



Ривароксабан в лечении острого тромбоза венозного тромбоземболизма: результаты

Понятие «венозный тромбоземболизм» (ВТЭ) включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболию легочной артерии (ТЭЛА). ВТЭ является одной из основных причин инвалидизации и смертности во всем мире. Статистические данные показывают, что в общей популяции ежегодная заболеваемость ВТЭ составляет примерно 1-2 случая на 1000 человек. Краткосрочная терапия эффективна и позволяет снизить риск рецидива заболевания – основного осложнения – с 25 до 3% на протяжении первых 6-12 мес терапии. Риск рецидива после окончания терапии повышается и может достигать 5-10% в течение первого года.

На протяжении более чем 50 лет нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) и антагонисты витамина К были единственными доступными в клинической практике антикоагулянтами, применяемыми в терапии ВТЭ. Несмотря на эффективность, эти препараты имеют серьезные ограничения к применению. Например, у антагонистов витамина К крайне узкое терапевтическое окно и непредсказуемый эффект, поэтому пациенты, принимающие эти лекарственные средства, нуждаются в постоянном лабораторном наблюдении для контроля эффективности и безопасности проводимого лечения. После первого года терапии ежегодный риск серьезных кровотечений, ассоциируемых с приемом антагонистов витамина К, составляет 1-2%. В связи с этим в терапии ВТЭ целесообразнее использовать препарат, имеющий пероральную форму, воздействующий только на один фактор свертываемости, с широким терапевтическим окном, низким риском кровотечений и отсутствием необходимости в постоянном лабораторном мониторинге.

Таким лекарственным средством является ривароксабан – пероральный высоко-селективный прямой ингибитор фактора Ха. Препарат доказал свою эффективность в профилактике ВТЭ после ортопедических операций. (*Ривароксабан зарегистрирован в Украине под брендовым названием Ксарелто. Показанием к применению Ксарелто (в дозе 10 мг 1 р/сут) является профилактика ВТЭ после обширных ортопедических операций на нижних конечностях. — Прим. ред.*). Важно отметить, что он имеет минимальное взаимодействие с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами. Мониторинг гемостаза на фоне применения ривароксабана возможен, но необходимости в его постоянном проведении нет, поскольку протромбиновое время тесно коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови.

В двух исследованиях II фазы по изучению дозировок ривароксабана (EINSTEIN-DVT Dose-Ranging Study и ODIx-DVT) среди пациентов с симптомным ТГВ данный препарат, применяемый в качестве монотерапии, показал эффективность и безопасность, сходные с таковыми стандартной терапии. С учетом этих результатов была создана программа EINSTEIN, цель которой – изучение возможности использования ривароксабана в качестве альтернативы стандартной терапии в крупной и репрезентативной выборке пациентов с ТГВ.

EINSTEIN – глобальная программа клинической разработки ривароксабана, состоящая из трех клинических исследований, в которых приняли участие более 9 тыс. пациентов: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE и EINSTEIN-Extension. В два из них включали больных с острым симптомным ТГВ (EINSTEIN-DVT) или ТЭЛА (EINSTEIN-PE), которые получали ривароксабан 15 мг 2 р/сут перорально первые 3 нед с последующим приемом препарата в дозе 20 мг 1 р/сут; пациентам контрольной группы назначали эноксапарин, а затем антагонист витамина К. В третьем исследовании – EINSTEIN-Extension – оценивали эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению с плацебо во вторичной профилактике симптомного ВТЭ путем продления профилактического лечения на 6-12 мес свыше ранее завершеного курса 6- или 12-месячной терапии примерно у 1200 пациентов с симптомным ТГВ или ТЭЛА. Так как клиническое исследование EINSTEIN-PE еще продолжается, ниже представлены результаты испытаний EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-Ext. Спонсорами их проведения выступили компании Bayer Schering Pharma и Ortho-McNeil.

Исследование EINSTEIN-DVT

EINSTEIN-DVT – это рандомизированное открытое исследование, в котором сравнивали эффективность и безопасность применения ривароксабана в качестве монотерапии с таковыми эноксапарина и антагониста витамина К, входящих в стандартную терапию, у больных с острым симптомным ТГВ. В испытании принимали участие пациенты с острым симптомным проксимальным ТГВ, но без сопутствующей симптомной ТЭЛА.

Критерии исключения:

- прием терапевтических доз НМГ, фондапаринукса или НФГ в течение более чем 48 ч, а также более одной дозы антагониста витамина К до момента рандомизации;
- ранее проводимая тромбэктомия, установка кава-фильтра;
- терапия текущего эпизода тромбоза фибринолитиками;
- любые противопоказания к терапии эноксапарином, варфарином или аценокумаролом, указанные в инструкции по применению препаратов;
- клиренс креатинина <30 мл/мин;
- клинически значимые заболевания печени (например, острый гепатит, хронический активный гепатит, цирроз печени) или повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы;
- бактериальный эндокардит;
- активное кровотечение или высокий риск кровотечения;
- систолическое артериальное давление >180 мм рт. ст. или диастолическое >110 мм рт. ст.;
- пациенты репродуктивного возраста, не использующие средства контрацепции; беременные или кормящие грудью женщины;
- сопутствующий прием сильных ингибиторов цитохрома CYP3A4 (например, ингибиторов протеазы вируса иммунодефицита человека или системного кетоконазола) или его индукторов (например, рифампицина, карбамазепина, фенитоина);

- участие в других экспериментальных фармакотерапевтических программах в течение последних 30 дней до начала скрининга;
- ожидаемая продолжительность жизни больного менее 3 мес.

Использование пациентами нестероидных противовоспалительных препаратов запрещалось, однако допускался прием аспирина (<100 мг/сут), клопидогреля (75 мг/сут) или их комбинации.

В ходе исследования участники применяли перорально ривароксабан (интенсивный курс в течение первых 3 нед – 15 мг 2 р/сут, затем 20 мг 1 р/сут) или рассчитанную в соответствии с массой тела дозу эноксапарина (1 мг/кг 2 р/сут подкожно), а затем в течение первых 48 ч после рандомизации антагонист витамина К (варфарин или аценокумарол) в дозе, необходимой для поддержания международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0 (целевое значение 2,5). Длительность терапии составляла 3, 6 или 12 мес, ее определял лечащий врач на основании клинической оценки состояния пациента при исходном визите. Прием эноксапарина прекращали, если МНО превышало 2,0 на протяжении 2 последующих дней и пациент получал препарат в течение не менее чем 5 дней. Контроль МНО проводили не реже 1 раза в месяц. Время, в течение которого МНО находилось в пределах терапевтического диапазона, рассчитывали для каждого больного с момента прекращения приема гепарина до окончания лечения, включая перерывы в его приеме. Все пациенты, рандомизированные в группу ривароксабана, получали фиксированные дозы, в том числе лица с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин), а также с высокой или низкой массой тела.

Оценка эффективности и безопасности терапии

Первичной конечной точкой эффективности была общая заболеваемость симптомным рецидивирующим ВТЭ, определяемая как сочетание ТГВ, нефатальной и фатальной ТЭЛА с использованием следующих диагностических критериев.

• *Рецидивирующий ТГВ* – невозможность полного пережатия другого венозного сегмента глубокой вены; значительное увеличение диаметра (на ≥ 4 мм) ранее пораженного сосуда при сдавливании ультразвуковым датчиком по сравнению с результатами предыдущего УЗИ; появление нового внутрисосудистого дефекта наполнения при флебографии.

• *Рецидивирующая ТЭЛА* – появление нового внутрисосудистого дефекта наполнения на спиральной КТ или легочной ангиографии; уменьшение диаметра сосуда на $\geq 2,5$ мм на легочной ангиографии; новый дефект перфузии не менее 75% сегмента легких с соответствующей нормальной вентиляцией (дефект высокой вероятности); новый дефект перфузии (за исключением дефектов высокой вероятности), связанный с ТГВ, о чем свидетельствуют УЗИ или флебография.

• *Фатальная ТЭЛА* – устанавливали на основании объективного диагностического тестирования (вскрытия) в случаях смерти, которые нельзя было объяснить другими причинами или когда ТЭЛА в качестве вероятной причины нельзя с полной уверенностью исключить.

Первичным исходом безопасности стала комбинированная точка, включающая большое или клинически значимое небольшое кровотечение. Согласно определению, *кровотечение считается большим*, если оно:

- сопровождается снижением уровня гемоглобина на ≥ 20 г/л;
- служит причиной для переливания двух и более единиц эритроцитарной массы;
- является внутримозговым или кровоизлиянием в забрюшинное пространство или в жизненно важные органы;
- привело к смерти.

Клинически значимым небольшим кровотечением считается кровотечение, не отвечающее критериям большого кровотечения, но связанное с необходимостью медицинского вмешательства, незапланированным визитом к врачу, прерыванием или прекращением исследуемой терапии, а также с любым другим дискомфортом, в том числе болью или нарушением ежедневной деятельности пациента.

Вторичные конечные точки включали общую смертность, сосудистые события (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку или системную эмболию), а также *общую клиническую пользу*, состоящую из первичной конечной точки эффективности в сочетании с большим кровотечением.

Для подтверждения того, что применение ривароксабана не уступает стандартной терапии, требовалось наступление как минимум 88 повторных событий. Первичный анализ эффективности был выполнен как ИТТ-анализ с использованием стратифицированной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Анализ безопасности проводили у всех пациентов, применявших исследуемый препарат, включая все случаи кровотечения, которые развились у больных во время лечения или в течение 2 дней после отмены ривароксабана.

Результаты

В период с марта 2007 по сентябрь 2009 года в общей сложности в исследование были рандомизированы 3449 пациентов. Исходные характеристики участников и данные о лечении ривароксабаном или эноксапарином в сочетании с антагонистом витамина К (стандартная терапия) приведены в таблице 1.

В группе стандартной терапии средняя продолжительность применения эноксапарина составила 8 дней, при этом МНО в конце лечения превысило значение 2,0 у 80,8% больных. В целом МНО находилось в терапевтическом диапазоне 57,7% времени, >3,0 – 16,2% времени и <2,0 – 24,4% времени.

В ходе исследования у пациентов с острым симптомным ТГВ ривароксабан, принимаемый перорально, по первичной конечной точке эффективности (суммарная частота симптомных повторных ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА) не уступал стандартной терапии, состоящей из эноксапарина с последующим назначением антагонистов витамина К (2,1 против 3,0% соответственно; отношение рисков (ОР) – 0,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,44-1,04; $p < 0,0001$) (рис. 1; табл. 2). К 21-му дню (конец приема ривароксабана 2 р/сут и переход на прием препарата 1 р/сут) первичной конечной точки эффективности достигли 21 пациент (1,2%)

глубоких вен и вторичной профилактики исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-Extension

в группе ривароксабана и 29 больных (1,7%) в группе стандартной терапии. Результаты анализа по полученному лечению (on-treatment) и анализа в соответствии с протоколом (per protocol) были аналогичны данным, полученным в ходе ИТТ-анализа.

Кроме того, 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; табл. 3). Случаев ухудшения функции печени, которые можно было бы связать с терапией, зафиксировано не было. Ривароксабан хорошо переносился пациентами; частота досрочного прекращения лечения вследствие развития побочных эффектов была одинаково низкой в обеих группах.

По показателю общей клинической пользы ривароксабан значительно превосходил стандартную терапию (2,9 против 4,2% соответственно; ОР 0,67; 95% ДИ 0,47-0,95; $p=0,03$). По другим дополнительным конечным точкам, таким как общая смертность (2,2 против 2,9% соответственно; ОР 0,67; ДИ 0,44-1,02) и частота кардиоваскулярных событий (0,7 против 0,8% соответственно; ОР 0,85; ДИ 0,39-1,85), группы лечения статистически не различались. Сочетание превышения уровня АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы и уровня билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы было отмечено у 2 пациентов (0,1%) в группе ривароксабана и у 4 больных (0,2%) в группе стандартной терапии.

Исследование EINSTEIN-Extension

The Continued Treatment Study (EINSTEIN-Extension) — еще одно исследование масштабной программы разработки ривароксабана. Цель его проведения — изучить эффективность и безопасность продления приема ривароксабана для вторичной профилактики симптомного ВТЭ на 6 или 12 мес после завершения курса лечения длительностью 6 или 12 мес.

В данное двойное слепое исследование включали пациентов с подтвержденным симптомным ТГВ или ТЭЛА, завершивших 6- или 12-месячный курс лечения антагонистом витамина К (аценокумаролом или варфарином) по поводу острого эпизода ВТЭ либо принимавших участие в исследованиях III фазы EINSTEIN-DVT или EINSTEIN-PE, в рамках которых они получали ривароксабан или антагонист витамина К в течение такого же периода. В исследование не включали больных с клиренсом креатинина <30 мл/мин, клинически значимыми заболеваниями печени или с повышением уровня АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы, бактериальным эндокардитом, активным кровотечением или его высоким риском, тяжелой АГ (систолическим АД >180 мм рт. ст., диастолическим АД >110 мм рт. ст.); пациентов репродуктивного возраста, не использующих средства контрацепции; беременных или кормящих грудью, а также принимавших участие в других экспериментальных фармакотерапевтических программах в течение последних 30 дней до начала скрининга. Больные, которые на момент включения в исследование принимали сильные ингибиторы или индукторы цитохрома CYP3A4, а также лица с ожидаемой продолжительностью жизни менее 3 мес также не принимали участия в исследовании. Как и в EINSTEIN-DVT, использование больными нестероидных противовоспалительных препаратов запрещалось, однако допускался прием аспирина (<100 мг/сут), клопидогреля (75 мг/сут) или их комбинации.

Все участники были рандомизированы для получения ривароксабана в дозе 20 мг 1 р/сут или плацебо на протяжении дополнительных 6 или 12 мес.

Оценка эффективности и безопасности терапии

Для оценки эффективности лечения применялась методика ИТТ-анализа с использованием стратифицированной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Первичная конечная точка эффективности в данном исследовании была аналогична таковой в исследовании EINSTEIN-DVT — развитие симптомного рецидивирующего ВТЭ, определяемого как сочетание ТГВ или нефатальной или фатальной ТЭЛА (диагностические критерии описаны выше). Вторичные конечные точки включали общую смертность, сосудистые события (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку или системную эмболию), а также общую клиническую пользу, определяемую как комбинацию первичной конечной эффективности и больших кровотечений.

Анализ безопасности включал всех пациентов, которые получили исследуемый препарат. Первичной конечной точкой безопасности в испытании служило появление большого кровотечения на фоне терапии исследуемым препаратом или в течение 2 дней после его отмены. Также проводился анализ безопасности лечения по вторичной конечной точке, которая заключалась в совокупности больших или небольших, но клинически значимых кровотечений.

Результаты

С февраля 2007 по март 2009 года в исследование включили 1197 пациентов. Из них 34,1% завершили испытание Acute DVT Study и 19,1% — Acute PE Study в ходе программы развития ривароксабана EINSTEIN. Исходные характеристики больных и данные о лечении ривароксабаном или плацебо приведены в таблице 4.

Результаты исследования показали, что ривароксабан в дозе 20 мг 1 р/сут достоверно снижает риск рецидива симптомного ВТЭ по сравнению с плацебо у пациентов, получавших лечение по поводу ранее развившихся ТГВ или ТЭЛА (рис. 3; табл. 5). Препарат обеспечил достоверное снижение относительного риска развития повторного симптомного ВТЭ на 82% по сравнению с плацебо (1,3 против 7,1% соответственно; $p<0,001$). По показателю общей клинической пользы ривароксабан значительно превосходил стандартную терапию (2,0 против 7,1% соответственно; ОР 0,28; 95% ДИ 0,15- 0,53; $p<0,001$).

Наряду с высокой эффективностью ривароксабана по сравнению с плацебо частота кровотечений в группе активной терапии оставалась низкой (табл. 6). Частота больших кровотечений (первичная конечная точка безопасности) была низкой и статистически не различалась между группами ривароксабана и плацебо (0,7 против 0% соответственно; $p=0,11$). Частота наступления вторичной конечной точки, включавшей

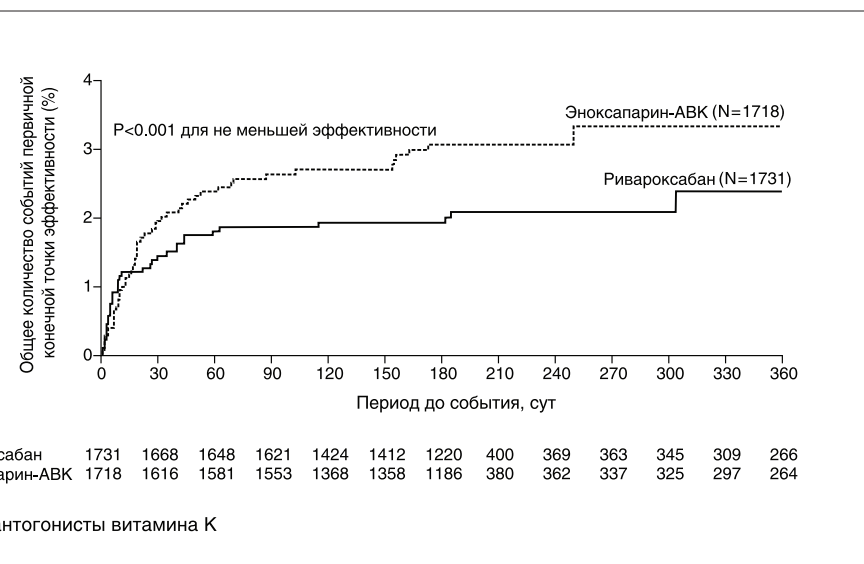


Рис. 1. Первичные конечные точки оценки эффективности в исследовании EINSTEIN-DVT

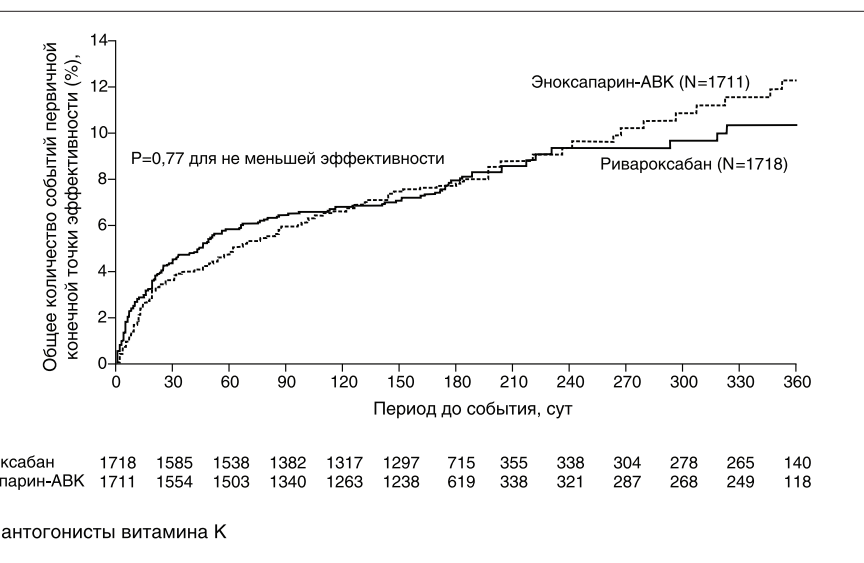


Рис. 2. Первичные конечные точки оценки безопасности в исследовании EINSTEIN-DVT

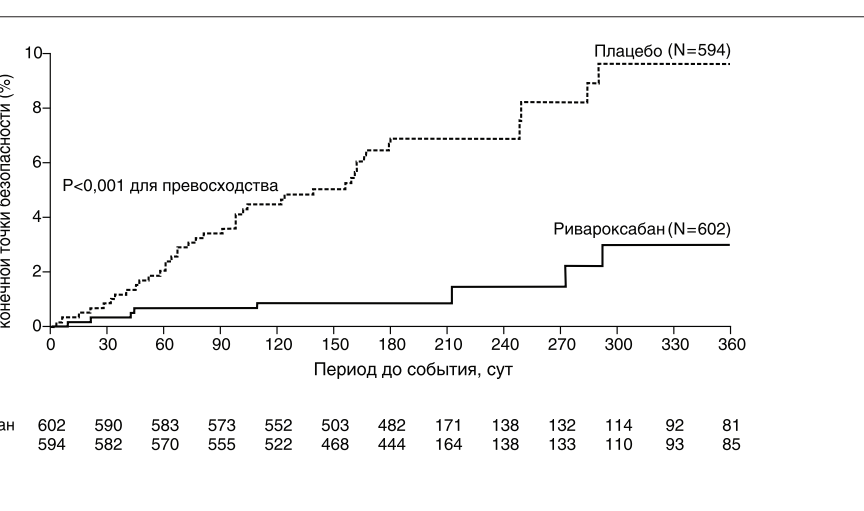


Рис. 3. Первичные конечные точки для оценки эффективности в исследовании EINSTEIN-Extension

совокупность впервые развившихся больших и небольших клинически значимых кровотечений, статистически достоверно различалась между группами ривароксабана и плацебо (6,0 против 1,2% соответственно; $p<0,001$).

В рамках исследования ривароксабан хорошо переносился пациентами. По результатам анализа гепатотоксичности повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы наблюдалось у 1,9% больных группы ривароксабана и у 0,5% — группы плацебо; ни у одного из участников не был отмечен рост уровня АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы с повышением уровня общего билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы. Также не было зафиксировано случаев тяжелого поражения печени. Частота сосудистых событий между группами не различалась: они произошли у 3 пациентов в группе ривароксабана и у 4 в группе плацебо.

Обсуждение

Анализ результатов исследований показывает, что ривароксабан, применяемый в монотерапии острого ТГВ, имеет эффективность и безопасность, сопоставимые с препаратами стандартной терапии, а также высокоэффективен в профилактике рецидивов по сравнению с плацебо в качестве продолжения лечения ВТЭ, при этом ассоциируется с приемлемым риском кровотечений.

Исследование подтвердило, что показатели эффективности и безопасности лечения не зависели от возраста, пола и массы тела больных, а также от состояния функции почек. Следовательно, необходимости в коррекции дозы ривароксабана нет.

Продолжение на стр. 26.



Ривароксабан в лечении острого тромбоза глубоких вен и вторичной профилактики венозного тромбоза: результаты исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-Extension

Продолжение. Начало на стр. 24.

Таблица 1. Характеристики пациентов и показатели терапии в исследовании EINSTEIN-DVT		
Характеристика	Ривароксабан (n=1731)	Стандартная терапия (n=1718)
Средний возраст, лет	55,8	56,4
Начальный диагноз, n:		
– ТГВ	1708	1697
– ТЭЛА	12	11
Причина ТГВ или ТЭЛА, n (%):		
– неспровоцированная	1055 (60,9)	1083 (63,0)
– иммобилизация	265 (15,3)	260 (15,1)
– прием эстрогенсодержащих препаратов	140 (8,1)	115 (6,7)
– рак	118 (6,8)	89 (5,2)
– недавняя операция или травма	338 (19,5)	335 (19,5)
– послеродовая	6 (0,3)	11 (0,6)
Средняя продолжительность от начала симптомов заболевания до момента рандомизации, дней	5	5
Ранее перенесенный эпизод ВТЭ, n (%)	336 (19,4)	330 (19,2)
Длительность терапии, n (%):		
– 3 мес	208 (12,0)	203 (11,8)
– 6 мес	1083 (62,6)	1083 (63,0)
– 12 мес	440 (25,4)	432 (25,1)
Предварительный прием НМГ, НФГ, фондапаринукса, n (%):		
– 1 день	1192 (68,9)	1139 (66,3)
– 2 дня	68 (3,9)	67 (3,9)
– более 2 дней	4 (0,2)	7 (0,4)
Средняя длительность терапии исследуемым препаратом, дни:		
– 3-месячный период	93	93
– 6-месячный период	182	181
– 12-месячный период	354	353
Досрочное прекращение терапии, n (%):		
– в том числе в связи с развитием побочных эффектов	196 (11,3)	244 (14,2)
	74 (4,3)	67 (3,9)

Таблица 2. Показатели эффективности терапии в исследовании EINSTEIN-DVT				
Результат терапии	Ривароксабан (n=1731)	Стандартная терапия (n=1718)	ОР	p
Рецидив ВТЭ, n (%):				
– фатальная ТЭЛА, n	36 (2,1)	51 (3,0)		
– нельзя исключить ТЭЛА, n	1	0		
– нефатальная ТЭЛА, n	3	6	0,68	<0,001
– рецидив ТГВ и ТЭЛА, n	20	18		
– рецидив ТГВ, n	1	0		
– рецидив ТГВ, n	14	28		
Общая клиническая польза (основная конечная точка эффективности + большие кровотечения), n (%)	51 (2,9)	73 (4,2)	0,67	0,03

Таблица 3. Показатели безопасности терапии в исследовании EINSTEIN-DVT				
Результат терапии	Ривароксабан (n=1731)	Стандартная терапия (n=1711)	ОР	p
Первое большое или клинически значимое небольшое кровотечение, n (%)	139 (8,1)	138 (8,1)	0,97	0,77
Большое кровотечение, n (%):				
– вызвавшее смерть	14 (0,8)	20 (1,2)		
– в жизненно важный орган	1 (<0,1)	5 (0,3)	0,65	0,21
– сопровождавшееся снижением гемоглобина ≥ 2 г/дл или переливанием крови ≥ 2 ед	3 (0,2)	3 (0,2)		
	10 (0,6)	12 (0,7)		
Клинически значимое небольшое кровотечение, n (%)	126 (7,3)	119 (7,0)		
Общая смертность, n (%)	38 (2,2)	49 (2,9)	0,67	0,06
Причины смерти, n:				
– ТЭЛА или нельзя исключить ТЭЛА	4	6		
– кровотечение	2	5		
– рак	25	20		
– сердечно-сосудистые заболевания	2	4		
– другие	6	14		
Любые нежелательные явления на протяжении исследования, n (%):	1078 (62,7)	1080 (63,1)		
– в том числе серьезные	201 (12,0)	233 (13,6)		

Также результаты исследования свидетельствуют об отсутствии гепатотоксичности препарата. Кроме того, показатели общей смертности и частота сердечно-сосудистых событий были низкими и достоверно не отличались между исследуемыми группами пациентов.

Важной особенностью исследования EINSTEIN-DVT было применение ривароксабана в качестве монотерапии ТГВ вместо НМГ и антагониста витамина К. В то же время эффективность лечения в течение первых недель была сопоставимой в обеих группах пациентов. Более того, в отношении заданного показателя общей клинической пользы (первичная конечная точка эффективности + большие кровотечения) монотерапия ривароксабаном имела преимущество перед стандартной терапией. Таким образом, монотерапия ривароксабаном может стать новым стандартом лечения ТГВ.

Целью исследования EINSTEIN-Extension было изучить соотношение польза/риск, когда прием ривароксабана начинали через 6-12 мес после терапии антикоагулянтами.

Таблица 4. Характеристики пациентов и показатели терапии в исследовании EINSTEIN-Extension		
Характеристика	Ривароксабан (n=602)	Плацебо (n=594)
Средний возраст, лет	58,2	58,4
Начальный диагноз, n:		
– ТГВ	386	356
– ТЭЛА	216	238
Причина ТГВ или ТЭЛА, n (%):		
– неспровоцированная	440 (73,1)	441 (74,2)
– иммобилизация	89 (14,8)	77 (13,0)
– прием эстрогенов	23 (3,8)	22 (3,7)
– рак	28 (4,7)	26 (4,4)
– недавняя операция или травма	21 (3,5)	28 (4,7)
– послеродовая	1 (0,2)	0
Средняя продолжительность от начала симптомов заболевания до момента рандомизации, дней	204	206
Ранее перенесенный эпизод ВТЭ, n (%)	108 (17,9)	84 (14,1)
Длительность терапии, n (%):		
– 6 мес	360 (59,8)	357 (60,1)
– 12 мес	242 (40,2)	237 (39,9)
Предварительный прием препаратов, n (%):		
– антагонистов витамина К 6-12 мес	429 (71,3)	434 (73,1)
– ривароксабана 6-12 мес	173 (28,7)	160 (26,9)
Длительность терапии исследуемым препаратом, дни:		
– 6-месячный период	181	
– 12-месячный период	264	265
Досрочное прекращение терапии, n (%):		
– в том числе в связи с развитием побочных эффектов	76 (12,6)	93 (15,7)
	39 (6,5)	18 (3,0)

Таблица 5. Показатели эффективности терапии в исследовании EINSTEIN-Extension				
Результат терапии	Ривароксабан (n=602)	Плацебо (n=594)	ОР	p
Рецидив ВТЭ, n (%):				
– фатальная ТЭЛА, n	8 (1,3)	42 (7,1)		
– нельзя исключить ТЭЛА, n	0	1		
– нефатальная ТЭЛА, n	1	0	0,18	<0,001
– рецидив ТГВ, n	2	13		
– рецидив ТГВ, n	5	31		
Общая клиническая польза (первичная конечная точка эффективности плюс большие кровотечения), n (%)	12 (2,0)	42 (7,1)	0,28	<0,001

Таблица 6. Показатели безопасности терапии в исследовании EINSTEIN-Extension				
Результат терапии	Ривароксабан (n=598)	Плацебо (n=590)	ОР	p
Большое кровотечение, n (%):				
– вызвавшее смерть, n	4 (0,7)	0		0,11
– в жизненно важный орган, n	0	0		
– сопровождавшееся снижением гемоглобина ≥ 2 г/дл или переливанием крови ≥ 2 ед, n	0	0		
	4	0		
Клинически значимое небольшое кровотечение, n (%)	32 (5,4)	7 (1,2)	–	
Общая смертность, n (%)	1 (0,2)	2 (0,3)	–	
Причины смерти, n:				
– ТЭЛА или нельзя исключить ТЭЛА	1	1		
– кровотечение	0	0		
– рак	0	1		
– сердечно-сосудистые заболевания	0	0		
– другие	0	0		

В этот период необходимо принять во внимание долгосрочные риски повторного ВТЭ, особенно в тех случаях, когда прекращается прием антикоагулянтов. Ривароксабан снижает частоту рецидивов на 82%, при этом незначительно повышая риск больших кровотечений (0,7%; ни одного случая фатального кровотечения).

Несмотря на то что в исследовании EINSTEIN-Extension частота небольших клинически значимых кровотечений увеличилась с 1,2% в группе плацебо до 5,4% в группе ривароксабана, эти кровотечения были преимущественно из слизистых оболочек и в большинстве случаев (в 81%) пациенты вскоре возобновляли или продолжали прием препарата. В целом можно утверждать, что терапия ривароксабаном имеет хорошее соотношение польза/риск.

Терапия в контрольной группе в исследовании EINSTEIN-DVT являлась высококачественным стандартом, о чем свидетельствует то, что около 58% общего времени МНО находилось в пределах терапевтического диапазона; аналогичные результаты были получены в других недавних исследованиях. Еще одним подтверждением обоснованности действий клиницистов является небольшое количество участников исследования, которые выбыли из последующего наблюдения.

Таким образом, монотерапия ривароксабаном – первым таблетированным прямым ингибитором фактора Ха – в дозе 15 мг 2 р/сут в течение первых 3 нед, а затем по 20 мг 1 р/сут может обеспечить простой, эффективный и безопасный, не требующий постоянного лабораторного мониторинга режим стартового лечения ТГВ, а также долгосрочной вторичной профилактики ВТЭ.

Статья опубликована в The New England Journal of Medicine 4 декабря 2010 г.

Перевела с англ. Ольга Татаренко

