

# Результаты клинических исследований и новости формулярной системы

**Опубликованы первые результаты исследования AVRO** (A Phase III Superiority Study of Vernakalant vs Amiodarone in Subjects With Recent Onset Atrial Fibrillation) – вернакалант против амиодарона в борьбе за восстановление ритма при пароксизмальной ФП.

В январском выпуске *Journal of the American College of Cardiology* впервые опубликованы результаты исследования AVRO, которые ранее были представлены в ходе Научной сессии Общества сердечного ритма (Heart Rhythm Society – HRS) 2010 ведущим исследователем А.С. Камм (St. George's University, London, UK). Полученные в ходе исследования данные позволили авторам утверждать, что препарат вернакалант более эффективен, чем амиодарон, для быстрого восстановления синусового ритма у больных с фибрилляцией предсердий (ФП).

Вернакалант – это новый препарат для внутривенного введения, который является блокатором ранней активации  $K^+$ -каналов и частотно-зависимых  $Na^+$ -каналов. Данный препарат разрешен к использованию в Европейском союзе, Исландии и Норвегии для устранения пароксизмов ФП (продолжительностью 7 сут и менее) у нехирургических пациентов и больных с пароксизмом ФП (продолжительностью 3 сут и менее) после кардиохирургического вмешательства. В США препарат пока не был одобрен FDA из-за неясности вопроса по поводу случаев гипотонии и возможности его использования у пациентов с сердечной недостаточностью и острым коронарным синдромом.

В исследование AVRO было включено 254 пациента (взрослых) с пароксизмом ФП продолжительностью от 3 до 48 ч, без противопоказаний к проведению кардиоверсии. Пациенты были рандомизированы в 2 группы. Первым вернакалант вводился внутривенно в течение 10 мин в дозе 3 мг/кг, а при необходимости после 15-минутного наблюдения дополнительно в дозе 2 мг/кг в течение 15 мин. Во второй группе пациенты внутривенно получали амиодарон в дозе 5 мг/кг в течение 60 мин, а при необходимости дополнительно 50 мг в течение последующих 60 мин.

Первичной конечной точкой было восстановление синусового ритма после введения указанных доз препаратов. Этого удалось добиться у 51,7% пациентов, получивших вернакалант, и лишь у 5,2% в группе амиодарона ( $p < 0,0001$ ). Преимущество вернакаланта было очевид-

ным и через 90 мин после окончания инфузии (53 против 33%,  $p = 0,0012$ ).

Серьезные нежелательные эффекты наблюдались у 2% пациентов, однако важно, что на фоне введения вернакаланта не было отмечено повышения риска тяжелых аритмий. Предполагается, что в мае 2011 г. будут опубликованы более подробные данные, полученные в ходе исследования AVRO, в отношении безопасности применения этого препарата.

*O'Riordan M. // <http://www.theheart.org>*

**Пероральный ингибитор тромбина дабигатран включен в Американское руководство по фибрилляции предсердий.** 16 февраля 2011 г. пероральный антикоагулянт дабигатран (Pradaxa, Boehringer Ingelheim), всего несколько месяцев назад одобренный FDA, вошел в Американское руководство по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий как альтернатива варфарину для профилактики инсульта и тромбоза эмболии.

Препарат получил высший I класс рекомендаций. Основанием для этого послужили прежде всего результаты крупного исследования RE-LY. В ходе исследования, протокол которого был направлен на изучение “непревосходства” варфарина, было включено 18 113 пациентов с мерцательной аритмией и риском инсульта. Им в случайном порядке вслепую назначали дабигатран в двух фиксированных дозах (110 или 150 мг/сут) или открыто подбирали дозу варфарина. Медиана длительности наблюдения составила 2 года. Первичными конечными точками были инсульт и системная эмболия. Результаты исследования были доложены в 2009 г. Частота первичной конечной точки в течение года составила 1,69% в группе варфарина и 1,53% в группе дабигатрана 110 мг (относительный риск (ОР) 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,74–1,11;  $p < 0,001$ ). Наименьшим (1,11% за год) количество событий было в группе пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,82;  $p < 0,001$ ).

Частота больших кровотечений за год составила 3,36% в группе варфарина, 2,71% при приеме 110 мг дабигатрана ( $p = 0,003$ ) и 3,11% при приеме 150 мг дабигатрана ( $p = 0,31$ ). Частота геморрагических инсультов составила 0,38; 0,12 ( $p < 0,001$ ) и 0,10% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Достоверных различий в показателях смертности в исследуемых группах выявлено не было. Таким образом, число инсультов и системных эмболий при приеме дабигатрана в дозе 110 мг/сут у пациентов с мерцательной аритмией было аналогичным таковому при приеме варфарина при

Материалы подготовлены к.м.н. О.А. Трониной (ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова).

меньшем количестве больших кровотечений. Применение дабигатрана в дозе 150 мг в сравнении с варфарином ассоциировалось с более низкой частотой инсультов или системных эмболий при аналогичной частоте больших кровотечений.

Обновленная редакция рекомендаций опубликована в Journal of the American College of Cardiology.

Напомним, что в нашей стране пероральные ингибиторы тромбина пока не зарегистрированы для лечения пациентов с мерцательной аритмией и могут в настоящее время применяться только для лечения тромбоэмболических состояний.

*ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) 2011 Writing Group Members; 2006 Writing Committee Members; ACCF/AHA Task Force Members // J. Am. Coll. Cardiol. 2011.*

*V. 57. № 11. P. 1330.*

*[http://www.medscape.com/viewarticle/737527\\_2011](http://www.medscape.com/viewarticle/737527_2011)*

В свою очередь, 18 марта 2011 г. в **европейский формуляр был включен новый ингибитор Ха-фактора аписабан**. В настоящее время данный препарат одобрен Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use) для профилактики тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, подвергающихся протезированию тазобедренного или коленного сустава. В основу данного решения легли результаты исследования ADVANCE, в котором он превзошел эноксапарин в отношении способности предупреждать развитие венозных тромбоемболий.

Хотя новые пероральные антикоагулянты демонстрируют высокую эффективность, широкое внедрение их в клиническую практику и расширение показаний к применению требуют более пристального изучения их безопасности. В частности, известно, что исследование APPRAISE-2, в котором изучалось применение аписабана у больных с острым коронарным синдромом, было приостановлено досрочно в связи с высоким риском кровотечений на фоне приема препарата.

В 2011 г. ожидается **представление результатов исследований CHEST-1** (исследование стимулятора расщепимой гуанилатциклазы (рГЦ) при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии) и **PATENT-1** (исследование стимулятора рГЦ при легочной артериальной гипертензии).

В ходе данных протоколов изучается эффективность и безопасность препарата риоцигуат, который является первым представителем принципиально нового класса терапевтических средств, стимулирующих фермент рГЦ. Риоцигуат действует через тот же сигнальный путь, что и собственный оксид азота (NO), являющийся важнейшим вазодилататором. В основе действия риоцигуата лежат два механизма – во-первых, он делает рГЦ более чувствительной к эндогенному NO, вызывая мощный синергетический эффект, во-вторых, данный препарат способен непосред-

ственно стимулировать рГЦ независимо от NO. Предполагается, что последний путь может позволить обойти ограничения других терапевтических средств, нацеленных на сигнальный путь NO, таких как ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа.

Риоцигуат продемонстрировал многообещающие результаты в исследованиях II фазы, значимо улучшив способность к физическим нагрузкам и гемодинамические параметры, такие как сопротивление легочных сосудов, минутный объем сердца и артериальное давление в легких, по сравнению с исходными значениями у пациентов с хронической легочной гипертензией. В рамках исследований III фазы изучается применение риоцигуата как у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, так и у больных легочной артериальной гипертензией.

CHEST-1 – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы. В исследование будет включено 270 пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, которых рандомизируют для получения риоцигуата либо плацебо в течение 16 нед. Эффективность будет оцениваться как изменение толерантности пациента к физической нагрузке по сравнению с исходным показателем по данным теста с 6-минутной ходьбой. После 16-недельного периода лечения у всех пациентов будет возможность принять участие в открытом долгосрочном исследовании CHEST-2, в течение которого будут оцениваться аспекты безопасности и эффективности при более длительном применении.

PATENT-1 – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы. В исследование будет включено 460 пациентов с легочной артериальной гипертензией, которые ранее либо не получали лечения, либо получали антагонист рецепторов эндотелина или простаглицлиновый аналог. Пациентов рандомизируют для получения либо риоцигуата, либо плацебо. Первичным критерием оценки будет считаться изменение результата теста с 6-минутной ходьбой от исходного уровня через 12 нед. После этого у всех пациентов будет возможность принять участие в открытом долгосрочном исследовании PATENT-2, в котором будут оцениваться аспекты безопасности и эффективности препарата при более длительном применении. Окончательные результаты CHEST-1 и PATENT-1 в настоящее время ожидаются к 2011 г.

**По данным популяционного исследования**, включившего более 2 млн. женщин в Дании, предполагается, что прием дигоксина увеличивает риск развития рака молочных желез у женщин. Около 100 000 женщин в данном наблюдении получали дигоксин (по любой причине). Продолжительность наблюдения составила 12 лет.

Химическая структура дигоксина напоминает таковую эстрогена, и ранее было известно, что он может обладать эффектами, сходными с таковыми у эстрогена. Это побу-

дило ученых искать ответ на вопрос, способен ли дигоксин увеличивать риск развития рака груди у пожилых женщин, как это делает эстроген.

Результаты исследования были опубликованы 21 марта 2011 г. на сайте Journal of Clinical Oncology.

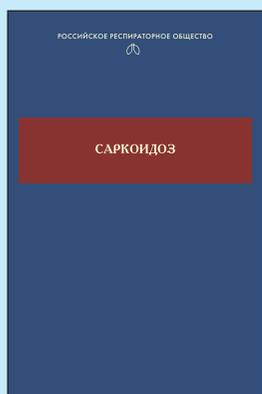
Рак молочной железы развился примерно у 2% женщин, принимавших дигоксин (по любой причине). Интересно, что в группе пациенток, которые ранее принимали препарат и прекратили прием, риск не отличался от такового в общей популяции, тогда как у пациенток, продолжавших прием, вероятность развития рака груди была на

40% выше, чем в популяции. Максимальный риск был отмечен в первый год приема препарата, далее он снижался и неожиданно возрастал вновь через  $\geq 3$  года приема дигоксина.

Однако эксперты отмечают, что полученные данные не означают, что следует избегать назначения дигоксина по показаниям, так как при правильном применении кардиологические преимущества превосходят риск развития онкологического заболевания молочных желез.

By Genevra Pittman // J. Clin. Oncol. 2011.  
<http://bit.ly/flJdxz>

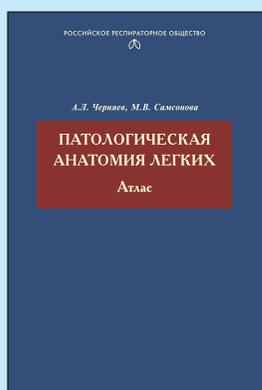
## Книги Издательского холдинга "АТМОСФЕРА"



### **Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)**

Третья монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с саркоидозом. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания. Впервые болезнь рассматривается не как легочное заболевание, а как полиорганный гранулематоз, требующий мультидисциплинарного подхода. Клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика представлены по органам и системам. Вопросы лечения ограничены проверенными алгоритмами, рекомендованными медицинскими обществами. В монографии обсуждаются вопросы качества жизни, прогноза, правовые аспекты. 416 с., ил.

*Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, фтизиатров, патофизиологов, патологов, рентгенологов.*



### **Патологическая анатомия легких: Атлас. Авторы Черняев А.Л., Самсонова М.В. 2-е изд., испр. и доп. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)**

В фундаментальной серии Российского респираторного общества выпущен отечественный атлас по цитологии и патологической анатомии основных заболеваний легких. В нем проиллюстрированы основные морфологические изменения при разных видах патологии органов дыхания человека, приведены данные о патогенезе этих болезней, клинико-морфологические классификации отдельных групп заболеваний, критерии дифференциальной диагностики. Основу атласа составляет материал, собранный авторами в течение нескольких лет работы в ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России.

*Для патологоанатомов, цитологов, терапевтов, пульмонологов, торакальных хирургов, фтизиатров, студентов медицинских вузов.*

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)