
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 615.065:615.273.53-616.14-002

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РИВАРОКСАБАНА ПРИ ТРОМБОЗЕ ГЛУБОКИХ ВЕН: ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ XALIA

О. В. Шаталова, О. Н. Смусева, А. С. Маслаков, А. А. Шаталов

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии*

*и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ,
НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО «РЖД»*

Регистр XALIA явился первым крупным проспективным исследованием среди новых оральных антикоагулянтов, подтвердившим результаты исследования III фазы EINSTEIN-DVT относительно низкого риска геморрагических и тромбоземболических событий в лечении ТГВ, что позволило экстраполировать полученные данные клинического исследования в повседневную клиническую практику.

Ключевые слова: XALIA, регистры, ривароксабан, варфарин, тромбоз глубоких вен.

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF ORAL RIVAROXABAN: PROSPECTIVE, NON-INTERVENTIONAL STUDY (XALIA)

O. V. Shatalova, O. N. Smuseva, A. S. Maslakov, A. A. Shatalov

Volgograd State Medical University,

Department of Clinical Pharmacology and intensive care,

MSH «Clinical Hospital at the station Volgograd-1 JSC «Russian Railways»

In routine clinical practice, rivaroxaban-treated patients had a lower risk profile at baseline than those treated with standard anticoagulation. Propensity score-adjusted results confirm that rivaroxaban is a safe and effective alternative to standard anticoagulation therapy in a broad range of patients. Rates of major bleeding and recurrent venous thromboembolism were low in rivaroxaban-treated patients and consistent with phase 3 findings.

Key words: XALIA, registers, rivaroxaban, warfarin, deep vein thrombosis.

Тромбоз венозного русла и легочная эмболия — его наиболее опасное осложнение — являются важнейшей медико-социальной проблемой, представляя собой одну из основных причин смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах (Goldhaber S. Z., 2012; Heit J. A., 2015).

По данным ряда авторов, частота встречаемости венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО) в общей популяции варьирует от 50 до 200 случаев на 100000 населения в год в зависимости от локализации тромбоза [тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА)], возраста и сопутствующей патологии (Heit J. A., 2015; Heit J. A., 2016; Yusuf H. R., et al., 2012).

Основой лечения ВТЭО является антикоагулянтная терапия, которая эффективна, но при этом не лише-

на недостатков (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоземболических осложнений, 2015). Назначение антикоагулянтов позволяет уменьшить частоту рецидивов тромбоза, но увеличивает риск кровотечений, возникновение которых сопряжено с увеличением частоты неблагоприятных исходов.

В течение продолжительного времени основным препаратом для длительной антикоагулянтной терапии был варфарин, практическое использование которого сопровождалось развитием геморрагических осложнений, частота которых составляла до 10—15 % в год (Levine M. N., 2001; Khan F., Datta Y. H., 2015).

Последнее десятилетие ознаменовалось появлением на фармацевтическом рынке целого ряда новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) — селективных

ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и прямых ингибиторов фактора IIa (тромбина) — дабигатран, которые обеспечили возможность дальнейшего усовершенствования антитромботической терапии, оказывают более предсказуемое и стабильное антикоагулянтное действие, применяются в стандартных дозах, не требуют регулярного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО) и реже взаимодействуют с другими лекарственными средствами (Петров, В. И., 2014).

Ривароксабан — селективный ингибитор фактора Ха — первый НОАК для лечения ТГВ и ТЭЛА, а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, зарегистрированный в Российской Федерации (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® Байер Шеринг Фарма АГ, Германия).

В рандомизированных контролируемых исследованиях (глобальная программа EINSTEIN) ривароксабан не уступал антагонистам витамина К по эффективности и имел преимущества по безопасности. Однако опыт изучения данного препарата в реальной клинической практике ограничен, поэтому Европейское агентство по лекарствам (EMA) предложило производителям провести проспективные наблюдательные исследования, чтобы дополнить данные, полученные в контролируемых исследованиях. Необходимость в подобных исследованиях определяется тем, что жесткость протоколов исследований создает ограничения по включению пациентов, в результате чего возникают трудности в экстраполяции полученных результатов на повседневную клиническую практику.

В настоящее время медицинское сообщество идет по пути совершенствования оказания медицинской помощи, что выражается в повышении эффективности и безопасности лечения, стандартизации предоставляемых услуг и систем здравоохранения в целом. Появление регистров позволяет решать данные задачи. Моно- и полинозологические регистры создаются для изучения реальной клинической практики в области конкретных заболеваний. В ходе ведения таких регистров оцениваются реальное время заболевания, эффективность различных схем терапии, динамика показателей пациентов и исходов заболевания.

Оценка эффективности и безопасности терапии в ходе продолжительных обсервационных исследований, фиксирующаяся в регистре пациентов, является более показательной и рациональной, чем оценка в ходе сравнительно краткосрочных клинических исследований (Ягудина Р. И., Литвиненко М. М., Сорокиных И. В., 2011).

Для пациентов с ВТЭО в настоящее время в мире ведутся следующие регистры (Thrombosis Adviser [electronic resource] — Available at <https://www.thrombosisadviser.com/en/real-life-evidence/venous-thromboembolism-vte/>):

- XAMOS — Ривароксабан в профилактике послеоперационных осложнений после замены коленного или тазобедренного сустава;

- GLORY — Глобальный регистр по ортопедии;

- IMPROVE — Международный регистр по медицинской профилактике ВТЭО;

- ENDORSE — Регистр по оценке риска ВТЭО у пациентов в отделениях интенсивной терапии;

- RIETE — Регистр пациентов с ВТЭО;

- GARFIELD-VTE — Глобальный регистр антикоагулянтной терапии у пациентов с ВТЭО;

- XALIA — Применение ривароксабана для начальной и длительной терапии пациентов с ВТЭО;

- PREFER in VTE — Регистр пациентов с ВТЭО в Европе;

- Dresden NOAC Registry — Регистр пациентов, получающих НОАК;

- Территория безопасности — Российский регистр по профилактике ВТЭО у хирургических больных

Наблюдательная программа XALIA представляет собой многоцентровое, международное, проспективное, неинтервенционное исследование эффективности и безопасности применения ривароксабана в сравнении со стандартной терапией для лечения ТГВ (Ageno W., et al., 2016).

В период с 26 июня 2012 г. по 31 марта 2014 г. были включены 5142 пациента из 19 стран Европы, Канады и Израиля. Из общего количества включенных пациентов 368 были «ранние коммуникаторы», это те пациенты, которые получали гепарин и фондапаринукс ($n = 325$) и антагонисты витамина К ($n = 43$). Данная подгруппа исключена из первичного анализа. Помимо этого были исключены из общего анализа 6 пациентов, которые не получали антикоагулянтную терапию. Таким образом, проанализирована эффективность и безопасность применения ривароксабана в сравнении со стандартной терапией для лечения ТГВ у 4768 пациентов (2619 пациентов в группе ривароксабана и 2149 в группе стандартной антикоагулянтной терапии).

Период наблюдения составил 12 месяцев (табл. 1).

В группе ривароксабана пациенты были моложе, и количество больных с онкологией и сопутствующей ТЭЛА было меньше, чем в группе стандартной терапии.

Большинство пациентов в группе ривароксабана получали данный препарат без предварительного назначения парентеральных антикоагулянтов 72 % (1886/2619). Остальные 28 % (733/2619) пациентов первые два дня лечения получали парентеральные антикоагулянты (табл. 2).

Частота больших кровотечений у больных, получавших ривароксабан, составила 0,7 % (19/2619), у больных на стандартной терапии — 2,3 % (48/2149), отношение рисков (ОР) 0,41; 95 % ДИ (0,24—0,70). Фатальные кровотечения развились в группе стандартной терапии в 0,1 % (2/2149).

Частота рецидивов тромбозов составила 1,4 % и 2,3 % для ривароксабана и стандартной терапии соответственно. Отношение рисков 0,67; 95 % ДИ (0,44—1,03) (табл. 3).

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов

Показатели	Ривароксабан (n = 2619)	Стандартная терапия (n = 2149)	p
Возраст, лет	59,0 (45,0—71,0)	66,0 (47,0—73,0)	<0,0001
< 60	1366 (52 %)	824 (38 %)	
≥60	1253 (48 %)	1325 (62 %)	
Пол			0,074
Мужчины	1428 (55 %)	1116 (52 %)	
Женщины	1191 (45 %)	1033 (48 %)	
Клиренс креатинина			<0,0001
<30 мл/мин	13 (1 %)	61 (3 %)	
≥30 to <50	88 (3 %)	157 (7 %)	
≥50 to <80	419 (16 %)	398 (19 %)	
≥80 mL	1125 (43 %)	797 (37 %)	
Данные отсутствуют	974 (37 %)	736 (34 %)	
Диагноз			<0,0001
ТГВ	2399 (91,6 %)	1894 (88,1 %)	
ТГВ+ТЭЛА	220 (8,4 %)	255 (11,9 %)	
Провоцированный ТГВ	896 (34 %)	823 (38 %)	
Идиопатический ТГВ	1692 (65 %)	1300 (61 %)	
Неизвестно	31 (1 %)	26 (1 %)	
ТГВ в анамнезе	630 (24 %)	481 (22 %)	
Активный рак	146 (6 %)	411 (19 %)	<0,0001
Тромбофилии	157 (6 %)	112 (5 %)	0,24

Таблица 2

Безопасность ривароксабана, (%)

Массивные кровотечения	Ривароксабан (n = 2619)	Стандартная терапия (n = 2149)	Отношение рисков (95 % ДИ)
Любые	19 (0,7)	48 (2,3)	0,41 (0,24—0,70)
Фатальные	0	2 (0,1)	
Гастроинтестинальные	3 (0,1)	18 (0,8)	
Цереброваскулярные	6 (0,2)	5 (0,2)	

Таблица 3

Эффективность ривароксабана, (%)

Показатель	Ривароксабан (n = 2619)	Стандартная терапия (n = 2149)	Отношение рисков (95 % ДИ)
Рецидив ВТЭО	37 (1,4)	55 (2,6)	0,67 (0,44—1,03)
Фатальная ТЭЛА	1 (<0,1)	1 (<0,1)	
Не исключена ТЭЛА	4 (0,2)	4 (0,2)	
Нефатальная ТЭЛА	17 (0,6)	17 (0,8)	
Рецидив ТГВ+ТЭЛА	1 (<0,1)	4 (0,2)	

С учетом поправки на демографические различия, частота больших кровотечений у больных, получавших ривароксабан, составила 0,8 % (19/2505), у больных на стандартной терапии — 2,1 % (42/2010). Скорректированное по показателю склонности соотношение рисков (СР) было равно 0,77 (95 % ДИ, 0,40—1,50), $p = 0,44$.

Частота развития рецидива ВТЭО, скорректированное по показателю склонности СР, составило 0,91; 95 % ДИ 0,54—1,54; $p = 0,72$ (табл. 4).

Было подсчитано, что с каждым годом частота больших кровотечений и рецидивов ВТЭО у пациентов,

получавших ривароксабан или стандартную терапию, увеличивалась на 1,2 % vs 3,4 % и 2,4 % vs 3,9 % соответственно.

Длительность пребывания в стационаре, рассчитанное как среднее значение, полученное методом наименьших квадратов, составила 4,8 дня в группе ривароксабана и 7,5 дней в группе стандартной терапии. Скорректированное по показателю предрасположенности длительность пребывания составила 5 и 7,7 дней соответственно.

При сопоставлении полученных данных с данными, полученными в ходе проспективного, открытого,

Клинические исходы (с коррекцией по показателю предрасположенности), (%)

Исход	Ривароксабан (n = 2505)	Стандартная терапия (n = 2010)	Отношение рисков (95 %ДИ)	p
Массивное кровотечение	19 (0,8)	43 (2,1)	0,77 (0,40—1,50)	0,44
Рецидив ВТЭО	36 (1,4)	47 (2,3)	0,91 (0,54—1,54)	0,72
Смерть от всех причин	11 (0,4)	69 (3,4)	0,51 (0,24—1,07)	0,07

с активным контролем, рандомизированного, многоцентрового международного исследования EINSTEIN DVT, эффективность и безопасность ривароксабана подтверждается в условиях реальной клинической практики.

В ходе исследования EINSTEIN DVT у пациентов с острым симптомным ТГВ при оценке первичной конечной точки эффективности (суммарная частота симптомных повторных ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА) ривароксабан был не менее эффективен, чем стандартная терапия, состоявшая из эноксапарина с последующим назначением антагониста витамина К (2,1 % против 3,0 %, соответственно; отношение рисков — 0,68; 95 % ДИ 0,44—1,04; $p < 0,0001$) (рис. 1).

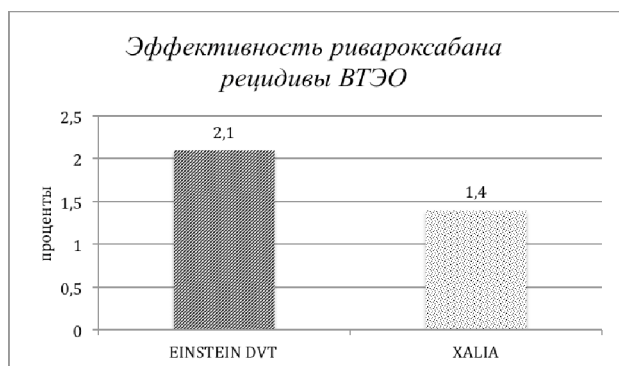


Рис. 1. Эффективность ривароксабана (EINSTEIN DVT (36/1731) ∞ XALIA (37/2619))

В исследовании EINSTEIN DVT ривароксабан продемонстрировал сопоставимые результаты по первичной конечной точке безопасности, определенной как суммарная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений (8,1 % в обеих группах лечения; $p = 0,77$) (рис. 2).

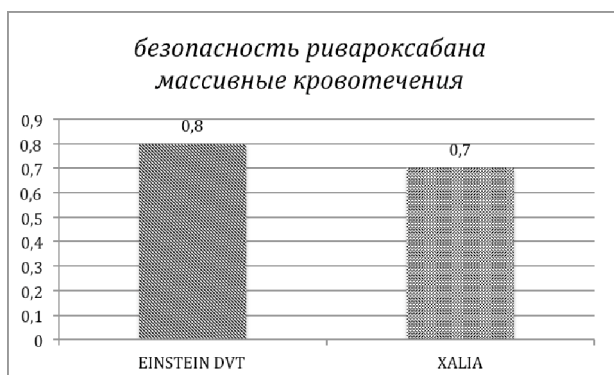


Рис. 2. Безопасность ривароксабана (EINSTEIN DVT (14/1718) ∞ XALIA (19/2619))

По показателю «чистой клинической выгоды» ривароксабан превосходил стандартную терапию (2,9 против 4,2 % соответственно; ОР 0,67; 95 % ДИ 0,47—0,95; $p = 0,33$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, регистр XALIA явился первым крупным проспективным исследованием среди НОАК, подтвердившим результаты исследования III фазы EINSTEIN-DVT относительно низкого риска геморрагических и тромбозмобических событий в лечении ТГВ, что позволило экстраполировать полученные данные клинического исследования в повседневную клиническую практику.

Появление регистров сделало возможным систематизировать информацию относительно эффективности и безопасности ЛС в терапии определенных заболеваний, подтвердить результаты крупных РКИ с целью применения полученных данных в реальной клинической практике и определить возможность оказания более эффективной помощи на всех уровнях организации здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

- Петров, В. И. Место новых пероральных антикоагулянтов в профилактике и лечении венозных тромбозов / В. И. Петров, О. В. Шаталова, А. С. Маслаков, А. А. Шаталов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2014. — Т. 20, № 3. — С. 89—93.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений // *Флебология*. — 2015. — Т. 9. — Вып. 2, № 4. — 52 с.
- Ягудина, Р. И. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования / Р. И. Ягудина, М. М. Литвиненко, И. В. Сороковиков // *Фармакоэкономика*. — 2011. — Т. 4, № 4. — С. 3—7.
- Agno, W. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study / W. Agno, L. G. Mantovani, S. Haas [et al.] // *Lancet Haematol*. — 2016 Jan. — Vol. 3, № 1. — P. 12—21.
- Goldhaber, S. Z. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem / S. J. Goldhaber // *Best Pract Res Clin Haematol*. — 2012. — Vol. 25. — P. 235—242.
- Heit, J. Epidemiology of venous thromboembolism // *J. Heit. Nat Rev Cardiol*. — 2015 Aug. — Vol. 12, № 8. — P. 464—474.
- Heit, J. A. Predictors of venous thromboembolism recurrence, adjusted for treatments and interim exposures: a population-based case-cohort study / J. A. Heit, B. D. Lahr,

A. A. Ashrani [et al.] // *Thromb Res.* — 2015 Aug. — Vol. 136, № 2. — P. 298—307.

8. *Heit, J. A.* The epidemiology of venous thromboembolism / J. A. Heit, F. A. Spencer, R. H. White // *J Thromb Thrombolysis.* — 2016 Jan. — Vol. 41, № 1. — P. 3—14.

9. *Khan, F.* Risk of bleeding during long-term anticoagulation with warfarin: a tertiary care center experience / F. Khan, Y. H. Datta // *Blood Coagul Fibrinolysis.* — 2015 Jan. — Vol. 26, № 1. — P. 110—112.

10. *Levine, M. N.* Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment / M. N. Levine, G. Raskob, S. Landefeld [et al.] // *Chest.* — 2001 Jan. — Vol. 119. — Suppl. 1. — P. 108—121.

11. *Yusuf, H. R.* Venous thromboembolism in adult hospitalizations United States, 2007—2009 / H. R. Yusuf, J. Tsai, H. K. Atrash [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* — 2012. — Vol. 61. — P. 401—404.

Контактная информация

Шаталова Ольга Викторовна — к. м. н., докторант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: shov_med@mail.ru