

УДК 616.728.2–089.28:616.151.5:615.015

Сравнительная оценка эффективности ривароксабана и эноксапарина в профилактике тромбообразования после эндопротезирования тазобедренного сустава. Результаты исследований RECORD1

О.Е. Вырва

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И.Ситенко АМНУ», Харьков

Ключевые слова: тазобедренный сустав, эндопротезирование, ривароксабан, эноксапарин

Одним из важнейших событий в области медицины является выход в свет нового препарата, который будет обладать большей терапевтической эффективностью и лучшим профилем безопасности по сравнению с существующими аналогами. Именно таким препаратом обещает стать ривароксабан (Ксарелто®) — первый таблетированный прямой ингибитор Ха-фактора свертывания крови производства компании «Байер». К достоинствам ривароксабана следует отнести используемый режим терапии — одна таблетка 10 мг один раз в сутки, высокую терапевтическую эффективность и благоприятный профиль безопасности (последний был подтвержден консультативной комиссией FDA (Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США).

В Украине препарат «Ксарелто®» уже доступен.

В настоящее время наиболее хорошо изучено применение ривароксабана для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у пациентов, перенесших операцию по поводу замены тазобедренного или коленного сустава. Соответствующие данные получены в рамках международной программы клинических исследований RECORD (REgulation of Coagulation in ORthopaedic surgery to prevent Deep-vein thrombosis and pulmonary embolism — регуляция коагуляции при проведении ортопедических операций с целью предотвращения тромбоза глубоких вен и легочной эмболии), в которой приняли участие более 12 500 больных.

Мы начинаем серию публикаций, призванных подробнее познакомить читателя с результатами, полученными при изучении препарата «Кса-

релто®» (ривароксабан) в ходе исследований RECORD.

Назначение длительной, в течение пяти недель, терапии антикоагулянтами пациентам после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС) более эффективно снижает риск развития симптоматической и асимптомной венозной тромбоэмболии по сравнению с короткими курсами профилактического лечения [1]. При этом вероятность развития массивных кровотечений не увеличивается [2–4].

В настоящее время арсенал врача для проведения долгосрочной профилактики тромбообразования не так уж велик. Низкомолекулярные гепарины уменьшают вероятность тромбоэмболии, но должны вводиться подкожно, а это возможно лишь в том случае, если пациент или тот, кто ухаживает за ним, обучены выполнению инъекций [5, 6]. Антагонисты витамина К, такие как варфарин, обладают непредсказуемыми фармакологическими эффектами, нередко взаимодействуют с компонентами пищи и другими лекарственными препаратами, применение варфарина требует частого мониторинга показателей крови, что, следовательно, вносит определенные трудности в назначение препаратов данной группы [7]. Кроме того, есть основание полагать, что частота массивных кровотечений после ТЭТС выше при использовании антагонистов витамина К, чем при введении низкомолекулярных гепаринов [8].

Ривароксабан является пероральным прямым ингибитором Ха-фактора свертывания крови. При приеме внутрь биодоступность ривароксабана составляет приблизительно 80%, максимальная концентрация в плазме крови наблюдается спустя

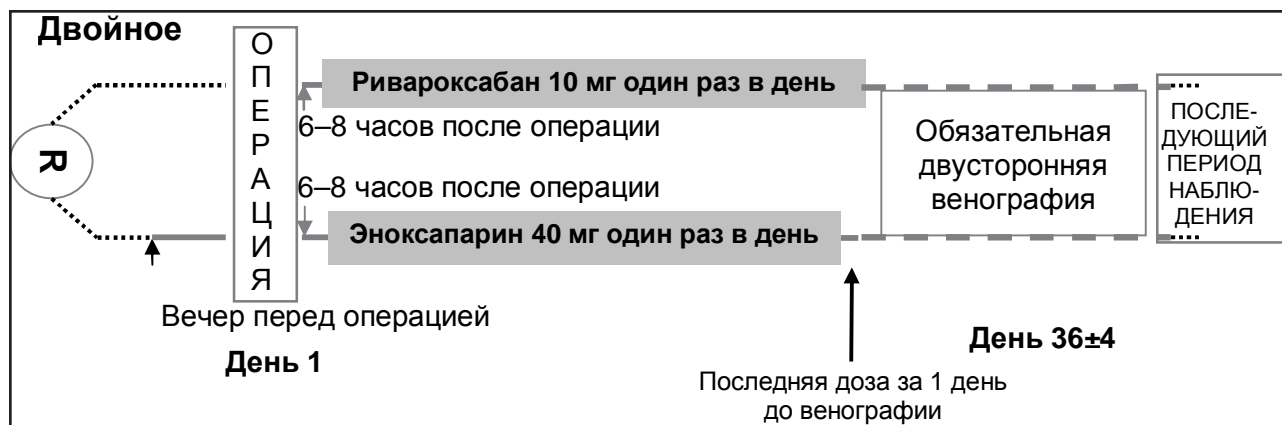


Рис. 1. Дизайн исследования

2,5–4 ч [9, 10]. На основании ранее полученных результатов, для клинических исследований фазы 3 была выбрана доза ривароксабана 10 мг один раз в день [11–15].

Цель данного рандомизированного многонационального двойного слепого исследования RECORD1 сводилась к сравнительной оценке эффективности и безопасности ривароксабана (перорально 10 мг один раз в день) и эноксапарина (п/к 40 мг один раз в день).

В исследование включили 4541 пациента в возрасте не менее 18 лет, которым должны были выполнить ТЭТС. В послеоперационном периоде больные получали препараты один раз в день в среднем в течение 35 дней (диапазон значений: 31–39 дней). На следующий день после последнего приема препаратов больным выполняли двустороннюю венографию (рис. 1).

Первичная конечная точка исследования, отражающая эффективность проводимой терапии, включала тромбоз глубоких вен (ТГВ), нелетальную ТЭЛА, массивные кровотечения и смерть от любой причины. Вторичной конечной точкой исследования, отражающей эффективность проводимой терапии, служила тяжелая венозная тромбоэмболия (ВТЭ) (сюда включали проксимальный ТГВ, нелетальную ТЭЛА и общую смертность). Среди других конечных точек были частота ТГВ (как проксимального, так и дистального), частота симптоматической венозной тромбоэмболии во время лечения и по окончании лечения, смерть после окончания лечения.

Первичная конечная точка исследования, отражающая безопасность проводимой терапии, включала серьезные кровотечения — к ним относили фатальное кровотечение, кровотечение критической локализации (ретроперитонеальное, интракраниальное, интраокулярное, интраспинальное), кровотечение, требующее выполнения

повторной операции, видимое кровотечение, развивающееся за пределами операционной раны и связанное с падением уровня гемоглобина менее 2 г/дл или требующее переливания 2 или более единиц цельной крови или клеточной массы.

В качестве биохимических показателей изучали содержание печеночных ферментов в плазме крови.

Подходы к статистическому анализу аналогичны тем, которые описаны в примечаниях к табл. 1.

Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что однократный пероральный прием ривароксабана может быть использован для профилактики тромбообразования после ТЭТС. Ривароксабан, по сравнению с эноксапарином, более эффективно предотвращает развитие венозных тромбоэмболий. Так, среди пациентов, принимавших ривароксабан, по сравнению с пациентами, получавшими эноксапарин, абсолютное снижение риска развития обширной ВТЭ (тромбоз глубоких вен, нефатальная легочная эмболия и смерть от любой причины) составило 2,6% (снижение относительного риска — 70%); абсолютное снижение риска тромбоэмболии крупных вен (наиболее важный вторичный исход) составило 1,7% (снижение относительного риска — 88%) (рис. 2).

Более высокая эффективность ривароксабана не сопровождалась увеличением частоты массивных кровотечений или каких-нибудь других кровотечений. В целом, в настоящем исследовании массивные кровотечения встречались реже, чем в ряде других исследований [17–19], что отчасти может быть объяснено различными подходами к трактовке данного понятия. В качестве одного из вторичных исходов, свидетельствующих о небезопасности терапии, были изучены геморрагические осложнения, локализующиеся в области операционной раны (массивная гематома в области

Таблица 1. Частота исходов, свидетельствующих о неэффективности проводимой терапии

Исход	Ривароксабан		Эноксапарин		Абсолютное снижение риска ¹ % (95% ДИ)	р-уровень ²
	кол-во случаев / общее кол-во больных	% (95% ДИ)	кол-во случаев / общее кол-во больных	% (95% ДИ)		
Первичный исход, характеризующий неэффективность терапии ³	18/1595	1,1 (0,7 до 1,8)	58/1558	3,7 (2,8 до 4,8)	-2,6 (-3,7 до -1,5)	<0,001
Тромбоэмболия крупных вен ⁴	4/1686	0,2 (0,1 до 0,6)	33/1678	2,0 (1,4 до 2,8)	-1,7 (-2,5 до -1,0)	<0,001
Смерть во время лечения	4/1595	0,3 (0,1 до 0,6)	4/1558	0,3 (0,1 до 0,7)	0,0 (-0,4 до 0,4)	1,00
Нефатальная легочная эмболия	4/1595	0,3 (0,1 до 0,6)	1/1558	0,1 (<0,1 до 0,4)	0,2 (-0,1 до 0,6)	0,37
Тромбоз глубоких вен	12/1595	0,8 (0,4 до 1,3)	53/1558	3,4 (2,6 до 4,4)	-2,7 (-3,7 до -1,7)	<0,001
Проксимальный	1/1595	0,1 (<0,1 до 0,4)	31/1558	2,0 (1,4 до 2,8)	-1,9 (-2,7 до -1,2)	<0,001
Только дистальный	11/1595	0,7 (0,3 до 1,2)	22/1558	1,4 (0,9 до 2,1)	-0,7 (-1,5 до 0,0)	0,04
Симптоматическая венозная тромбоэмболия ⁵						
Во время лечения	6/2193	0,3 (0,1 до 0,6)	11/2206	0,5 (0,3 до 0,9)	-0,2 (-0,6 до 0,1)	0,22
По окончании лечения	1/2193	<0,1 (<0,1 до 0,3)	4/2206	0,2 (0,1 до 0,5)	-0,1 (-0,4 до 0,1)	0,37
Смерть по окончании лечения	1/1595	0,1 (<0,1 до 0,4)	0/1558	0,0 (0,0 до 0,2)	0,1 (-0,2 до 0,4)	1,00

¹ Абсолютное снижение риска было рассчитано с помощью взвешенного критерия Мантеля-Хензеля для пациентов, получающих ривароксабан, в сравнении с больными, получающими эноксапарин. Для исходов, которые встречались редко (т.е., суммарно менее 10 раз: смерть во время лечения, нефатальная легочная эмболия и симптоматическая венозная тромбоэмболия после окончания лечения), приведены невзвешенное снижение риска и точный доверительный интервал.

² Значения р-уровня были рассчитаны с помощью взвешенного критерия Мантеля-Хензеля. Для исходов, которые встречались редко (т.е., суммарно менее 10 раз: смерть во время лечения, нефатальная легочная эмболия и симптоматическая венозная тромбоэмболия после окончания лечения), значения р-уровня были рассчитаны с помощью точного критерия Фишера.

³ К первичному исходу, характеризующему неэффективность терапии, относили тромбоз глубоких вен, нефатальную легочную эмболию и смерть от любой причины.

⁴ К тромбоэмболии крупных вен относили проксимальный тромбоз глубоких вен, нефатальную легочную эмболию и смерть от тромбоэмболии вен.

⁵ Симптоматическая венозная тромбоэмболия включала любой симптоматический тромбоз глубоких вен (проксимальный или дистальный) и нефатальную или фатальную симптоматическую легочную эмболию у пациентов.

раны, постоперационное кровотечение из места операции). При этом между группами больных, получавших ривароксабан или эноксапарин, достоверных различий получено не было.

В течение пяти недель терапии между обеими клиническими группами не было зафиксировано достоверных различий в частоте повышения печеночных ферментов.

При сборе информации о пациентах в ряде случаев были упущены некоторые данные. Для оценки влияния этого факта на полноту исследования и первичный исход, характеризующий неэффективность терапии, выполнен ряд анализов чувствительности. В результате был подтвержден основной вывод исследования о том, что прием ривароксабана по сравнению с эноксапарином в значительной степени снижал частоту первичного исхода, характеризующего неэффективность терапии.

При включении в статистический анализ не только позитивных результатов венографического исследования, всех зафиксированных симптомов и смертей, но и венограмм без признаков тромбо-

за глубоких вен (даже если они были выполнены вне установленных временных границ) было получено снижение взвешенного абсолютного риска развития первичного исхода, характеризующего неэффективность терапии, на уровне 2,7% (95% доверительный интервал: 1,6–3,8) у пациентов,



Рис. 2. Диаграмма относительного риска развития суммарной ВТЭ

получавших ривароксабан, по сравнению с больными, получавшими эноксапарин.

У ряда больных наблюдавшиеся исходы не могли быть оценены однозначно. Если и этот факт включить в вышеприведенный анализ, то снижение взвешенного абсолютного риска развития первичного исхода, характеризующего неэффективность терапии, составит 3,0% (95% доверительный интервал: 1,8–4,1) в группе больных с ривароксабаном по сравнению с эноксапарином. Результаты исследования свидетельствуют о том, что длительная (пять недель) профилактика тромбобразования у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, с помощью приема ривароксабана в дозе 10 мг один раз в день была более эффективной, чем при приеме эноксапарина в дозе 40 мг один раз в день. Профиль безопасности обоих препаратов был одинаковым.

Литература

1. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement / D. Bergqvist, G. Benoni, O. Bjorgell [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 696–700.
2. Eikelboom J.W. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials / J.W. Eikelboom, D.J. Quinlan, J.D. Douketis // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 9–15.
3. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review / R.D. Hull, G.F. Pineo, P.D. Stein [et al.] // *Ann Intern Med.* — 2001. — Vol. 135. — P. 858–869.
4. Reduction of out-of-hospital symptomatic venous thromboembolism by extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin following elective hip arthroplasty: a systematic review / M. O'Donnell, L.A. Linkins, C. Kearon [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 163. — P. 1362–1366.
5. Davies L.M. Economic evaluation of enoxaparin as postdischarge prophylaxis for deep vein thrombosis (DVT) in elective hip surgery / L.M. Davies, G.A. Richardson, A.T. Cohen // *Value Health.* — 2000. — Vol. 3. — P. 397–406.
6. Dahl O.E. Investment in prolonged thromboprophylaxis with dalteparin improves clinical outcomes after hip replacement / O.E. Dahl, A.M. Pleil // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 1. — P. 896–906.
7. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP. Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / J. Ansell, J. Hirsh, L. Poller [et al.] // *Chest.* — 2004. — Vol. 126. — P. 204–233.
8. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant / C.M. Samama, M. Vray, J. Barru [et al.] // *Arch Intern Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 2191–2196.
9. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor / D. Kubitzka, M. Becka, B. Voith [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* — 2005. — Vol. 78. — P. 412–421.
10. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 — an oral, direct Factor Xa inhibitor — after multiple dosing in healthy male subjects / D. Kubitzka, M. Becka, G. Wensing [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 61. — P. 873–880.
11. Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939) — an oral, direct Factor Xa inhibitor — for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement / B.I. Eriksson, L.C. Borris, O.E. Dahl [et al.] // *Thromb. Res.* — 2007. — Vol. 120. — P. 685–693.
12. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement: a phase II dose-ranging study / A.G. Turpie, W.D. Fisher, K.A. Bauer [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 3. — P. 2479–2486.
13. Oral, direct factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement / B.I. Eriksson, L. Borris, O.E. Dahl [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 4. — P. 121–128.
14. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement / B.I. Eriksson, L.C. Borris, O.E. Dahl [et al.] // *Circulation.* — 2006. — Vol. 114. — P. 2374–2381.
15. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban — an oral, direct Factor Xa inhibitor — in patients undergoing major orthopaedic surgery / W. Mueck, B.I. Eriksson, K.A. Bauer [et al.] // *Clin. Pharmacokinet.* — 2008. — Vol. 47. — P. 203–216.
16. Rivaroxaban versus Enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty / B.I. Eriksson, L.C. Borris, R.J. Friedman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P. 2765–2775.
17. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial / B.I. Eriksson, O.E. Dahl, N. Rosencher [et al.] // *Lancet.* — 2007. — Vol. 370. — P. 949–956.
18. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized doubleblind studies / A.G. Turpie, K.A. Bauer, B.I. Eriksson, M.R. Lassen // *Arch Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 1833–1840.
19. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study / B.I. Eriksson, G. Agnelli, A.T. Cohen [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 1. — P. 2490–2496.