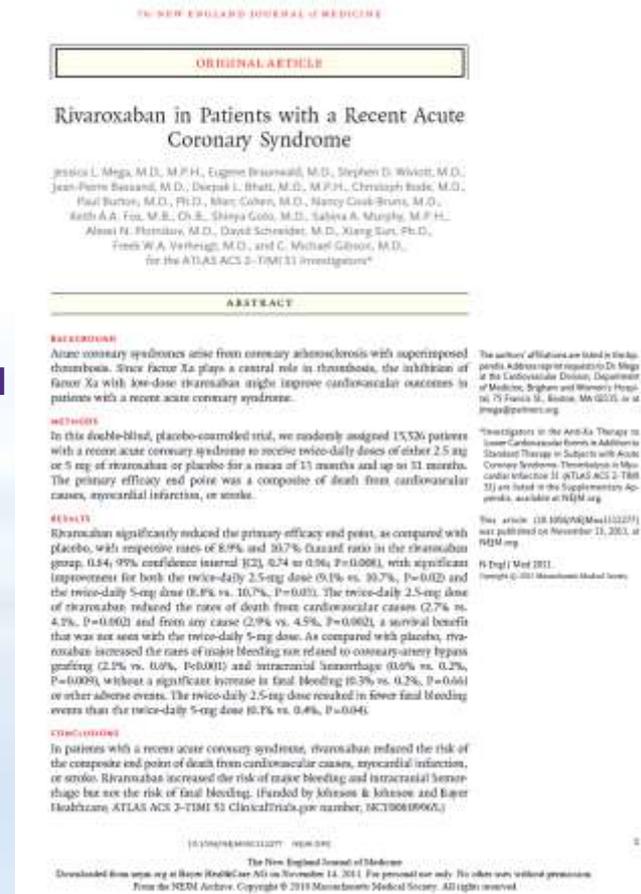


Исследование ATLAS ACS 2 – TIMI 51

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы с достижением определенного числа клинических событий для оценки эффективности и безопасности использования препарата ривароксабан у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом

Результаты исследования впервые были представлены на научной сессии Американской ассоциации болезней сердца и опубликованы в журнале «New England Journal of Medicine» 13 ноября 2011 года



NATIONAL LEAD INVESTIGATORS



RUSSIA (1756) <i>M. Ruda</i>	ARGENTINA (404) <i>M. Amuchastegui</i>	CHILE (213) <i>R. Corbalan</i>	TURKEY (119) <i>Z. Yigit</i>
INDIA (1469) <i>V. Chopra</i>	JAPAN (400) <i>S. Goto</i>	FRANCE (213) <i>G. Montalescot</i>	SERBIA (117) <i>Z. Vasiljevic</i>
POLAND (1062) <i>M. Tendera</i>	NETHERLANDS (377) <i>T. Oude Ophuis</i> <i>M. van Hessen</i>	CANADA (190) <i>M. Le May</i> <i>P. Theroux</i>	PORTUGAL (115) <i>J. Morais</i>
CHINA (901) <i>R. Gao</i>	ISRAEL (353) <i>S. Meisel</i>	SLOVAKIA (178) <i>T. Duris</i>	LATVIA (100) <i>A. Erglis</i>
BULGARIA (792) <i>N. Gotcheva</i>	GERMANY (332) <i>E. Giannitsis</i> <i>H. Katus</i>	LITHUANIA (177) <i>B. Petrauskiene</i>	DENMARK (99) <i>S. Eggert Jensen</i>
UNITED STATES (684) <i>C.M. Gibson</i>	ROMANIA (304) <i>D. Vinereanu</i>	TUNISIA (177) <i>H. Haouala</i>	NEW ZEALAND (98) <i>H. White</i>
UKRAINE (629) <i>A. Parkhomenko</i>	COLOMBIA (269) <i>R. Botero</i>	BELGIUM (173) <i>F. Van de Werf</i>	MALAYSIA (97) <i>K. Hian Sim</i>
BRAZIL (529) <i>J. Nicolau</i>	MEXICO (254) <i>G. Llamas</i>	EGYPT (159) <i>A. Mowafy</i>	GREECE (69)
AUSTRALIA (510) <i>P. Aylward</i>	UNITED KINGDOM (254) <i>I. Squire</i>	KOREA, REPUBLIC OF (150) <i>K. Seung</i>	CROATIA (62) <i>M. Bergovec</i>
CZECH REPUBLIC (485) <i>P. Widimsky</i>	ITALY (235) <i>D. Ardissino</i>	SWEDEN (144) <i>M. Dellborg</i>	MOROCCO (57)
HUNGARY (412) <i>R. Kiss</i>	SPAIN (230) <i>A. Betriu</i>	THAILAND (140) <i>P. Sritara</i>	PHILIPPINES (38)

44 Countries 766 Sites

ATLAS ACS 2 – TIMI 51:

Конечные точки исследования

◆ **Первичная точка эффективности:**

совокупный показатель кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда и инсульта (ишемический, геморрагический или невыясненный)

◆ **Основная точка безопасности:**

частота серьезных кровотечений, не связанных с хирургическим вмешательством по поводу аорто-коронарного шунтирования

ATLAS ACS 2 – TIMI 51: Дизайн исследования



Цель исследования:

Определение эффективности снижения ривароксабаном **сердечно-сосудистой смертности, риска возникновения инфаркта миокарда или инсульта** у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), получающих стандартную антитромбоцитарную терапию, в сравнении с теми, кто получит только стандартную антитромбоцитарную терапию

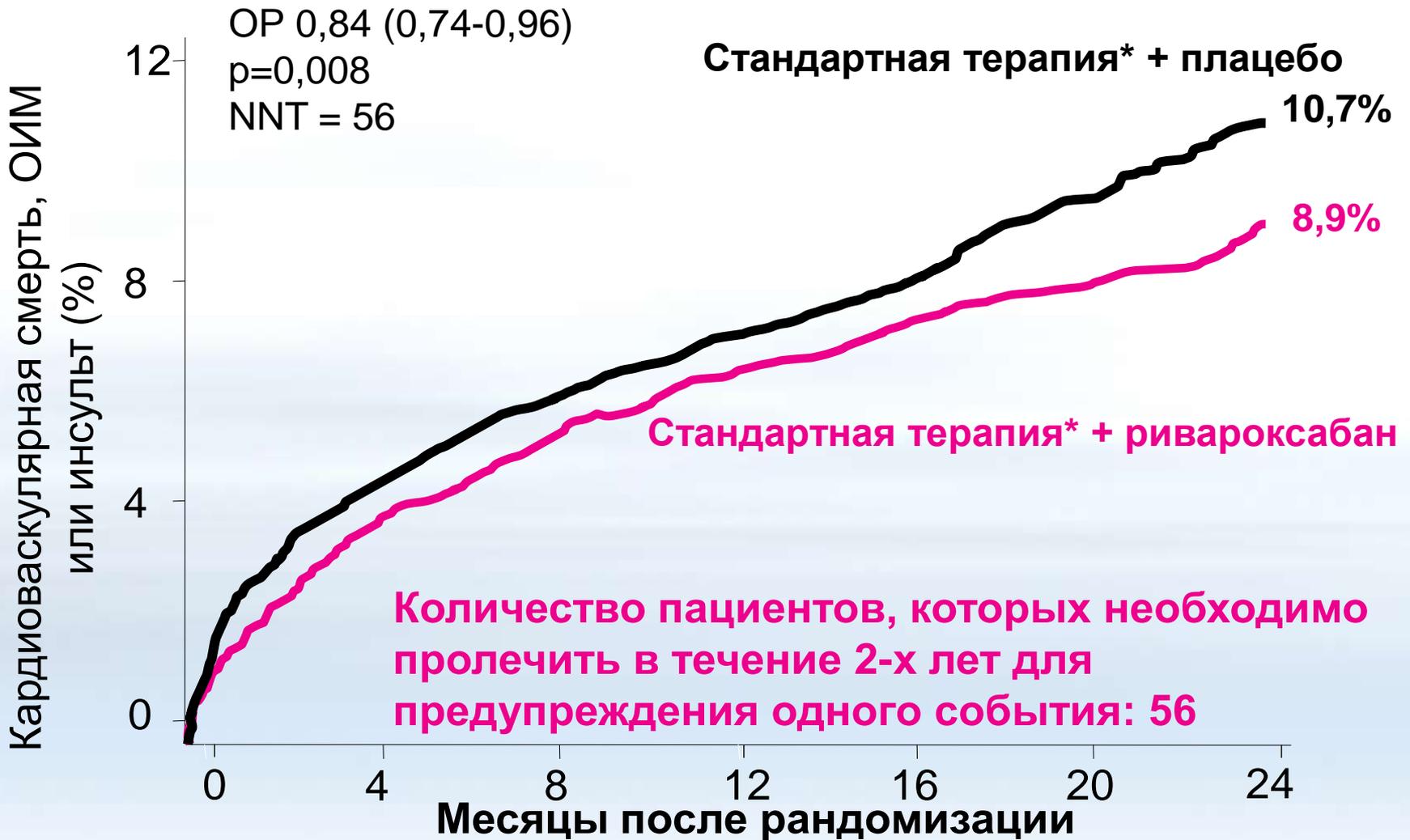
ATLAS ACS 2 – TIMI 51:

Характеристики пациентов

	Ривароксабан 2.5 мг 2 р./сут. (n=5174)	Ривароксабан 5 мг 2 р./сут. (n=5176)	Плацебо (n=5176)
Возраст, среднее значение, лет (стандартное отклонение)	62 (9)	62 (9)	62 (9)
Мужской пол, %	75	74	75
Вес, среднее значение, кг	78	78	78
Клиренс креатинина, мл/мин	85	85	86
Медицинский анамнез, %			
Предшествовавшие ИМ	26	27	27
Гипертензия	67	68	68
Сахарный диабет	32	32	32
Первичный диагноз, %			
ИМ с элевацией ST	50	50	51
ИМ без элевации ST	26	26	26
Нестабильная стенокардия	24	24	24
АКШ или ЧКА*	61	60	60

*АКШ – аорто-коронарное шунтирование
ЧКА – чрескожная коронарная ангиопластика

Результаты ATLAS ACS 2 – TIMI 51: Вторичная профилактика ОКС



*Стандартная терапия - ацетилсалициловая кислота или ацетилсалициловая кислота + тиенопиридин

Результаты ATLAS ACS 2 – TIMI 51:

Безопасность

Показатель	Плацебо	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут	Ривароксабан 5 мг 2 р/сут
------------	---------	-----------------------------	---------------------------

Серьёзные кровотечения TIMI, не связанные с АКШ

Тест Каплан-Майера 2 года	0,6%	1,8% ОР 3,46	2,4% ОР 4,47
		$p < 0,001$	$p < 0,001$

Нарушение функции печени

АЛТ >3× верхней границы нормы (ВГН)	1,6%	1,3%	1,4%
		$p = \text{н.з.}$	$p = \text{н.з.}$

В группах ривароксабана не было ни одного случая повышения АЛТ >3× ВГН и общего билирубина >2× ВГН, а также серьёзных нежелательных явлений

Сердечно-сосудистая смерть / ИМ / инсульт

1-10 дни после приема последней дозы	1,8%	1,4%	2,2%
		$p = \text{н.з.}$	$p = \text{н.з.}$

ATLAS ACS 2 – TIMI 51:

Выводы

- ❑ Ривароксабан удовлетворяет основной конечной точке оценки эффективности и существенно снижает совокупный показатель кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда и инсульта.
- ❑ Ривароксабан в дозировке 2,5 мг два раза в сутки существенно снижает как показатель кардиоваскулярной смерти, так и частоту смерти от всех причин более чем на 30%.
- ❑ Не смотря на то, что показатель серьезного кровотечения у пациентов, получавших ривароксабан, был выше, чем у пациентов на стандартной терапии, повышения риска фатального кровотечения не наблюдалось

ATLAS ACS 2 – TIMI 51:

Выводы

- ◆ По сравнению с плацебо, ривароксабан (2,5 мг или 5 мг два раза в сутки) в комбинации с Аспирином или Аспирином и тиенопиридином:
 - ◆ Значительно снижает совокупный показатель кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда и инсульта
 - ◆ Эффективен при всех формах ОКС (ИМ с или без элевации ST, нестабильная стенокардия)
 - ◆ В дозировке 2,5 мг два раза в сутки существенно снижает как показатель кардиоваскулярной смерти, так и частоту смерти от всех причин более чем на 30%
 - ◆ Не повышает частоту фатальных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний
 - ◆ Имеет сходный с плацебо профиль безопасности (при оценке не относящихся к кровотечениям показателей)

NEJM провозглашает новую эру во вторичной профилактике ОКС

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

EDITORIAL



A New Era in Secondary Prevention after Acute Coronary Syndrome

Matthew T. Roe, M.D., and E. Magnus Ohman, M.B., F.R.C.P.I.

During the past two decades, the use of antiplatelet therapies has been the focus of new studies of secondary prevention after acute coronary syndromes, with more than 75% of patients in contemporary practice treated with dual antiplatelet therapy (aspirin plus a thienopyridine) on hospital discharge.¹ Despite increases in the use of antiplatelet therapies and the development of more potent antiplatelet therapies (prasugrel and ticagrelor), the residual risk of death, myocardial infarction, or stroke up to 1 year after acute coronary syndromes remains high^{2,3} (Table 1). This represents a therapeutic challenge, since the balance between risk (major bleeding) and benefit (reduction in ischemic events) becomes more delicate with time as the ischemic risk tends to diminish.⁴

The use of an anticoagulant, in addition to antiplatelet therapy, for secondary prevention has been explored in the past two decades with limited success. The first trials explored the use of warfarin with aspirin but did not show superiority, probably because of the challenges of maintaining a safe and adequate level of anticoagulation with warfarin. Subsequently, a low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus placebo plus aspirin was tested in 1506 patients after hospitalization for an acute coronary syndrome.⁵ During the 6-week treatment phase, there was a significant reduction in the rate of a composite of death or myocardial infarction ($P=0.04$), and major bleeding events were rare. However, the treatment effect disappeared with longer-term follow-up, and subcutaneous administration limited the duration of treatment that could be tested.

Later, an oral direct thrombin inhibitor (xime-

lagatran) was developed, and results were reported from a dose-ranging trial of four doses of ximelagatran versus placebo, starting within 14 days after an acute coronary syndrome.⁶ In the combined-dose group, there was a significant reduction in the rate of a composite of death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke at 6 months in the ximelagatran group as compared with the placebo group (7% vs. 11%; odds ratio, 0.66; 95% confidence interval, 0.48 to 0.90), with a small but increased rate of bleeding (2% vs. 1%). However, because liver toxicity occurred, the development of ximelagatran ceased. Thus, these early trials documented that combining antiplatelet and anticoagulant therapies could potentially offer long-term benefit, if the right therapeutic profile could be developed for the outpatient setting, such as good oral bioavailability, reliable anticoagulant effect, and an acceptable safety profile.

A new oral direct thrombin inhibitor (dabigatran) and oral factor Xa inhibitors (apixaban and rivaroxaban) appear to fit these criteria, with good bioavailability and reliable anticoagulant effects shown for the prevention of deep venous thrombosis and thromboembolism.⁹ However, recently published data have indicated that these agents, when tested in patients after an acute coronary syndrome, have raised safety concerns. Increasing doses of dabigatran were tested in a randomized trial involving 1861 patients enrolled within 7 days after an acute coronary syndrome, and bleeding events were more common with higher doses, whereas rates of ischemic events were similar in all dose groups.¹⁰ Conversely, a single dose of apixaban was tested in a trial involving

a history of cerebrovascular disease.

Thus, a new era of secondary prevention after an acute coronary syndrome has begun and will be characterized by the need to balance ischemic versus bleeding risks when selecting the type, number, and duration of antithrombotic therapies for individual patients. Although further studies are needed to delineate the time dependency of risks during long-term treatment and how prediction of these risks will inform treatment selection, the results of this study indicate that rivaroxaban will play an important role in the future of optimized secondary prevention.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

Roe and Ohman, *NEJM*,
2011;10.1056/NEJM 1112770

Mega JL et al. *N Engl J Med* 2011.
DOI: 10.1056/NEJMoa1112277

10.1056/NEJM1112770 NEJM.org

1

The New England Journal of Medicine

Downloaded from nejm.org on November 13, 2011. For personal use only. No other uses without permission.
From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.