



## Горячие сессии Европейского конгресса кардиологов (Париж, Франция, 2011): завершенные исследования по сердечно-сосудистой фармакотерапии

**ARISTOTLE: Эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином в профилактике инсульта и системных эмболий у 18 202 пациентов с фибрилляцией предсердий (предварительные результаты исследования ARISTOTLE)**

**Обоснование.** Антагонисты витамина К высокоэффективны в профилактике инсультов у больных с фибрилляцией предсердий, однако их применение имеет ряд ограничений. Апиксабан является новым пероральным прямым ингибитором Ха фактора, показавшим способность снижать риск инсульта по сравнению с аспирином в аналогичной популяции пациентов.

**Методы.** В представленном рандомизированном двойном слепом исследовании у 18 202 пациентов с фибрилляцией предсердий, имевших хотя бы один дополнительный фактор риска инсульта, проводилось сравнение апиксабана (в дозе 5 мг дважды в сутки) с варфарином (целевое международное нормализованное отношение [МНО] 2,0–3,0). В качестве первичного исхода рассматривался ишемический или геморрагический инсульт либо развитие системной тромбоэмболии. Дизайн исследования предусматривал тестирование изучаемого препарата на способность не уступать препарату сравнения, дополнительной задачей при этом выступала проверка его способности превосходить препарат сравнения по влиянию на первичный исход, частоту развития крупных кровотечений и смертей от любых причин.

**Результаты.** Период наблюдения длился в среднем 1,8 года. Частота развития первичных исходов составила 1,27% в год в группе апиксабана и 1,6% в год в группе варфарина. Крупные кровотечения в группе апиксабана наблюдались с частотой 2,13%, в то время как в группе варфарина – 3,09% в год, частота смертей от любых причин составила в группах 3,52% и 3,94% соответственно. Частота геморрагических инсультов в группе апиксабана колебалась в пределах 0,24%, тогда как в группе варфарина она составила 0,47%. Инсульты ишемического или неустановленного типа в группе апиксабана развивались в 0,97% случаев в год, в группе варфарина – в 1,05% случаев.

**Выводы.** У пациентов с фибрилляцией предсердий апиксабан превосходит по эффективности варфарин в профилактике инсультов и системных тромбоэмболий, реже вызывает кровотечения, что приводит к снижению смертности.

**ROCKET AF: Профилактика инсультов и системных эмболий с помощью перорального прямого ингибитора Ха фактора ривароксабана в сравнении с варфарином у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и умеренно выраженным поражением почек**

**Цели.** Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и почечной недостаточностью относятся к группе повышенного риска развития ишемического инсульта и кровотечений при лечении антикоагулянтами. Пероральный прямой ингибитор Ха фактора ривароксабан метаболизируется преимущественно в печени, обладает подобной варфарину эффективностью в профилактике инсульта, однако реже вызывает внутричерепные и фатальные кровотечения.

**Методы и результаты.** Было проведено двойное слепое исследование, в котором сравнивались ривароксабан в дозе 20 мг в сутки (15 мг в сутки при клиренсе креатинина [КлКр] 30–49 мл/мин) и варфарин (подбор дозы по целевому МНО 2,0–3,0). В исследовании было рандомизировано 14 264 пациента с ФП. Среди больных с КлКр 30–49 мл/мин (2950 человек, 20,7%) преобладали лица более старшего возраста (79 лет против 73 лет в группе с КлКр >50 мл/мин); у них, независимо от проводимого лечения, чаще возникали осложнения. У этой категории пациентов первичная конечная точка в виде инсульта и системной тромбоэмболии развивалась с частотой 2,32 на 100 пациенто-лет при лечении ривароксабаном и 2,77 на 100 пациенто-лет при лечении варфарином. Частота развития основных событий, по которым оценивалась безопасность, в группах ривароксабана и варфарина достоверно не отличалась и составляла для крупных и клинически значимых некрупных кровотечений 17,82 и 18,28 на 100 пациенто-лет соответственно ( $p=0,76$ ), различий в количестве внутричерепных кровотечений также не наблюдалось. Фатальные кровотечения реже развивались при лечении ривароксабаном: 0,28% против 0,74% на 100 пациенто-лет ( $p=0,047$ ).

**Выводы.** У больных с ФП и умеренно выраженной почечной недостаточностью чаще развиваются инсульты и кровотечения, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При этом эффект лечения характеризуется однородностью в группах, получавших разные дозы препаратов.

**RE-LY: Сопутствующее применение антитромбоцитарной терапии на фоне длительного антикоагулянтного лечения дабигатраном или варфарином в рандомизированном исследовании RE-LY**

**Обоснование и цели.** В исследовании RE-LY у 18 113 пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) проводилось сравнение двух разных доз дабигатрана этексилата (ДЭ) с варфарином. Результаты показали, что доза ДЭ 150 мг дважды в сутки (ДЭ 150) превосходит по эффективности, а доза 110 мг дважды в сутки (ДЭ 110) – не уступает варфарину в профилактике инсультов и системных тромбоэмболий (СТЭ). У многих пациентов с ФП развиваются

состояния, требующие сопутствующего назначения антитромбоцитарных препаратов, которые могут взаимодействовать с ДЭ. Следовательно, важным с практической точки зрения представляется изучение сравнительной эффективности и безопасности дабигатрана и варфарина у больных, получавших и не получавших сопутствующую антитромбоцитарную терапию.

**Методы.** При анализе результатов сравнивалась эффективность и безопасность ДЭ 110 и ДЭ 150 с варфарином в подгруппах пациентов, которым в ходе исследования дополнительно назначались и не назначались антитромбоцитарные средства. Основным исходом, по которому оценивалась эффективность, выступали инсульт и СТЭ; основным исходом безопасности служили крупные кровотечения. Авторы также сравнивали частоту развития крупных кровотечений у больных, получавших и не получавших сопутствующие антитромбоцитарные препараты, учитывая при анализе известные факторы риска кровотечений.

**Результаты.** В ходе исследования сопутствующее лечение ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелем получали в общей сложности 6952 (38,4%) пациента. Другие антитромбоцитарные средства назначались редко. Как и по результатам исследования в целом, доза ДЭ 110 не уступала варфарину в способности предотвращать развитие первичной конечной точки в виде инсульта и СТЭ. Причем эта способность сохранялась независимо от сопутствующего назначения антитромбоцитарных средств. По влиянию на основной показатель безопасности (частоту крупных кровотечений) доза ДЭ 110 даже превосходила варфарин. Этот эффект также не изменялся при сопутствующем приеме антитромбоцитарных препаратов (0,67–1,00 для больных, получавших антитромбоцитарные средства; 0,64–0,96 для больных, не получавших препараты этой группы,  $p$  для взаимодействия = 0,7945).

Применение более высокой дозы дабигатрана (ДЭ 150) превосходило варфарин по эффективности воздействия на частоту инсультов и СТЭ, однако только среди больных, которые не принимали антитромбоцитарные препараты. Сопутствующее применение антитромбоцитарных средств снижало этот эффект, однако разница не достигала статистической значимости ( $p$  для взаимодействия = 0,0578), особенно после коррекции значений при проведении многофакторного анализа. По воздействию на крупные кровотечения ДЭ 150 не отличался от варфарина, независимо от сопутствующего антитромбоцитарного лечения.

В целом следует отметить, что назначение антитромбоцитарных средств совместно с антикоагулянтами повышало частоту крупных кровотечений, что было выявлено в результате анализа с поправкой на возраст, пол, значения систолического артериального давления (АД), наличие ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарного диабета, перенесенной транзиторной ишемической атаки (ТИА), клиренс креатинина и применение статинов. Относительное повышение частоты сохранялось при приеме как ДЭ 110, так и ДЭ 150 и варфарина, однако абсолютный риск был наименьшим при назначении ДЭ 110. На эти результаты не оказывала влияния длительность применения антитромбоцитарных средств (<50% или >50% от общей продолжительности исследования) и их количество (только аспирин, только клопидогрель или их комбинация).

**Выводы.** Сопутствующее применение аспирина и клопидогреля повышало относительный риск кровотечений во всех подгруппах исследования RELY. Тем не менее, наименьший абсолютный риск кровотечений был отмечен в группе ДЭ 110. Относительные преимущества ДЭ 110 и ДЭ 150 перед варфарином, следующие

из общих результатов исследования, сохранялись, независимо от сопутствующего приема антитромбоцитарных препаратов.

### **Исследование RUBY-1: Безопасность, переносимость и эффективность перорального ингибитора Ха фактора YM150 во вторичной профилактике ишемических сосудистых осложнений у пациентов, перенесших острый коронарный синдром**

С первых часов острого коронарного синдрома (ОКС) и в течение ближайших нескольких дней рекомендуется парентеральное введение антикоагулянтов, таких как нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс или бивалирудин. В эру, предшествовавшую широкому применению чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), успешным у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) считалось длительное применение пероральных антикоагулянтов – антагонистов витамина К (aBK). Однако введение в практику раннего ЧКВ со стентированием и результаты исследования CURE способствовали расширению применения при ОКС двойной антитромбоцитарной терапии. Тройная терапия, включавшая аспирин, клопидогрель и aBK, ассоциировалась с повышением риска кровотечений, при этом применение aBK никогда не считалось традиционным лечением после перенесенного ОКС.

Новые пероральные антикоагулянты (прямые ингибиторы тромбина и ингибиторы Ха фактора) обладают рядом преимуществ перед aBK. Применение aBK осложняется узким терапевтическим окном, медленным началом и окончанием действия и наличием ряда взаимодействий с другими препаратами и продуктами питания. Кроме того, оно требует тщательного контроля, который не является обязательным при назначении новых пероральных антикоагулянтов, воздействующих на тромбин и Ха фактор. Эти препараты были изучены для профилактики и лечения венозных тромбозов, а также у больных с фибрилляцией предсердий. Результаты оказались весьма обнадеживающими. В настоящее время исследуется их эффективность в лечении ОКС.

Исследование RUBY-1 было представлено P.G. Steg и коллегами как тщательно проведенное двойное слепое рандомизированное испытание, в котором оценивались безопасность, переносимость и эффективность нового перорального ингибитора Ха фактора дарексабана после перенесенного ОКС. Тестировались шесть различных режимов дозирования дарексабана, которые сравнивались с плацебо в течение 26 недель после ОКС. Первичной конечной точкой было развитие крупного кровотечения, однако изучались и другие показатели безопасности, в частности – токсическое воздействие на печень. В качестве вторичной конечной точки выступали ишемические события.

Рандомизация 1279 пациентов с ОКС проводилась как можно раньше после отмены парентеральной антитромботической терапии (в среднем пациенты рандомизировались на 4-й день). Более чем у 70% из них был ИМ с элевацией сегмента ST, около 75% всех больных перед включением в исследование перенесли ЧКВ. Средний возраст участников составил 56 лет, лишь 20% из них были женщины. Более 96% пациентов получали двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и клопидогрелем. В исследовании не включались больные с активными кровотечениями в течение первых дней, а также лица с недавно перенесенным инсультом/ТИА (менее 12 месяцев назад) и почечным клиренсом креатинина <60 мл/мин. Крупные и некрупные клинически значимые кровотечения фиксировались и оценивались независимым комитетом в течение всех 26 недель участия в исследовании.

В группе плацебо частота кровотечений составила 3,1%, большинство из них развивалось в течение первых 90 дней. Во всех группах дарексабана частота кровотечений была выше, при этом прослеживалась четкая дозозависимая закономерность (6,2%, 6,5% и 9,3% для доз 10, 30 и 60 мг в сутки соответственно). В группах дарексабана кровотечения возникали в более поздние сроки, основная масса их наблюдалась после 90-го дня. Не было отмечено достоверных различий в частоте кровотечений у больных, получавших дарексабан один либо два раза в сутки. Ни в одной из групп не было зафиксировано случаев фатальных и внутрисердечных кровоизлияний. Побочные эффекты, приводившие к отмене изучаемого препарата, чаще наблюдались в группах больных, получавших высокие дозы дарексабана.

Лечение дарексабаном не приводило к снижению частоты ишемических событий в сравнении с плацебо, однако исследование не обладало достаточной статистической силой для оценки эффективности препарата. Дарексабан показал хорошую переносимость, его применение не сопровождалось развитием выраженных побочных эффектов и признаков гепатотоксичности.

Как и в предшествующих исследованиях II фазы, полученные результаты подтвердили, что пероральные ингибиторы Ха фактора могут вызывать увеличение количества кровотечений при применении на фоне аспирина или его сочетания с клопидогрелем. В исследовании II фазы APPRAISE применение аписабана сопровождалось избыточной частотой кровотечений, особенно у больных, получавших двойную антитромбоцитарную терапию. Недавно закончилось крупное исследование III фазы APPRAISE-2, которое было завершено досрочно после набора 7392 пациентов в связи со значительным повышением количества крупных кровотечений в группе аписабана при отсутствии ожидаемого снижения повторных ишемических событий.

В исследовании II фазы ATLAS, в котором изучалось дополнительное назначение ингибитора Ха фактора ривароксабана в сравнении с плацебо, частота кровотечений оказалась критической. Среди больных с ОКС, получавших монотерапию аспирином или двойную антитромбоцитарную терапию, наблюдалось дозозависимое повышение частоты геморрагических осложнений. Однако ривароксабан в сравнении с плацебо приводил к достоверному снижению частоты развития вторичной конечной точки, состоявшей из комбинации смерти, инфаркта миокарда или инсульта.

У пациентов с ОКС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, тщательный подбор дозы ингибиторов Ха фактора является ключевым с точки зрения поддержания необходимого баланса между тромбозом и кровотечением. Этой проблеме будет уделяться пристальное внимание в ближайшие годы, когда в активном применении появятся более мощные ингибиторы тромбоцитарных рецепторов P2Y<sub>12</sub> прасугрел и тикагрелор. Эти препараты эффективнее клопидогреля, но и более склонны вызывать кровотечения.

Исследователи RUBY-1 разумно подошли к решению этой проблемы, изучив несколько режимов дозирования дарексабана. Результаты подтвердили, что в дальнейших исследованиях больных с ОКС следует применять наименьшую дозу препарата. Как известно, основное количество ишемических событий регистрируется в первые недели и месяцы после перенесенного ОКС, а частота кровотечений при лечении дарексабаном в RUBY-1 была менее выражена как раз в первые 3 месяца лечения, что

можно использовать в дальнейших исследованиях дарексабана при ОКС, сократив длительность лечения препаратом.

В настоящее время проводится крупное исследование III фазы ATLAS-ACS 2 TIMI 51, в котором применяются две наименьшие из изучавшихся в ATLAS дозы ривароксабана. Предварительные результаты свидетельствуют о наличии тенденции к улучшению эффективности такого лечения. В исследование планируется включить более 15 тысяч пациентов для изучения безопасности применения блокады Ха фактора на фоне моно- или двойной антитромбоцитарной терапии и оценки ее способности улучшать контроль ишемических событий. Особый интерес представляет решение вопроса о том, сможет ли эффект от снижения частоты ишемических событий при сочетанном назначении перорального ингибитора Ха фактора на фоне двойной антитромбоцитарной терапии перевесить увеличение частоты кровотечений. Надеемся, что в будущих исследованиях удастся выявить наиболее оптимальную комбинацию препаратов, способных улучшить клинические исходы при ОКС.

#### **Исследование dal-VESSEL: Эффективность и безопасность дальцетрапиба у больных с ишемической болезнью сердца или высоким риском ее развития**

dal-VESSEL является многоцентровым исследованием II фазы, в котором изучалась возможность поток-индуцированной дилатации сосудов и оценивались маркеры риска. Исследователи применяли новое соединение (дальцетрапиб), обладающее способностью снижать уровень белка, транспортирующего эфиры холестерина (БТЭХ), на 49% и повышать уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 31%.

Используя соответствующие технологии, изучалась поток-индуцированная дилатация плечевой артерии и влияние дальцетрапиба на NO-зависимую эндотелиальную функцию, артериальное давление и содержание маркеров воспаления и оксидативного стресса.

Была выявлена тенденция к менее выраженной поток-индуцированной дилатации сосуда при лечении дальцетрапибом по сравнению с плацебо, однако эта разница не достигала статистической значимости. Не было обнаружено достоверных различий между группами и в уровнях артериального давления на 4-й, 12-й и 36-й неделе наблюдения. Прослеживалась лишь незначительная тенденция к увеличению давления на 1 мм рт.ст. под действием дальцетрапиба. Вопрос о показателях артериального давления при лечении ингибиторами БТЭХ является важным для изучения, поскольку другой представитель этой группы препаратов торцетрапиб показал повышение давления в ходе лечения на 5 мм рт.ст. (Barter et al. // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 2109–220).

И хотя авторы пришли к выводу об отсутствии ухудшения эндотелиальной функции и повышения артериального давления под влиянием дальцетрапиба (что было характерным для других ингибиторов переноса эфиров холестерина), соответствующую осторожность при его назначении все же необходимо соблюдать, учитывая ограниченные размеры выборки исследования II фазы. Относительно применявшейся в исследовании оценки дилатации сосудов следует отметить, что статины вызывают дозозависимое снижение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышают поток-индуцированную дилатацию на 40–60%.

Влияние дальцетрапиба на клинические исходы изучается в настоящее время в крупном исследовании III фазы.