

M. Patel, R. Becker, K. Mahaffey, R. Califf, Duke Clinical Research Institute, USA; G. Breithardt, Hospital of the University of Munster, Germany; W. Hacke, University of Heidelberg, Germany; J. Halperin, Mount Sinai School of Medicine, USA; G. Hankey, Royal Perth Hospital, Australia; D. Singer, Massachusetts General Hospital, USA; K. Fox, University of Edinburgh, UK

# Задачи и дизайн исследования ROCKET AF: сравнение ривароксабана и варфарина в профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий

**Риск развития мозгового инсульта значительно повышен у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), особенно в пожилом возрасте. ФП является самым распространенным нарушением сердечного ритма и имеет большое клиническое значение [1], поскольку предрасполагает к тромбообразованию и повышает риск сосудистых мозговых катастроф: около 15% всех инсультов и 36% инсультов у лиц старше 80 лет обусловлены ФП [2].**

В настоящее время антагонист витамина К варфарин считается антикоагулянтным препаратом выбора для данной категории пациентов, поскольку показано, что на фоне его приема риск развития инсульта достоверно снижается [1]. Однако широкое применение этого антикоагулянта ограничено рядом условий. Особенно затруднительно в рутинной клинической практике у пациентов, принимающих варфарин, осуществлять постоянный мониторинг свертывания крови для поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0.

Ривароксабан является первым пероральным прямым ингибитором фактора свертывания Ха. На основании результатов масштабной исследовательской программы III фазы RECORD препарат одобрен для профилактики венозной тромбоэмболии у взрослых пациентов, после обширных ортопедических операций на нижних конечностях. В настоящее время продолжаются исследования ривароксабана в профилактике и лечении других тромбоэмболических состояний.

Цель данной публикации — представить задачи и дизайн крупного международного исследования III фазы, в котором ривароксабан сравнивается с варфарином в профилактике тромбоэмболических событий у пациентов с ФП неклапанного генеза.

## Методы

ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily, oral, direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) — многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование, проводимое с целью оценки эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с варфарином в предупреждении инсульта и артериальной эмболии у больных с неклапанной ФП и наличием двух и более факторов риска инсульта.

Критерии включения в исследование: наличие у пациента персистирующей или пароксизмальной формы ФП с минимум двумя задокументированными эпизодами, а также наличие в анамнезе инсульта, транзиторной ишемической атаки или артериальной эмболии либо как минимум двух факторов риска из следующих:

- возраст больного  $\geq 75$  лет;
- артериальная гипертензия;
- клинический диагноз сердечной недостаточности с фракцией выброса левого желудочка  $\leq 35\%$ ;
- сахарный диабет.

Критерии исключения: ФП, обусловленная поражением клапанов сердца (такие пациенты ранее не включались в плацебо контролируемые исследования варфарина); транзиторная ФП, вызванная преходящими расстройствами; повышенный риск геморрагических осложнений и планируемая кардиоверсия.

Дизайн исследования представлен на рисунке. Исследование спланировано с периодами скрининга, двойного слепого лечения и наблюдения. По завершении двойного слепого периода пациенты будут переведены на открытый прием соответствующих препаратов.

Повторные визиты пациентов к врачам планируются на 1, 2-й и 4-й неделях после рандомизации, а затем каждый месяц.

## Лечение

Пациентов рандомизировали для получения одного из режимов лечения:

- ривароксабан перорально в дозе 20 мг 1 р/сут (15 мг 1 р/сут у пациентов с клиренсом креатинина

30-49 мл/мин) + пероральное плацебо варфарина 1 р/сут с симуляцией титрации до достижения целевого МНО 2,5 (2,0-3,0);

- варфарин перорально 1 р/сут с титрацией до достижения целевого МНО 2,5 (2,0-3,0) + пероральное плацебо ривароксабана 1 р/сут.

Значения МНО будут определяться в центрах, в которых проводится наблюдение за пациентом, а затем предоставляться исследователям для устранения субъективного фактора. Дозы варфарина и соответствующего плацебо будут корректироваться в соответствии с истинными или ложными значениями МНО.

Исследователям из разных центров рекомендуется вести пациентов, получающих описанные схемы антикоагулянтной терапии в рамках данного исследования, в соответствии с локальными протоколами, поэтому результаты исследования будут отражать возможности реальной клинической практики.

## Оценка эффективности

Первичная цель исследования — продемонстрировать, что ривароксабан обеспечивает не меньшую эффективность в профилактике тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной ФП, чем варфарин в подобранной дозе для сохранения МНО в пределах 2,0-3,0.

Комбинированная первичная конечная точка эффективности включает инсульт и системную эмболию. Она будет анализироваться у всех рандомизированных пациентов, кроме тех, у которых до наступления событий первичной конечной точки будут отмечены существенные нарушения протокола исследования.

Вторичные конечные точки эффективности включают инсульт, системную эмболию, смерть от любых причин, смерть от сосудистых причин и инфаркт миокарда.

## Оценка безопасности

Основная цель — доказать, что ривароксабан безопаснее варфарина в подобранной дозе, путем анализа частоты больших или клинически значимых малых кровотечений (первичная комбинированная точка безопасности).

Большим считается кровотечение, соответствующее одному из следующих критериев:

- вызвавшее летальный исход;
- возникшее в жизненно важных органах и тканях (внутричерепное, спинномозговое, внутриглазное, перикардальное, внутрисуставное, внутримышечное с синдромом межфасциального пространства или ретроперитонеальное кровотечение);
- вызвавшее снижение содержания гемоглобина на  $\geq 2$  г/л или потребность в переливании двух и более порций эритроцитарной массы или цельной крови.

Клинически значимым считается кровотечение, которое не соответствует перечисленным выше критериям большого кровотечения, но требует оказания медицинской помощи, незапланированного визита к врачу, временной отмены исследуемых препаратов или вызывает дискомфорт у пациента.

Анализ безопасности будет выполнен по данным всех рандомизированных пациентов, которые получили, по крайней мере, одну дозу исследуемых препаратов.

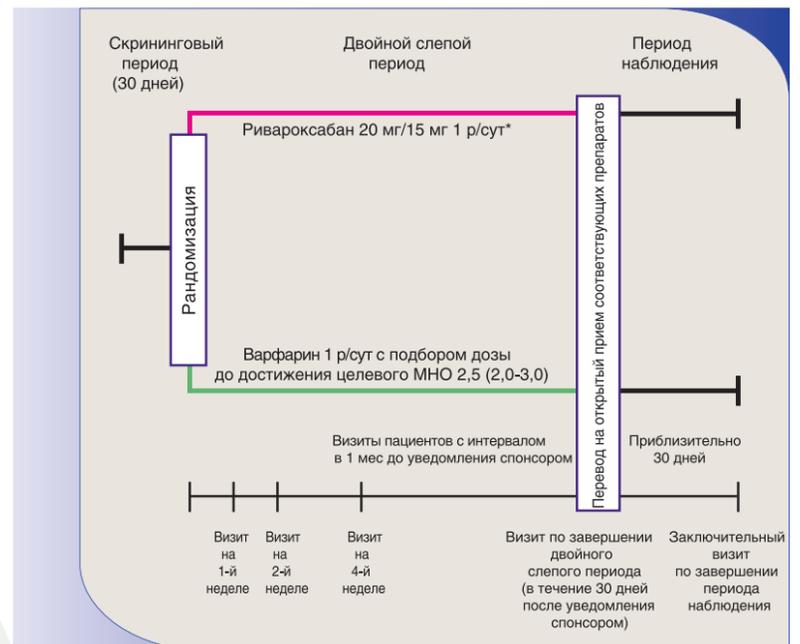


Рис. Дизайн исследования ROCKET AF  
\*пациенты с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин получают ривароксабан в дозе 15 мг 1 р/сут

## Статистический анализ

Исследование спланировано с целью подтвердить, что ривароксабан не уступает варфарину в эффективности предотвращения событий первичной конечной точки (non-inferiority анализ). Тест на выявление преимуществ ривароксабана перед варфарином будет выполнен только в случае положительного результата анализа non-inferiority.

## Предварительные характеристики пациентов

Включение больных в исследование к настоящему времени завершено. Всего рандомизировано 14 269 пациентов из более чем 1000 клинических центров 45 стран. Средний возраст участников — 73 года, около 40% — женщины.

Приблизительно 35% пациентов до включения в исследование не получали лечения антагонистами витамина К. Более 90% больных страдают артериальной гипертензией, 40% — сахарным диабетом, у 63% диагностирована сердечная недостаточность. Большинство пациентов имеют в анамнезе инсульт, транзиторную ишемическую атаку или системную эмболию. 20% больных получают сопутствующую терапию ацетилсалициловой кислотой.

## Заключение

Исследование III фазы ROCKET AF позволит оценить эффективность и безопасность ривароксабана — перорального прямого ингибитора фактора свертывания крови Ха — как перспективной альтернативы варфарину в профилактике инсульта и системной эмболии у больных с ФП.

Первый пациент был включен в исследование в декабре 2006 г., а в настоящее время включение больных завершено. Длительность исследования составит около 40 мес.

## Литература

1. Finisterer J., Stollberger C. Neth J Med 2008; 66: 327-333.
2. Wolf P.A. et al. Arch Intern Med 1987; 147: 1561-1564.
3. Eriksson B.I. et al. N Engl J Med. 2008; 358: 2765-2775.
4. Kakkar A.K. et al. Lancet 2008; 372: 31-39.
5. Lassen M.R. et al. N Engl J Med. 2008; 358: 2776-2786.
6. Turpie A.G.G. et al. Lancet 2009; 373: 1673-1680.

Перевел с англ. Дмитрий Молчанов