

Rivaroxaban и акутен коронарен синдром(АКС)

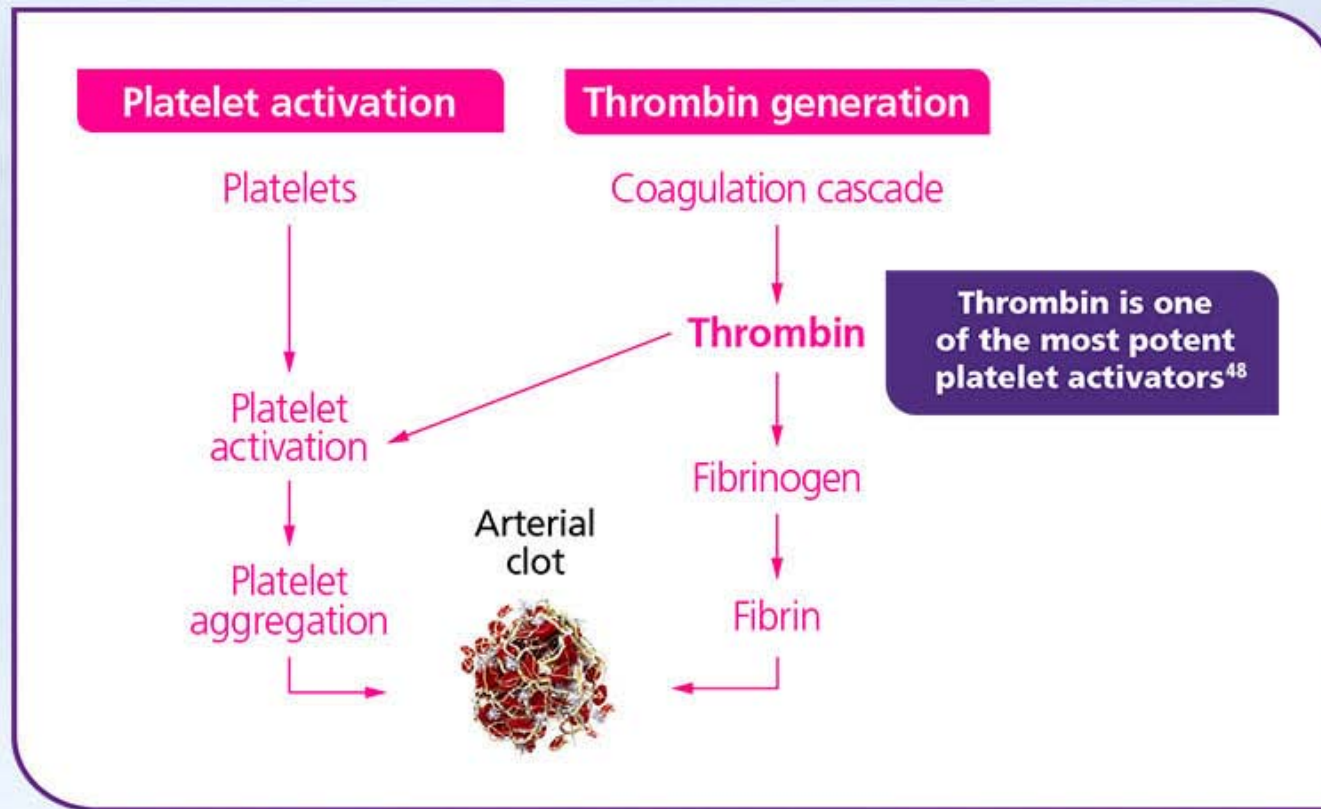
Д-р.Зоран Донеvски

специјалист-интернист

ЈЗУ Завод за превенција, лекување и рехабилитација на КВЗ
заболувања –Охрид

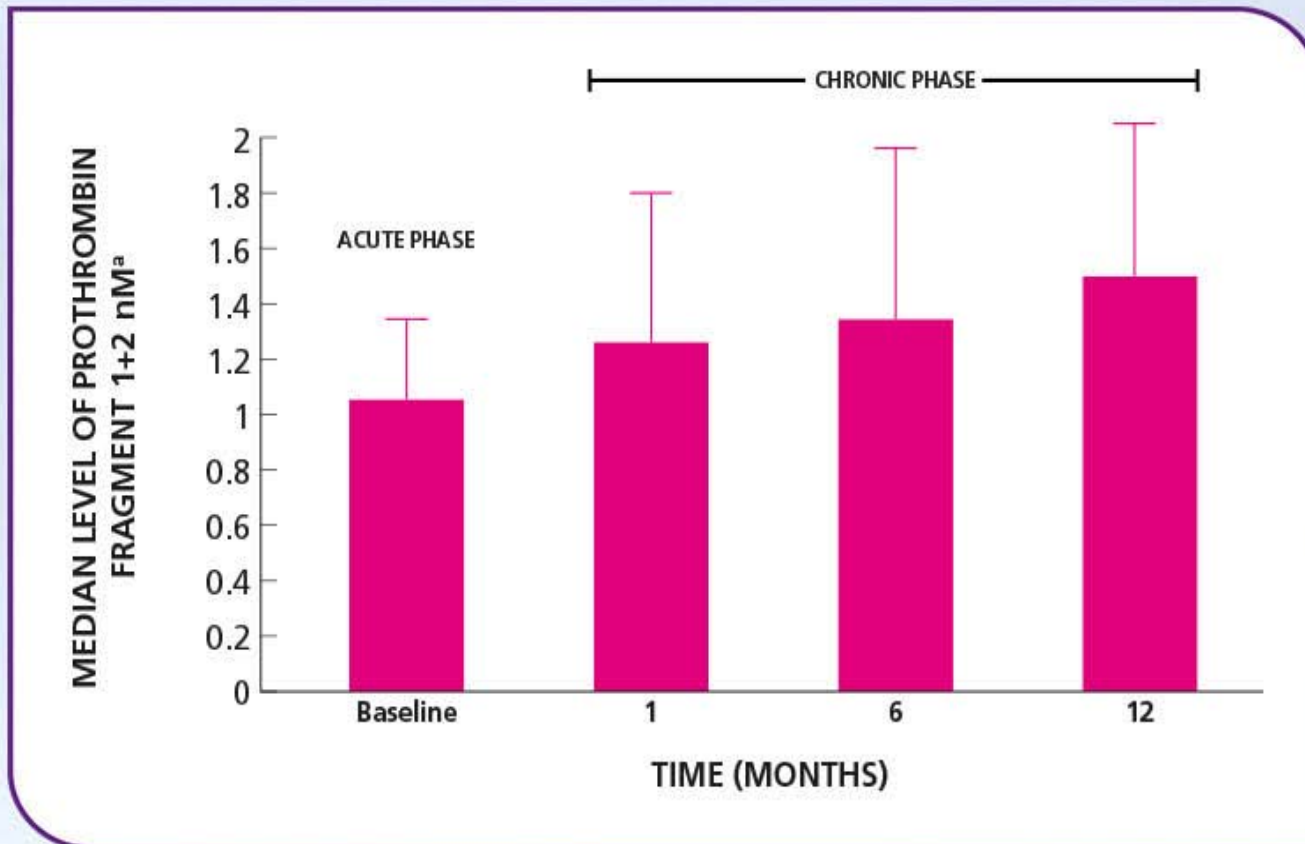
- **Акутниот коронарен синдром(АКС)** е асоциран со сигнификантен морбидитет и морталитет (Jneid et al. 2012 ;O’Gara et al 2013).
- Формирањето на артериски тромби се одвива преку двојна патека: тромбоцитната активација и генерирање на тромбин, кој е еден од најпознатите потентни активатори на тромбоцитите .Токму поради тоа двете патеки се во центарот на фокусот во терапијата при акутната фаза на хоспитализација на АКС преку двојна антиромбоцитна и антикоагулантна терапија како хепарин .

Arterial Clots are Formed Through Dual Pathways²



- И покрај третманот ,ризикот од рекурентни кардиоваскуларни настани и понатаму постои . Овој ризик најверојатно се должи во делот на генерирање на тромбинот ,неговата улога во формирањето на фибрин и тромбоцитната агрегација како и фактот дека пациентите со АКС покажуваат зголемени нивоа на тромбин долго по акутниот настан(Merlini et al.1994).
- Студиите покажуваат дека warfarin даван кај пациенти после АКС редуцира рекурентни миокардијални инфаркти ,кога INR се одржува во терапевски рамки но по цена од зголемување на ризикот од крварења(Rothberg et al. 2005 ;Andreotti et al. 2006) .Секако тука треба да се споменат и неколку ограничувања во употребата на варфаринот , како што се интеракции со одредени лекови,храна ,генетски варијабилности во метаболизмот и потребата од често мониторирање на дозата.
- Поради тоа употребата на новите орални антикоагуланси (OACs) кои директно го инхибираат фактор Ха и IIa и ги немаат многу од претходните ограничувања на варфаринот се цел на студии кои ја имаат во центарот на внимание нивната употреба кај АКС .Најголемите студии ги тестираат Rivaroxaban и Apixaban .

Thrombin Level Remains Elevated Long After the Acute Event³

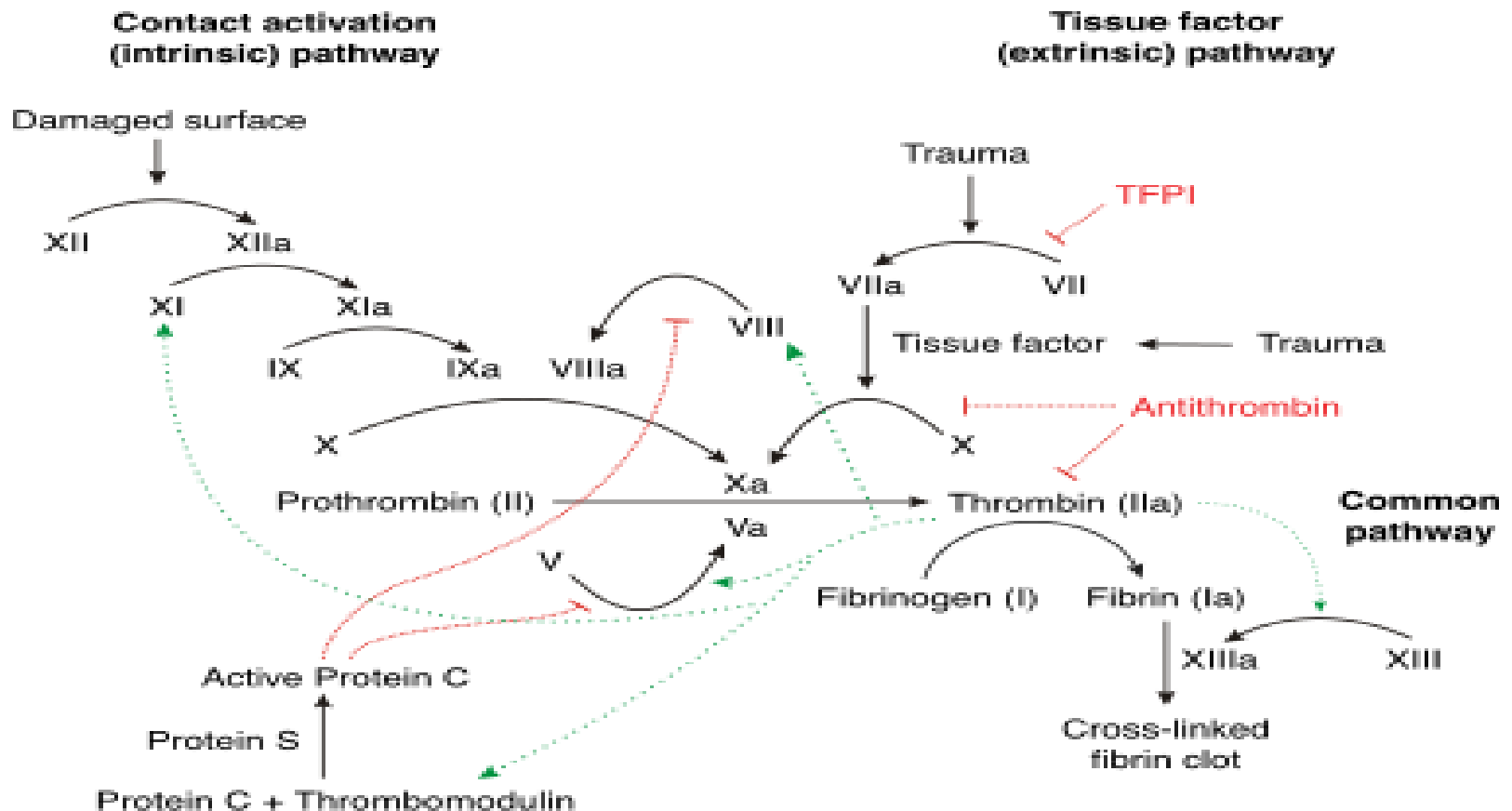


nM, nanomolar.

³Prothrombin fragment 1+2 is a surrogate marker of Factor Xa-mediated prothrombin activation. Error bars show the upper interquartile range.

- **Rivaroxaban**

- Rivaroxaban е високо селективен директен инхибитор на фактор Ха што резултира со прекин на внатрешната и надворешната патека од коагулационата каскада , спречувајќи да се формира тромбин и развој на тромби. Rivaroxaban не го инхибира тромбин (активиран фактор II) и нема ефекти на тромбоцитите .



- **European Medicines Agency (EMA)** го одобри Rivaroxaban во доза од 2,5 mg два пати на ден , ко-администриран со Aspirin или со Aspirin плус Clopidogrel или Ticlopidine во превенција на атеротромботични настани кај постари пациенти после АКС со зголемени кардијални биомаркери при што се намалува: кардиоваскуларната смртност, рекурентен миокарден инфаркт или мозочен удар за 20% ,што значи дека додавајќи Rivaroxaban 2,5 mg два пати на ден би можело да се превенира смрт и кардиоваскуларни настани кај повеќе пациенти отколку со стандардната антитромбоцитна терапија .

- **ATLAS (Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with/without thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome)** е студиска програма со повеќе од 19000 пациенти . Врз основа на резултатите од студијата на ATLAS ACS TIMI 46, рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана мултицентрична, дозно зависна студија, Rivaroxaban дози од 2,5 mg и 5 mg два пати на ден беа избрани за понатамошна евалуација во фаза III ATLAS ACS 2 TIMI 51 студија врз основа на нивните поволни бенефит - ризик профили.

- **Главни цели на ATLAS ACS 2 TIMI 51 студијата:**
- -Да се евалуира улогата на Rivaroxaban во намалување на инциденцата на смрт, миокарден инфаркт (МИ) или мозочен удар кај пациенти со неодамнешен АКС третирани само со аспирин или аспирин плус thienopyridine
- -Да се процени безбедноста на Rivaroxaban кај пациенти со неодамнешен АКС кои се третираат со стандардна антиромбоцитна терапија (аспирин или аспирин плус thienopyridine)
- Rivaroxaban бил оценуван во поглед на безбедност и толеранција врз основа на негативни настани, клинички лабораториски тестови , електрокардиограм, мерење на виталните знаци и појава на крварења .

- **Дизајн на студијата**

- Студијата е рандомизирана , плацебо-контролирани и двојно слепа, со вкупно 15.526 пациенти со неодамнешен ACS настан. Сите пациенти примиле стандардна антитромбоцитна терапија со ниски дози на аспирин со или без thienopyridine, како што е клопидогрел. Покрај тоа, пациентите биле рандомизирани да примаат еден од следниве режими за најмалку 6 месеци:
 - -Rivaroxaban 2,5 mg таблета, два пати на ден
 - -Rivaroxaban 5 mg таблета, два пати на ден
 - -Плацебо една таблета, два пати на ден

ATLAS ACS 2 TIMI 51

Included patients with ACS (STEMI, NSTEMI, or UA). Patients <55 years of age had either diabetes mellitus or a previous MI in addition to the index event^a

Day 1

Randomisation

R

N=15,526

Xarelto 2.5 mg twice daily + standard antiplatelet therapy (n=5,174)
Xarelto 5 mg twice daily + standard antiplatelet therapy (n=5,176)

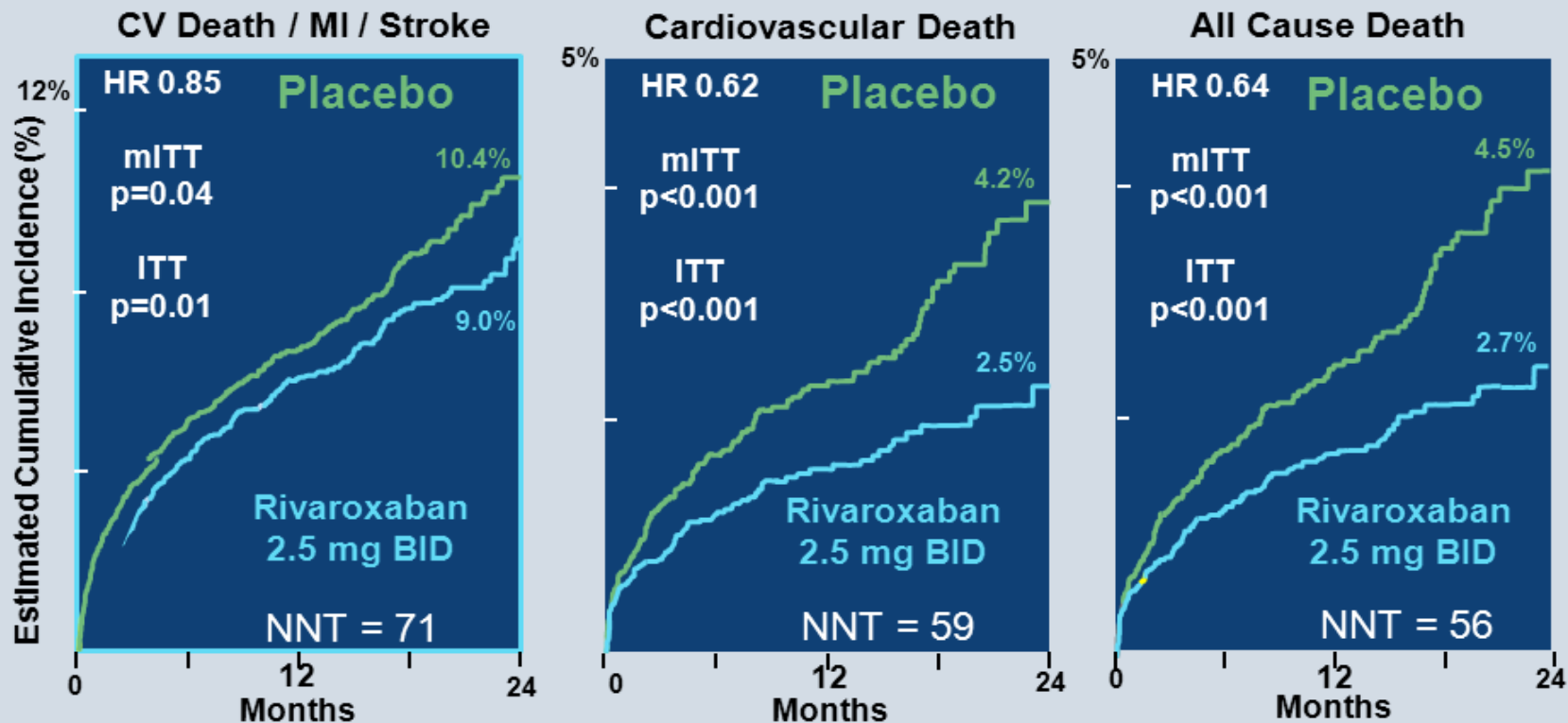
maximum follow-up of 31 months

placebo + standard antiplatelet therapy (n=5,176)

End of study

- Анализа на фаза III ATLAS ACS-2 TIMI 51 студијата покажа дека најголем бенефит –ризик профил е кај пациенти со покачени срцеви биомаркери и без претходна историја на мозочен удар или ТИА во последните 12 месеци . Балансирање помеѓу зголемен исхемичен ризик и намален ризик за крварење е од суштинско значење во изборот пациентите .Овој селективен пристап кон селекција на пациентите е одобрен од страна на ЕСС 2012 STEMI guidelines.
- Одлуката да се третираат со Rivaroxaban 2,5 mg два пати на ден повеќе од 12 месеци треба да се направи на индивидуална основа на пациентите, при што употребата е лимитирана на 24месеци.

ATLAS ACS 2-TIMI 51: Efficacy Endpoints: Very Low-Dose 2.5 mg BID in Patients Treated with ASA + Thienopyridine



Mega J, et al. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.^[9]

ATLAS ACS 2-TIMI 51