

ТИАРЕКСАБАН — НОВЫЙ РОССИЙСКИЙ АНТИКОАГУЛЯНТ ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА Ха

М. Н. Замятин¹, Н. В. Востокова², Ю. А. Трахтенберг², Н. В. Кривонос², Ю. М. Стойко¹,
В. И. Загреков³, М. В. Белов⁴, И. Ф. Ахтямов⁵, А. А. Сафронов⁶, В. Ю. Мурылев⁷

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации¹, Москва; ООО «ИФАРМА»², Химки; ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации³, Нижний Новгород; ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н. В. Соловьева»⁴, Ярославль; ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации⁵, Казань; ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4»⁶, Оренбург; ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»⁷, Москва; Россия

Профилактика венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) при проведении ортопедических операций является обязательным элементом периоперационного ведения пациентов. Цель исследования: подбор оптимального режима дозирования нового отечественного антикоагулянта Тиарексабана (минимальный риск кровотечений); оценка его эффективности и безопасности в качестве средства профилактики ВТЭО у пациентов, перенесших протезирование коленного сустава, при сравнении со стандартной терапией Эноксапарином. Тиарексабан оказывал предсказуемое по интенсивности и продолжительности дозозависимое действие на систему гемостаза. Тиарексабан в суточной дозе 100 мг безопасен и по своей эффективности достоверно не уступает Эноксапарину — антикоагулянту, признанному в мире в качестве эталонного средства профилактики ВТЭО при протезировании крупных суставов.

Ключевые слова: профилактика тромбозов — ортопедия — протезирование коленного сустава — венозная тромбозная эмболия — геморрагические осложнения — ингибитор фактора Ха — тиарексабан — эноксапарин.

NEW NATIONAL ANTICOAGULANT TIAREXABAN — INHIBITOR OF Xa FACTOR

M. N. Zamyatin¹, N. V. Vostokova², Yu. A. Trakhtenberg², N. V. Krivonos², Yu. M. Stoyko¹,
V. I. Zagrekov³, M. V. Belov⁴, I. F. Akhtyamov⁵, A. A. Safronov⁶, V. Yu. Murylev⁷

National Medical and Surgery Center named after N. I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation¹, Moscow; IPHARMA LLC², Khimki; Volga Federal Medical Research Center, Health Ministry of Russian Federation³, Nizhny Novgorod; Clinical Hospital of Emergency Care named after N.V. Solovyov⁴, Yaroslavl; Kazan State Medical Academy, Health Ministry of Russian Federation⁵, Kazan; City Clinical Hospital № 4⁶, Orenburg; City Clinical Hospital named after S. P. Botkin, Moscow Healthcare Department⁷, Moscow; Russia

Prophylaxis of venous thromboembolic complications (VTEC) during orthopedic surgery is obligatory element of perioperative period. The aim of study was to select the optimal dose regimen for new national anticoagulant Tiarexaban (minimal risk of bleeding), assessment of its effectiveness and safety for prevention of VTEC in patients undergoing knee replacement in comparison with standard Enoxaparin therapy. Tiarexaban is safe at daily dose of 100 mg; its effectiveness is significantly non-inferior to anticoagulant Enoxaparin — worldwide reference standard for VTEC prophylaxis at large joints replacement.

Key words: thromboses prophylaxis — orthopedics — knee replacement — venous thromboembolism — hemorrhagic complications — inhibitor of Xa factor — tiarexaban — enoxaparin.

ВВЕДЕНИЕ

Профилактика тромбозных осложнений у пациентов травматологического и ортопедического

профиля остается актуальной проблемой современного здравоохранения. Результаты множества исследований показали, что при отсутствии эффективной профилактики тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Востокова Наталья Вадимовна — исполнительный директор ООО «ИФАРМА».

Адрес: 141400, Россия, Московская область, Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1.

E-mail: nv@ipharma.ru

Статья поступила 7.07.2015, принята к печати 30.10.2015.

конечностей развивается у 40–60% пациентов с переломом костей таза, бедра или голени и в 40–80% случаях после тотального эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов [1–3]. Распространенность такого тяжелого осложнения как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) составляет по разным данным от 0,7 до 30% при протезировании тазобедренного сустава (0,1–0,4% случаев становятся смертельными) и от 1,8 до 7% — при протезировании коленного сустава (0,2–0,7% случаев со смертельным исходом) [4–8].

Начиная с 60-х годов прошлого века, профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при проведении ортопедических операций является обязательным элементом периоперационного ведения пациентов [9–12]. Для специфической профилактики ВТЭО пациентам, перенесшим эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, назначают антикоагулянты с различным механизмом действия. Благодаря высокой эффективности и относительной безопасности низкомолекулярных гепаринов (НМГ), препараты данной группы, такие как Эноксапарин, наиболее часто применяют в травматологии и ортопедии [13–17]. Основным недостатком НМГ является парентеральный путь введения, что в большинстве случаев требует увеличения продолжительности пребывания пациентов в стационаре.

В последнее время в России, как и во всем мире, появились новые возможности для продленной и эффективной профилактики ВТЭО. По результатам крупномасштабных исследований новые пероральные антикоагулянты — дабигатрана этексилат (ингибитор IIa фактора), ривароксабан и апиксабан (прямые ингибиторы Ха фактора) — показали себя высокоэффективными средствами профилактики ВТЭО в ортопедии [18–20]. Преимуществом новых пероральных ингибиторов факторов свертывания крови является простота приема и отсутствие необходимости лабораторного мониторинга. Не менее важным преимуществом препаратов этих групп является высокая селективность их взаимодействия с факторами свертывающей системы, благодаря чему их эффекты являются более предсказуемыми и безопасными.

Таким образом, внедрение в клиническую практику новых препаратов данной группы представляется одним из перспективных направлений дальнейшего повышения качества профилактики ВТЭО и улучшения результатов лечения ортопедических и травматологических пациентов.

В 2011 году швейцарская фармацевтическая компания Roche передала российскому разработчику ООО «Тиарекс» (дочерняя компания ЦВТ «ХимРар», Химки) эксклюзивные права на исследования, производство и регистрацию инновационного препара-

та группы прямых ингибиторов Ха фактора — Тиарексабана. К тому времени было проведено 2 клинических исследования первой фазы однократного и многократного применения Тиарексабана в дозах от 1 до 480 мг. Препарат отличался хорошей переносимостью, характеризовался относительно коротким периодом полувыведения и практически линейной фармакокинетикой; прием пищи не оказывал значимого эффекта на воздействие препарата. В рамках проведенных исследований было показано, что Тиарексабан увеличивает время свертывания крови, ингибирует образование тромбина соответственно концентрации и не влияет на время кровотечения. В целом, в исследованиях первой фазы Тиарексабан продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность.

В рамках проекта по трансферу разработки лекарственного средства, в РФ было проведено пилотное клиническое исследование Тиарексабана, целью которого стал подбор оптимального режима дозирования препарата (минимальный риск кровотечений), а также оценка его эффективности и безопасности в качестве средства профилактики ВТЭО у пациентов, перенесших протезирование коленного сустава, при сравнении со стандартной терапией Эноксапарином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С октября 2013 года по май 2015 года в 7 российских клинических центрах было проведено исследование CV-TRX-01 «Многоцентровое рандомизированное пилотное клиническое исследование для подбора оптимальных дозировок и оценки безопасности и эффективности прямого ингибитора Ха фактора — Тиарексабана по сравнению с Эноксапарином в качестве средства профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при протезировании коленного сустава».

Исследование проводили в соответствии с требованиями национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» [21], Хельсинкской декларацией, федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» (№ 61-ФЗ от 12.04.2010), протоколом CV-TRX-01 и поправками № 1, № 2 и № 3. Решение на проведение исследования было выдано МЗ РФ от 01.08.2013 (№ 485). Экспертиза протокола исследования и поправок к нему проводилась локальными этическими комитетами всех участвующих центров, в том числе Локальным комитетом по этике при ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Разработка протокола, организация, мониторинг, оценка безопасности, аудит и анализ результатов исследования выполнялись контрактно-исследовательской организацией ООО «ИФАРМА».

Исследование было многоцентровым, рандомизированным с открытым активным контролем Эноксапарина и двойным заслеплением дозировок исследуемого препарата [22–26]. Были изучены суточные дозы Тиарексабана — 50 мг, 100 мг и 150 мг (в 2 приема утром и вечером). Заслепление дозировок проводили посредством использования плацебо. Распределение пациентов по группам осуществляли с использованием системы интерактивного ответа (IWRS). Анализ эффективности проводили в популяции рандомизированных пациентов, получивших, по крайней мере, 1 дозу исследуемого препарата, у которых имелась исходная и, по крайней мере, 1 последующая оценка конечной точки эффективности, а также в популяции по протоколу (пациенты, завершившие исследование без значимых нарушений). Анализ безопасности проводили в популяции пациентов, получивших, по крайней мере, 1 дозу исследуемого препарата.

В задачи исследования входила оценка влияния терапии на следующие показатели эффективности и безопасности в группах различных дозировок Тиарексабана и в группе Эноксапарин в течение 12 дней (± 2 дня) терапии и в течение 6 недель после протезирования коленного сустава:

- суммарный показатель ВТЭО, включающий подтвержденный ТГВ, несмертельную ТЭЛА и общую смертность;
- частота развития ТГВ (общая, проксимальный, дистальный);
- частота развития несмертельной ТЭЛА;
- частота развития симптоматических ВТЭО (ТГВ, ТЭЛА);
- смертность пациентов, связанная с развитием ВТЭО;
- смертность пациентов, не связанная с развитием ВТЭО;
- общая частота всех геморрагических осложнений;
- частота «больших» и клинически значимых «малых» кровотечений;
- частота развития нежелательных и серьезных нежелательных явлений по данным субъективных жалоб, физикального осмотра, жизненных показателей, результатов лабораторных исследований, цветного ультразвукового дуплексного ангиосканирования (УЗДС), ЭКГ и других инструментальных методов при необходимости.

Исследование имело адаптивный дизайн и включало 2 этапа: 1. подбор оптимальной дозы и 2. оценка эффективности и безопасности выбранной дозы.

В первый этап исследования был включен 91 субъект. Пациенты, прошедшие процедуры скрининга (подписание информированного согласия, оценка соответствия критериям включения/невключения),

были рандомизированы в одну из трех групп различных дозировок Тиарексабана или в группу Эноксапарин в соотношении 1:1:1:1.

Пациенты, распределенные в одну из групп Тиарексабана, получали исследуемый препарат в дозах 50 мг, 100 мг или 150 мг в сутки (в 2 приема утром и вечером). Дозировка Тиарексабана в каждой группе была заслеплена для пациента и исследователя (двойной слепой метод) с использованием двух капсул на каждый прием и маскировкой плацебо. Первый прием исследуемого препарата был осуществлен вечером после операции, но не раньше, чем через 10 часов после ее окончания при условии отсутствия признаков продолжающегося кровотечения. Затем исследуемый препарат принимался перорально дважды в сутки (интервал между приемом Тиарексабана составлял 12 часов) в течение 12 дней (± 2 дня).

Пациенты, распределенные в группу Эноксапарин, получали препарат сравнения в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Первая подкожная инъекция 40 мг Эноксапарина была выполнена за 12 часов до операции; следующая инъекция — вечером после операции, но не раньше, чем через 10 часов после ее окончания при условии отсутствия признаков продолжающегося кровотечения. В дальнейшем пациенты контрольной группы получали Эноксапарин по 40 мг подкожно 1 раз в сутки с интервалом 24 часа в течение 12 дней (± 2 дня).

После выписки из стационара период наблюдения за пациентами составил 6 недель с момента проведения операции по эндопротезированию коленного сустава и включал амбулаторные визиты пациентов в исследовательский центр на «Неделе 3» и «Неделе 6».

Оценку ВТЭО проводили на основании УЗДС с использованием оптимизированных доступов к венозным сегментам на «День 4», «День 12» (± 2 дня), на «Неделе 3» и «Неделе 6». При подозрении на развитие ТЭЛА для верификации диагноза пациентам проводилось исследование уровня Д-димера и мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием. На протяжении всего исследования оценивали параметры коагулограммы, биохимического и общего анализа крови; проводили физикальные обследования, оценку жизненных показателей и ЭКГ. Особое внимание было уделено отслеживанию геморрагических осложнений (в первую очередь «больших» и клинически значимых «малых» кровотечений) и нежелательных явлений.

Популяция эффективности первого этапа включала 84 пациента: группы Тиарексабана 50 мг — 21 пациент, 100 мг — 21 пациент, 150 мг — 20 пациентов и группа Эноксапарина — 22 пациента. На основании данных эффективности и безопасности первого этапа была выбрана оптимальная доза Тиарексабана. Выбор дозы осуществлялся с помощью статистиче-

ской модели пилотных исследований Simon's Minimax (критерий достаточной эффективности: ВТЭО $y \leq 4$ из 20 пациентов в группе) в сочетании с детальным анализом данных безопасности, в частности, оценкой риска кровотечений.

На втором этапе дополнительно 108 пациентов были включены в исследование. Пациенты были рандомизированы в группу выбранной дозировки Тиарексабана или в группу Эноксапарина в соотношении 1:1. Режим приема исследуемых препаратов был таким же, как на первом этапе исследования. Заслепленные дозы Тиарексабана не проводили.

Критерии оценки эффективности и безопасности препаратов на этом этапе оставались прежними. В общий анализ эффективности были включены все пациенты первого и второго этапа на выбранной дозировке Тиарексабана и группы Эноксапарина. Таким образом, общую популяцию эффективности составили 73 пациента этапа на выбранной дозировке Тиарексабана и 76 пациентов, получавших Эноксапарин. Оценка первичной конечной точки эффективности проводилась на основании сопоставимости (неуступающей эффективности) частоты развития ВТЭО в группе Тиарексабан в выбранной дозировке и в группе Эноксапарин с границей сопоставимости $\delta = 9,2\%$ [18].

Основной причиной досрочного выведения из исследования явилось достижение конечных точек эффективности (ВТЭО) или безопасности (кровотечения, требующие отмены антикоагулянтов). Всего в группе Тиарексабан 100 мг из исследования досрочно были выведены 19 пациентов (25%), в группе Эноксапарин — 25 пациентов (32,1%).

Группы рандомизированных пациентов в клиническом испытании были сравнимы по демографическим и прочим исходным характеристикам — пол, возраст, раса, индекс масса тела (ИМТ) (табл. 1).

Статистический анализ выполняли на основании плана статистического анализа. Расчеты проводили с использованием программного обеспечения «The R Project for Statistical Computing», версия 3.0.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Подбор оптимальной дозы Тиарексабана

Результаты первого этапа показали, что в клинических условиях Тиарексабан, принимаемый перорально в суточных дозах 50, 100 или 150 мг, обладает предсказуемыми фармакодинамическими характеристиками и, в первую очередь, линейной зависимостью антикоагулянтного эффекта от дозы препарата, а в конечном итоге, прямой связью между дозой и эффективностью препарата.

Так, во время госпитализации и приема исследуемой терапии (12 дней \pm 2 дня) ВТЭО отмечены в группе Тиарексабан 50 мг у 4 из 21 пациента (19%), в группе Тиарексабан 100 мг — у 2 из 21 пациента (9,5%), в группе Тиарексабан 150 мг ВТЭО зарегистрированы не были (0%), в группе Эноксапарин ВТЭО наблюдали у 2 из 22 пациентов (9,1%). За 6 недель после операции суммарный показатель ВТЭО составил по группам: 5 из 21 пациента (23,8%) в группе Тиарексабан 50 мг, 3 из 21 пациента (14,3%) в группе Тиарексабан 100 мг, 1 из 20 пациентов (5%) в группе Тиарексабан 150 мг, 5 из 22 пациентов (22,7%) в группе Эноксапарин. Кроме того, уже на данном этапе исследования в группе Эноксапарин был зарегистрирован один симптоматический ТГВ и одна ТЭЛА. Данные тяжелые тромбоземболические осложнения не наблюдались ни в одной группе Тиарексабана. Таким образом, дозы Тиарексабана 100 мг и 150 мг в сутки отвечали минимальному требованию эффективности — число ВТЭО $y \leq 4$ из 20 пациентов в группе.

Тиарексабан в суточной дозе 50 мг оказался менее эффективным способом профилактики ВТЭО на этапе госпитализации, чем применение стандартной дозы Эноксапарина (19% и 9,1%, соответственно), однако через 6 недель после операции отличия между этими группами по суммарному показателю ВТЭО уже отсутствовали (23,8% и 22,7% соответственно; $p > 0,05$). Тиарексабан в суточной дозе 100 мг в течение 12 суток после операции обеспечивал эффективность профи-

Таблица 1

Демографические характеристики исследуемой популяции

Показатель	Тиарексабан 50 мг n = 21	Тиарексабан 100 мг n = 73	Тиарексабан 150 мг n = 20	Эноксапарин n = 76
Женщины	20 (95,2%)	61 (83,6%)	18 (90%)	62 (81,6%)
Мужчины	1 (4,8%)	12 (16,4%)	2 (10%)	14 (18,4%)
Возраст, лет (СО)	67 (8,2)	65,9 (7,4)	64,3 (7,7)	63,9 (8,3)
Европеоидная раса	21 (100%)	73 (100%)	20 (100%)	76 (100%)
Вес, кг (СО)	85,1 (13,9)	86,4 (13,7)	87,5 (11,3)	85,8 (13,4)
Рост, см (СО)	161,1 (5,9)	163,9 (8,1)	164,4 (6,9)	164,0 (8,1)
ИМТ, кг/м ² (СО)	32,8 (5,1)	32,1 (4,5)	32,5 (4,8)	31,8 (4,1)

Примечание: СО — стандартное отклонение.

лактики ВТЭО, сопоставимую с Эноксапарином (9,5% и 9,1%, соответственно; $p > 0,05$), а к 6 неделе показал себя более эффективным (14,3% и 22,7%, соответственно). Наиболее вероятной причиной такой динамики являлась более значимая активация клеточного звена гемостаза при проведении профилактики Эноксапарином. При анализе лабораторных данных установлено, что на фоне профилактики Эноксапарином, начиная с четвертых суток после операции, отмечался рост числа тромбоцитов с максимумом на 12 сутки после операции. В этот период (момент прекращения фармакологической тромбопрофилактики) в группе пациентов, получавших инъекции Эноксапарина, среднее значение числа тромбоцитов достоверно превысило верхнюю границу референтного интервала.

В группе пациентов, принимавших Тиарексабан по 150 мг в сутки, суммарный показатель ВТЭО на 12 сутки был равен нулю; к концу шестой недели он составил 5%, что было достоверно ниже, чем в других группах, и свидетельствовало о более высокой эффективности этой дозировки Тиарексабана в сравнении с Эноксапарином.

В целом, при сравнительном анализе было установлено, что минимально достаточной дозой Тиарексабана, сопоставимой по эффективности в раннем послеоперационном периоде и имеющей преимущества перед Эноксапарином после отмены препарата, является доза 100 мг в виде двух приемов по 50 мг в сутки в течение 10–14 дней после протезирования коленного сустава.

Другим основанием для подбора дозы Тиарексабана являлись данные анализа безопасности его приема после операции протезирования коленного сустава. Безопасность оценивали с помощью анализа частоты нежелательных явлений (НЯ), в первую очередь частоты развития геморрагических осложнений в период проведения специфической профилактики и последующего наблюдения за пациентами после перенесенной операции по протезированию коленного сустава. Установлено, что по частоте и структуре геморрагических осложнений в течение 12 дней (± 2 дня) проведения исследуемой терапии различий между группами не наблюдали. Отсутствие причинно-следственной связи между дозой Тиарексабана и частотой геморрагических осложнений позволило считать, что по данному показателю все сравниваемые дозы находятся в относительно безопасных пределах вызываемых изменений системы гемостаза.

На первом этапе исследования было отмечено всего 4 эпизода кровотечения, отнесенных к «большим» и клинически значимым «малым» кровотечениям: по одному случаю «большого» кровотечения в группах пациентов, получавших Тиарексабан 50 мг и 150 мг, и в группе Эноксапарин, и один случай «малого» клинически значимого кровотечения — в группе пациентов, получавших Тиарексабан 50 мг.

При изучении частоты и структуры НЯ Тиарексабан показал себя не менее безопасным, чем Эноксапарин, при этом определенные преимущества продемонстрировал Тиарексабан в дозе 100 мг в сутки. Именно в этой группе было отмечена минимальная частота НЯ.

Сводные данные по эффективности и безопасности различных доз Тиарексабана и Эноксапарина представлены в **таблице 2**.

На основании полученных данных для дальнейшего исследования была выбрана суточная доза Тиарексабана в 100 мг (в 2 приема по 50 мг утром и вечером) в течение 12 дней (± 2 дня) после протезирования коленного сустава.

Эффективность Тиарексабана

Оценку первичной конечной точки эффективности проводили на основании сопоставимости (неуступающей эффективности) частоты развития ВТЭО в группе Тиарексабан в выбранной дозировке и в группе Эноксапарин с минимальным ожидаемым различием, равным 5%. В качестве первичной конечной точки эффективности рассматривали суммарный показатель ВТЭО, включающий подтвержденный ТГВ, несмертельную ТЭЛА и общую смертность в течение 12 дней (± 2 дня) проведения исследуемой терапии и в течение 6 недель после проведения протезирования коленного сустава в группе Тиарексабан и в группе Эноксапарин. Следует отметить, что такой выбор конечной точки (включающей 2 срока — окончание терапии и окончание наблюдения) является патогенетически, клинически и статистически обоснованным. Хорошо известно, что риск ВТЭО после операции эндопротезирования коленного сустава сохраняется в течение 4–6 недель, а не 12–14 суток, и основная цель специфической профилактики — снизить риск осложнений в течение всего этого периода. Прекращение приема препарата на 12 сутки может быть фактором, самостоятельно влияющим на риск развития венозных тромбозов, что может отразиться на общей эффективности профилактики. Данное исследование подтвердило обоснованность такого подхода.

Как и на первом этапе исследования, прием Тиарексабана в суточной дозе 100 мг по суммарному показателю ВТЭО, включающему подтвержденный ТГВ, несмертельную ТЭЛА и общую смертность в течение 12 дней (± 2 дня) после операции протезирования коленного сустава, обеспечивал эффективность профилактики ВТЭО, сопоставимую по значению с Эноксапарином (15,1% и 15,8%, соответственно). Разница пропорций между группами составила 0,72% с двухсторонним 90% ДИ [–9,20%; 10,53%]. Показатель 9,2% является допустимой нижней границей сопоставимости (неуступающей эффективности) при сравнении эффективности препаратов, применяемых для

Таблица 2

Сводные данные по эффективности и безопасности применения Тиарексабана и Эноксапарина (на этапе подбора дозы)

	Тиарексабан			Эноксапарин n = 22
	50 мг n = 21	100 мг n = 21	150 мг n = 20	
В течение 12 дней ± 2 дня после операции				
Суммарный показатель ВТЭО	4 (19%)	2 (9,5%)	0 (0%)	2 (9,1%)
частота развития ТГВ	4 (19%)	2 (9,5%)	0 (0%)	1 (4,5%)
проксимальный	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
дистальный	4 (19,0%)	2 (9,5%)	0 (0%)	1 (4,5%)
частота развития симптоматических ВТЭО (ТГВ, ТЭЛА)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9,1%)
частота развития несмертельной ТЭЛА	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)
смертность пациентов, связанная с развитием ВТЭО	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
смертность пациентов, не связанная с развитием ВТЭО	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Общая частота геморрагических осложнений	3 (14,3%)	1 (4,8%)	4 (19%)	0 (0%)
Частота больших и клинически значимых малых кровотечений (суммарно)	2 (9,5%)	0 (0%)	1 (4,8%)	0 (0%)
Большое	1 (4,8%)	0 (0%)	1 (4,8%)	0 (0%)
Малое, клинически значимое	1 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Малое, клинически незначимое	1 (4,8%)	1 (4,8%)	3 (14,3%)	0 (0%)
Привело к смерти пациента	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
В течение 6 недель после операции				
Суммарный показатель ВТЭО	5 (23,8%)	3 (14,3%)	1 (5%)	5 (22,7%)
частота развития ТГВ	5 (23,8%)	3 (14,3%)	1 (5%)	4 (18,2%)
проксимальный	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
дистальный	5 (23,8%)	3 (14,3%)	1 (5%)	4 (18,2%)
частота развития симптоматических ВТЭО (ТГВ, ТЭЛА)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9,1%)
частота развития несмертельной ТЭЛА	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,5%)
смертность пациентов, связанная с развитием ВТЭО	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
смертность пациентов, не связанная с развитием ВТЭО	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Общая частота геморрагических осложнений	3 (14,3%)	1 (4,8%)	4 (19%)	1 (4,5%)
Частота больших и клинически значимых малых кровотечений (суммарно)	2 (9,5%)	0 (0%)	1 (4,8%)	1 (4,5%)
Большое	1 (4,8%)	0 (0%)	1 (4,8%)	1 (4,5%)
Малое, клинически значимое	1 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Малое, клинически незначимое	1 (4,8%)	1 (4,8%)	3 (14,3%)	0 (0%)
Привело к смерти пациента	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

профилактики тромбоэмболических осложнений при протезировании коленного сустава.

Однако к 6 неделе послеоперационного периода значение суммарного показателя в группе пациентов, принимавших Тиарексабан в дозе 100 мг, оказалась существенно ниже, чем в группе Эноксапарин (19,2% и 27,6%, соответственно). Среди пациентов, завершивших участие в исследовании без значимых нарушений протокола (популяция по протоколу), ВТЭО выявлены у 12 из 63 пациентов (19,0%) в группе **Тиарексабан 100 мг** и у 19 из 64 пациентов (29,7%) в группе **Эноксапарин**. Разница пропорций между группами составила 10,64% с двухсторонним 90% ДИ [-4,35%; 25,02%] (нижняя граница ДИ правее -9,2%). Столь существенное отличие между группами позволило статистически обоснованно считать, что препарат **Тиарексабан в дозе 100 мг** «не уступает по эффек-

тивности» (non-inferior) препарату **Эноксапарин** при его применении в качестве средства профилактики тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании коленного сустава.

При анализе вторичных конечных точек эффективности, включенных в суммарный показатель ВТЭО, в первую очередь следует обратить внимание на то, что ни в одной группе не было зафиксировано летальных исходов, как связанных с ВТЭО, так и вызванных другими причинами. Клинических признаков ВТЭО не выявлено ни у одного больного, получавшего Тиарексабан. Симптоматические ВТЭО (2 случая), в том числе несмертельная ТЭЛА (1 случай), были зафиксированы только среди пациентов, получавших Эноксапарин. А все отличия по эффективности (включая суммарный показатель ВТЭО) между группами были установлены только по данным УЗДС. При этом иссле-

дователи не выявили ни одного случая проксимального, т. е. потенциально более опасного тромбоза. Эти данные являются еще одним свидетельством эффективности Тиарексабана как средства профилактики ВТЭО в такой группе высокого риска как пациенты, перенесшие эндопротезирование коленного сустава.

Безопасность Тиарексабана

Безопасность оценивали на основании анализа частоты НЯ, в первую очередь частоты развития геморрагических осложнений (в первую очередь «больших» и клинически значимых «малых» кровотечений) в период проведения специфической профилактики и последующего наблюдения за пациентами после перенесенной операции по протезированию коленного сустава.

Исследование не выявило статистически и клинически значимых отличий между группами по всем критериям безопасности.

Частоту геморрагических осложнений на протяжении исследования оценивали двукратно: во время проведения исследуемой терапии (12 дней \pm 2 дня) и за 6 недель постоперационного наблюдения. Общая частота геморрагических осложнений за 12 дней \pm 2 дня терапии составила 1,4% в группе Тиарексабан 100 мг и 1,3% — в группе Эноксапарин. «Большие» и клинически значимые «малые» кровотечения в этот период в группе Тиарексабан 100 мг не наблюдались, а в группе Эноксапарин выявлены у 1 (1,3%) пациента. Группы терапии Тиарексабан 100 мг и Эноксапарин статистически не различались по частоте общих геморрагических эпизодов за 12 дней \pm 2 дня терапии ($p > 0,999$).

Общая частота геморрагических осложнений за 6 недель наблюдения составила 1,4% в группе Тиарексабан 100 мг и 2,6% — в группе Эноксапарин. «Большие» и клинически значимые «малые» кровотечения в группе Тиарексабан 100 мг не зарегистрированы, а в группе Эноксапарин наблюдались у 2 (2,6%) пациентов. Группы статистически не различались по частоте общих геморрагических эпизодов за 6 недель наблюдения ($p > 0,999$).

За период исследования среди пациентов с геморрагическими осложнениями всех типов смертельных исходов не произошло ни в одной группе.

В группе Тиарексабан 100 мг у 7 (9,6%) пациентов отмечены 7 НЯ. Из них 6 НЯ были легкой степени, 1 — умеренной. Анемия (и снижение гемоглобина) легкой степени являлась наиболее частым НЯ — у 4 (5,5%) пациентов, в том числе 1 серьезное нежелательное явление (СНЯ) — анемический синдром легкой степени, связь с исследуемым препаратом маловероятна (вероятная причина — последствия операции по эндопротезированию коленного сустава), критерий серьезности — важное медицинское событие, прием препарата досрочно прекращен.

В группе Эноксапарин у 19 (25%) пациентов отмечены 27 НЯ. Из них 16 НЯ у 11 (14,5%) пациентов были легкой степени, 11 НЯ у 10 (13,2%) пациентов — умеренной степени. Анемия также являлась наиболее частым НЯ и наблюдалась у 6 (7,9%) пациентов, в том числе 4 случая анемии умеренной степени и 2 случая легкой степени тяжести.

НЯ/СНЯ тяжелой степени не наблюдали ни в одной группе. При оценке связи возникших НЯ с принимаемым препаратом во всех группах, возможно связанных с приемом препарата, НЯ не отмечалось.

Таким образом, Тиарексабан в дозе 100 мг продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности, чем Эноксапарин (9,6% пациентов с НЯ в группе Тиарексабан 100 мг против 25% в группе Эноксапарин; $p = 0,0132$).

Сводные данные по эффективности и безопасности Тиарексабана в дозе 100 мг и Эноксапарина представлены в **таблице 3**.

Примененный адаптивный дизайн, включавший двухэтапный подход, промежуточный анализ данных и расширение групп выбранной дозы исследуемого препарата и группы контроля, позволил эффективно решить 2 задачи исследования: в небольшой популяции пациентов подобрать оптимальную дозу Тиарексабана и оценить ее эффективность и безопасность по сравнению с «золотым стандартом» профилактики ВТЭО в ортопедической хирургии. Анализ результатов исследования показал, что Тиарексабан в дозе 100 мг не уступает по эффективности препарату сравнения Эноксапарину в отношении суммарного показателя ВТЭО, включающего подтвержденный ТГВ, несмертельную ТЭЛА и общую смертность в течение 12 дней (\pm 2 дня) исследуемой терапии и последующего наблюдения. Тиарексабан в дозе 100 мг также продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и низкий риск развития геморрагических осложнений в постоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали, что инновационный отечественный препарат Тиарексабан оказывает предсказуемое по интенсивности и продолжительности дозозависимое действие на систему гемостаза. По своей эффективности и безопасности Тиарексабан не уступает Эноксапарину — антикоагулянту, признанному в мире в качестве эталонного средства профилактики ВТЭО при протезировании крупных суставов. Тиарексабан может быть рекомендован для клинического использования у данной категории пациентов. Перспективным представляется продолжение исследований, направленных на расширение показаний к назначению Тиарексабана.

Таблица 3

**Сводные данные по эффективности и безопасности применения
Тиарексабана в дозе 100 мг и Эноксапарина**

	Тиарексабан 100 мг n = 73	Эноксапарин n = 76
В течение 12 дней ± 2 дня после операции		
Суммарный показатель ВТЭО	11 (15,1%)	12 (15,8%)
частота развития ТГВ	11 (15,1%)	11 (14,5%)
проксимальный	0 (0%)	0 (0%)
дистальный	11 (15,1%)	11 (14,5%)
частота развития симптоматических ВТЭО (ТГВ, ТЭЛА)	0 (0%)	2 (2,6%)
частота развития несмертельной ТЭЛА	0 (0%)	1 (1,3%)
смертность пациентов, связанная с развитием ВТЭО	0 (0%)	0 (0%)
смертность пациентов, не связанная с развитием ВТЭО	0 (0%)	0 (0%)
Общая частота геморрагических осложнений	1 (1,4%)	1 (1,3%)
Частота больших и клинически значимых малых кровотечений (суммарно)	0 (0%)	1 (1,3%)
Большое	0 (0%)	1 (1,3%)
Малое, клинически значимое	0 (0%)	0 (0%)
Малое, клинически незначимое	1 (1,4%)	0 (0%)
Привело к смерти пациента	0 (0%)	0 (0%)
В течение 6 недель после операции		
Суммарный показатель ВТЭО	14 (19,2%)	21 (27,6%)
частота развития ТГВ	14 (19,2%)	20 (26,3%)
проксимальный	0 (0%)	0 (0%)
дистальный	14 (19,2%)	20 (26,3%)
частота развития симптоматических ВТЭО (ТГВ, ТЭЛА)	0 (0%)	2 (2,6%)
частота развития несмертельной ТЭЛА	0 (0%)	1 (1,3%)
смертность пациентов, связанная с развитием ВТЭО	0 (0%)	0 (0%)
смертность пациентов, не связанная с развитием ВТЭО	0 (0%)	0 (0%)
Общая частота геморрагических осложнений	1 (1,4%)	2 (2,6%)
Частота больших и клинически значимых малых кровотечений (суммарно)	0 (0%)	2 (2,6%)
Большое	0 (0%)	2 (2,6%)
Малое, клинически значимое	0 (0%)	0 (0%)
Малое, клинически незначимое	1 (1,4%)	0 (0%)
Привело к смерти пациента	0 (0%)	0 (0%)

Проведение клинического исследования CV-TRX-01 финансировалось компанией ООО «Тиарекс» (Россия) и Министерством промышленности и торговли РФ в рамках реализации государственного контракта № 12411.100.8799.13.125 на выполнение научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы «Трансфер зарубежных разработок лекарственного средства на основе ингибитора фактора X свертываемости крови, предназначенного для лечения тромбозов, и проведение его доклинических и клинических исследований».

ЛИТЕРАТУРА

- Zahn H.R., Skinner J.A., Porteous M.J. The preoperative prevalence of deep vein thrombosis in patients with femoral neck fractures and delayed operation // *Injury*. — 1999. — Vol. 30. — P. 605–607.
- Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Ed.) // *Chest*. — 2008. — Vol. 133 (Suppl 6). — P. 381–453.
- Cohen A.T., Alikhan R., Arcelus J.I. et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients // *Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 94, № 4. — P. 750–759.
- Samama M.M., Dahl O.E., Mismetti P. et al. An electronic tool for venous thromboembolism prevention in medical and surgical patients // *Haematologica*. — 2006. — Vol. 91. — P. 64–70.
- Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Профилактика тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах». — Приказ МЗ РФ № 233 от 09.06.2003.
- Pellegrini V.D., Donaldson C.T., Farber D.C. et al. Prevention of readmission for venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2005. — Vol. 441. — P. 56–62.
- Trial Collaborative Group Prevention of pulmonary em-

- bolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355, № 9212. — P. 1295–1302.
8. Rosencher N., Vielpeau C., Emmerich J. et al. Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the ESCORTE study // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 3. — P. 2006–2014.
 9. Optimizing Anticoagulation Technology in the Hospital Setting—Safe and Cost-Effective Strategies for Thrombosis Prophylaxis and Treatment. — Findings and Recommendations of The CLOT (Cost-Lowering Options for Optimizing Thromboprophylaxis) Clinical Consensus Panel, 2006.
 10. Тихилов Р.М., Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Божкова С.А. Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии: метод. рекомендации [Под ред. академика РАМН Ю.Л. Шевченко]. — М., 2006. — 20 с.
 11. Toohar R., Middleton P., Pham C. et al. A systematic review of strategies to improve prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals // *Ann. Surg.* — 2005. — Vol. 241, № 3. — P. 397–415.
 12. Geerts W.H., Heit J.A., Clagett G.P. et al. Prevention of venous thromboembolism // *Chest*. — 2001. — Vol. 119 (Suppl 1). — 132S–175S.
 13. Schulz S.L., Stechemesser B., Seeberger U. et al. Graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism in surgical patients in the age of low molecular weight heparins // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 3, № 10. — P. 2363–2365.
 14. Goldhaber S., Tapson V.F. DVT Free Steering Committee. A Prospective Registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis // *Am. J. Card.* — 2004. — Vol. 93, № 2. — P. 259–262.
 15. Mismetti P., Laporte S., Zufferey P. et al. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists: a meta-analysis // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 2. — P. 1058–1070.
 16. Camporese G., Bernardi E., Prandoni P. et al. Graduated compression stocking (GCS) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for prevention of deep vein thrombosis (DVT) after knee arthroscopy (KA): a randomized study (KANT) // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5 (Suppl 2). — OT-052.
 17. Handoll H.H.G, Farrar M.J., McBurnie J. et al. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — Vol. 4. — CD000305.
 18. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5, № 11. — P. 2178–2185.
 19. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A. et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial (ADVANCE2) // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375, № 9717. — P. 807–815.
 20. Samama C.M., Vray M., Barre J. et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162, № 12. — P. 2191–2196.
 21. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379–2005. Надлежащая клиническая практика. — М., 2005. — 38 с.
 22. Simon R. Optimal Two-Stage Designs for Phase II // *Controlled Clinical Trials*. — 1989. — Vol. 10. — P. 1–10. — Available at: <http://www.nihtraining.com/cc/ippcr/current/downloads/simon2stage.pdf>.
 23. Chung-Li Tsai. Two stage designs for Phase II clinical trials. — Institute of Statistics, National University of Kaohsiung; Taiwan, 2006. — 47 p.
 24. Hansheng Wang, Shein-Chung Chow. Sample size calculation for comparing proportions // In: *Wiley encyclopedia of clinical trials*. — John Wiley & Sons, Inc., 2007 (doi: 10.1002/9780471462422.eoct007).
 25. Draft Guideline on clinical investigation of medicinal products for prevention of venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing high VTE-risk surgery EMA/CHMP/325170/2012 (former CPMP/EWP/707/98 Rev. 1 corr).
 26. Schulman S., Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — Vol. 3, № 4. — P. 692–694.