

Результаты некоторых исследований, представленных на Конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC, Париж, 27–31 августа 2011 г.)

С 27 по 31 августа 2011 г. в Париже прошел очередной ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), в ходе которого были представлены результаты ряда исследований. Как и следовало ожидать, довольно большое количество работ было посвящено изучению препаратов, относящихся к группам антикоагулянтов и антиагрегантов.

В исследовании **ARISTOTLE** (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation) изучалась эффективность и безопасность препарата апиксабан в сравнении с варфарином в профилактике инсульта и системных эмболий у больных с мерцательной аритмией. Это очередное исследование в направлении оптимизации антикоагулянтной терапии. Апиксабан – новый пероральный прямой ингибитор фактора Ха. Ранее были продемонстрированы его преимущества в сравнении с аспирином в профилактике инсульта и системных эмболий у больных с мерцательной аритмией (исследование **AVERROES**). В двойном слепом рандомизированном исследовании **ARISTOTLE** сравнивали эффективность и безопасность лечения апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки и стандартной терапии варфарином (под контролем международного нормализованного отношения с целевыми значениями 2,0–3,0) у больных с мерцательной аритмией при наличии как минимум еще одного фактора риска инсульта. В исследование было включено 18 202 пациента из 1034 центров, расположенных в 39 странах. Первичная конечная точка была комбинированной – ишемический или геморрагический инсульт либо эпизод системной эмболии. Дизайн исследования был направлен на то, чтобы сравнить эффективность апиксабана и варфарина в предотвращении первичных исходов. В качестве основных показателей безопасности были выбраны смерть от любых причин и количество больших кровотечений.

Медиана наблюдения составила 1,8 года; частота развития первичных конечных точек – 1,27% в год в группе апиксабана и 1,60% в группе варфарина ($p < 0,001$ с точки зрения “не хуже” и $p = 0,01$ с точки зрения “лучше”). В группе апиксабана количество больших кровотечений было до-

стоверно меньшим, чем в группе варфарина (2,13 против 3,09% в год, $p < 0,001$), как и показатели смертности от любых причин (3,52 и 3,94% соответственно, $p = 0,047$). Частота развития геморрагического инсульта составила 0,24% в год у пациентов, получавших апиксабан, и 0,47% в группе варфарина ($p < 0,001$), а частота ишемического или неуточненного инсульта – 0,97 и 1,05% в год соответственно ($p = 0,42$).

Таким образом, по результатам данного исследования, апиксабан по всем ключевым показателям превосшел варфарин как в отношении антитромботической эффективности, так и с точки зрения безопасности.

В многоцентровом исследовании **PRODIGY** (Prolonging dual antiplatelet treatment after grading stent-induced intimal hyperplasia study) изучалась обоснованность длительной антиагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий. В настоящее время согласно рекомендациям пациенты после установки стентов с лекарственным покрытием должны получать двойную антиагрегантную терапию (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) по крайней мере в течение 12 мес. Однако увеличение количества антиагрегантных препаратов влечет за собой повышение риска кровотечений. В связи с этим вопрос о том, повлияет ли укорочение срока приема двух антиагрегантов на исходы, представляется весьма актуальным. В исследование **PRODIGY** было включено 2000 пациентов, перенесших коронарную ангиопластику, в том числе в экстренном порядке. Они были рандомизированы в четыре группы в зависимости от типа использованного стента (покрытые эверолимусом, или паклитакселом, или зотаролимусом и непокрытые металлические стенты). Через 30 дней после стентирования пациенты в каждой группе были повторно рандомизированы на 2 когорты – 6 или 24 мес приема двойной антиагрегантной терапии (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота). Вопреки ожиданиям исследователей, лучшие исходы были зарегистрированы в группе пациентов, принимавших клопидогрел в течение более короткого срока – 6 мес, а не стандартные 24 мес. Через 2 года наблюдения кумулятивный риск смерти, инфаркта миокарда и инсульта составил 10,1% в группе 24-месячного лечения и 10,0% в группе пациентов, получавших терапию в течение всего 6 мес ($p = 0,91$). При этом в группе длительной терапии риск кровотечения был выше (доверительный интервал 1,02–3,13; $p = 0,037$). Авторы отмечают, что сходные

Материал подготовлен на основе данных, представленных на сайте Европейского общества кардиологов (<http://www.escardio.org/congresses/esc-2011/Pages/welcome.aspx>).

данные были в этом году получены еще в трех исследованиях, и указывают на необходимость обсуждения изменений существующих рекомендаций по ведению пациентов после стентирования коронарных артерий.

В двойном слепом рандомизированном исследовании **RUBY-1** изучалась эффективность и безопасность применения нового перорального антикоагулянта (ингибитора фактора Ха) дарексабана у больных с острым коронарным синдромом.

Пациенты, недавно перенесшие острый коронарный синдром с подъемом или без подъема сегмента ST ($n = 1279$), были рандомизированы в 6 групп различных режимов дозирования дарексабана (5 мг 2 раза в сутки, 10 мг 1 раз в сутки, 15 мг 2 раза в сутки, 30 мг 1 раз в сутки, 30 мг 2 раза в сутки, 60 мг 1 раз в сутки) и группу плацебо. Дарексабан назначался дополнительно к двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел). Продолжительность наблюдения составила 26 нед. Первичная конечная точка безопасности была комбинированной – большое или клинически значимое малое кровотечение. Первичная конечная точка эффективности также была комбинированной и включала в себя смерть по любым причинам, инсульт, инфаркт миокарда, системную тромбоэмболию или рецидив тяжелой ишемии.

По результатам исследования, применение изучаемого препарата не оказывало значимого влияния на исходы. Кроме того, авторы указывают на достоверно большую частоту кровотечений на фоне приема дарексабана по сравнению с плацебо ($p = 0,022$). При этом имелась прямая зависимость частоты кровотечений от дозы дарексабана, что позволило авторам сделать вывод о нерациональности применения больших доз препарата. Других значимых побочных эффектов дарексабана, в том числе признаков гепатотоксичности, выявлено не было.

Таким образом, у пациентов после острого коронарного синдрома добавление к стандартной двойной антиагрегантной терапии дарексабана не способствует значимому улучшению прогноза и приводит к ожидаемому увеличению риска кровотечения. Предполагается, что применение

больших доз препарата у данной категории больных нерационально, а использование малых доз может быть достаточно безопасным, однако для доказательства необходимости его назначения требуется проведение отдельного исследования III фазы.

Новые данные получены в ходе анализа результатов исследования **SHIFT** (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine). Предполагается, что применение ивабрадина может способствовать обратному развитию ремоделирования левого желудочка у пациентов с систолической сердечной недостаточностью. В настоящее время ремоделирование левого желудочка рассматривается в качестве центрального звена патофизиологии хронической сердечной недостаточности и важного прогностического фактора.

Первые результаты данного исследования были представлены на конгрессе ESC в 2010 г. Тогда авторам удалось продемонстрировать, что добавление ивабрадина к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности при тахикардии приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых смертей и госпитализаций на 18% ($p < 0,0001$), кроме того, препарат достоверно снижал риск повторных госпитализаций. В исследование SHIFT было включено 6500 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (от умеренной до тяжелой) и документированной систолической дисфункцией (фракция выброса $< 35\%$), получавших базовую терапию, включая β -блокаторы. Больные были рандомизированы в группы ивабрадина (5 мг 2 раза в сутки) и плацебо.

В этом году представлены результаты субисследования, в которое вошло 611 пациентов (304 получали ивабрадин и 307 – плацебо), которым через 8 мес терапии была повторно проведена эхокардиография. Оказалось, что индексированный конечный диастолический объем левого желудочка достоверно снизился в группе ивабрадина и не изменился в группе плацебо. Таким образом, включение ивабрадина в схему терапии пациентов с систолической дисфункцией может уменьшить темпы ремоделирования левого желудочка и улучшить прогноз таких больных.