больших кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием (TIMI)

Данные представлены для каждой дозы ривароксабана в сравнении с плацебо. CABG – шунтирование коронарных артерий; TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction – тромболизис при инфаркте миокарда. Другие сокращения – как в рис. 1 и 4.

Ограничения исследования. В этой работе представлены данные, полученные при анализе в подгруппе исследования, поэтому мощность анализа была снижена для выявления различий лечения, особенно, применительно к конечным точкам с низкой частотой событий и потенциально в рамках m-ITTанализа. При m-ITTанализе включалось меньше событий, чем при ITT анализе, а 95% доверительные интервалы были обычно шире и в некоторых случаях пересекали линию единицы. Тем не менее, ITT и m-ITT анализы дали во всем одинаково направленные результаты. Кроме того, при анализе в подгруппах потенциально может произойти ошибка из-за многократного сравнения. Тем не менее, выделение этой подгруппы в соответствии с заболеванием, ставшим причиной госпитализации, было запланировано заранее с предоставлением соответствующих данных для этой важной подгруппы пациентов. Информация об использовании ривароксабана в остром периоде ИМ с подъемом сегмента ST и конкретные детали лечения, которое проводилось во время и после ИМ с подъемом сегмента ST (например, сведения об использовании ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa) были не доступны. Дизайн исследования был спланирован так, чтобы исключить пациентов с повышенным риском кровотечения и, таким образом, полученные результаты не могут применяться к пациентам с повышенным риском кровотечений.

Выводы

У больных ИМ с подъемом сегмента ST применение ривароксабана после стабилизиции состояния снижало частоту сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо. Это снижение проявилось в течение первых 30 дней исследования. Более того, польза ривароксабана была очевидна, несмотря на использование ан-

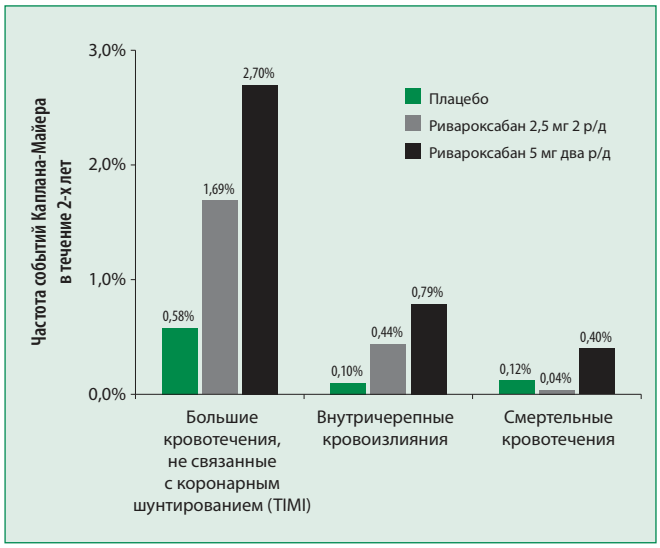

Рисунок 6. Конечные точки безопасности

Частота событий Каплана-Мейера в течение 2-х лет представлена для каждой дозы ривароксабана и плацебо.

титромбоцитарных препаратов, что подтверждается анализом у больных, которые продолжали принимать эти фоновые лекарства. В группе больных ИМ с подъемом сегмента ST улучшение выживаемости сохранялось в группе лечения ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/д, но не наблюдалось при лечении ривароксабаном в более высокой дозе. Лечение ривароксабаном, который является ингибитором Ха фактора, было связано с более высокой частотой кровотечений, чем при применении плацебо; при этом доза 2,5 мг 2 р/сут проявляла лучший профиль безопасности, чем доза 5 мг 2 р/сут. Таким образом, добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р/д может стать эффективной стратегией по сокращению тромботических событий у пациентов после ИМ с подъемом сегмента ST.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке научно-исследовательских грантов от Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development и Bayer Healthcare.

Др. Мега получила гранты на исследование от компаний Johnson & Johnson, Bayer Healthcare, Bristol-Myers Squibb/Sanofi-Aventis, Daiichi Sankyo, Eli Lilly; материалы для исследований от Accumetrics и Nanosphere; гонорары за консультации от компаний American Genomics, Boehringer Ingelheim, Janssen и Merck.

Др. Braunwald получил гранты на исследования от компаний Abbott, AstraZeneca, Amgen, Bayer Healthcare, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck (SPRI), Pfizer, Roche (Diagnostics), Sanofi-Aventis, Johnson & Johnson; был консультантом в компаниях Merck (без компенсации), Amorcyte, Daiichi Sankyo, The Medicins Co, Ikaria, CardioRentis, Sanofi-Aventis, и CVRx (без компенсации).

Г-жа Мерфи получила гранты на исследование от компаний Bayer Healthcare, Johnson & Johnson; гонорары за консультации от компаний Amarin Pharmaceuticals, Eli Lilly and Company.

Доктора Kiss, Пархоменко, Tendera и Widimsky получили гранты на исследование от компаний Johnson & Johnson и Bayer Healthcare.

Доктора Burton и Плотников являются сотрудниками компании Johnson & Johnson и владеют ее акциями.

Др. Gibson получил гранты на исследования от компаний Johnson & Johnson, Bayer Healthcare, Bristol-Myers Squibb; гонорары за консультации от Portola Pharmaceuticals, Sanofi-Aventis, The Medicins Co, Daiichi Sankyo Company, Eli Lilly and Company, Biogen IDEC, Bristol-Myers Squibb, Ischemix Inc., Johnson & Johnson, Bayer Healthcare, GlaxoSmithKline, Merck Schering Plough, Ortho McNeil, Medicure Inc , Archemix Inc., Genentech Inc., Boeringer Ingelheim; оплату лекций от Daiichi Sankyo Company, Eli Lilly and Company, Medicines Co.; оплату за разработку образовательных презентаций от Daiichi Sankyo Company, Eli Lilly and Company.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Дополнительные таблицы и рисунки представлены в англоязычной онлайн-версии этой статьи.

Литература

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., etal. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012;125:e2-220.
2. Nabel E.G., Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. N Engl J Med 2012;366:54-63.
3. Fox K.A., Anderson F.A.Jr., Goodman S.G., et al. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008;5: 580-9.
4. Gibson C.M., Mega J.L., Burton P., et al. Rationale and design of the anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. Am Heart J 2011;161:815-21 e6
5. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19.
6. Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomized controlled trial. Lancet 2009;373:723-31.
7. Steg P.G., James S., Harrington R.A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. Circulation 2010;122: 2131-41.
8. Lemesle G., Paparoni F., Delhaye C., Bonello L., Lablanche J.M. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation: a review of the current guidelines and literature. Hosp Pract (Minneap) 2011;39: 32-40.

Поступила в редакцию JACC: 21.11.2012
Переработанная рукопись получена: 07.01.2013
Принята в печать: 15.01.2013