

Эффективность и безопасность перорального антикоагулянта ДИМОЛЕГИН в сравнении с эноксапаринем натрия для профилактики венозных тромбозмболических осложнений после эндопротезирования крупных суставов (тазобедренного или коленного): рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование

© В.И. ЗАГРЕКОВ¹, А.К. УСОВ², А.К. ВОРОНЦОВ³, Н.Г. САПРОНОВА⁴, М.В. ГИРКАЛО⁵, А.В. ЛЫЧАГИН⁶, К.А. АПАРЦИН⁷, И.А. ЗОЛОТУХИН⁸, Н.В. ЛОМАКИН⁹, Д.А. СЫЧЕВ¹⁰

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середякина», Самара, Россия;

³ГБУЗ «Брянская городская больница №1», Брянск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁵Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Саратов, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁷ООО «Байкальский центр биомедицинских исследований», Иркутск, Россия;

⁸ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

¹⁰ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского Минобрнауки России и ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Введение. Одним из наиболее распространенных последствий эндопротезирования крупных суставов (тазобедренного или коленного) является развитие венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО). Цель настоящего исследования — оценить, является ли пероральный препарат ДИМОЛЕГИН не менее эффективным, чем препарат Клексан (МНН: эноксапарин натрия), для подкожного введения в качестве средства профилактики ВТЭО после эндопротезирования крупных суставов.

Материал и методы. Проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование III фазы с двойной маскировкой, выполненное по дизайну не меньшей эффективности. В исследование были включены пациенты, перенесшие плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава. Основной исход — комбинация случаев симптомного/бессимптомного тромбоза глубоких вен, несмертельной тромбозмболии легочной артерии, смерти от любой причины.

Результаты. Пациенты ($n=215$) были рандомизированы на две группы: ДИМОЛЕГИН 60 мг перорально 1 раз в сутки ($n=107$) и эноксапарин натрия 40 мг подкожно 1 раз в сутки ($n=108$). Частота ВТЭО в группе препарата ДИМОЛЕГИН составила 3,74% против 7,41% в группе эноксапарина натрия. Разница рисков составила –3,67% (97,19% доверительный интервал: от –11,58 до 3,83%), что не превышало порог наименьшей эффективности (4%). Препараты были сопоставимы по основному показателю безопасности — частоте геморрагических осложнений (19,63% против 29,63%, $p=0,123$).

Заключение. Пероральный препарат ДИМОЛЕГИН не уступает препарату Клексан (МНН: эноксапарин натрия) по эффективности в качестве профилактики ВТЭО после эндопротезирования крупных суставов (тазобедренного или коленного), а также обладает сопоставимым профилем безопасности.

Ключевые слова: венозные тромбозмболические осложнения, эндопротезирование суставов, ДИМОЛЕГИН, эноксапарин натрия, антикоагулянтная терапия, клиническое исследование.

Информация об авторах:

Загреков В.И. — <https://orcid.org/0000-0001-8235-7705>; e-mail: zagrekov@list.ru

Усов А.К. — <https://orcid.org/0000-0002-4510-0959>; e-mail: usov82@gmail.com

Воронцов А.К. — <https://orcid.org/0000-0002-3730-1005>; e-mail: ale92112855@yandex.ru

Сапронова Н.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-9650-848X>; e-mail: sapronovang@yandex.ru

Гиркало М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5847-1153>; e-mail: girkalo@mail.com

Лычагин А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2202-8149>; e-mail: dr.lychagin@mail.ru

Апарцин К.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0577-9001>; e-mail: dr.apartsin@yahoo.com

Золотухин И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6563-0471>

Ломакин Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8830-7231>; e-mail: lomakinnikita@gmail.com

Сычев Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; e-mail: Sychev.da@med.ru

Автор, ответственный за переписку: Золотухин И.А. — e-mail: zoloto70@bk.ru

Как цитировать:

Загреков В.И., Усов А.К., Воронцов А.К., Сапронова Н.Г., Гиркало М.В., Лычагин А.В., Апарцин К.А., Золотухин И.А., Ломакин Н.В., Сычев Д.А. Эффективность и безопасность перорального антикоагулянта ДИМОЛЕГИН в сравнении с эноксапарином натрия для профилактики венозных тромбозмболических осложнений после эндопротезирования крупных суставов (тазобедренного или коленного): рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2025;18(5):577–585. <https://doi.org/10.17116/kardio202518051577>

Efficacy and Safety of the Oral Anticoagulant DIMOLEGIN Compared to Enoxaparin Sodium for the Prevention of Venous Thromboembolism Following Major Joint Replacement Surgery (hip or knee arthroplasty): A Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial

© V.I. ZAGREKOV¹, A.K. USOV², A.K. VORONTSOV³, N.G. SAPRONOVA⁴, M.V. GIRKALO⁵, A.V. LYCHAGIN⁶, K.A. APARTSIN⁷, I.A. ZOLOTUKHIN⁸, N.V. LOMAKIN⁹, D.A. SYCHEV¹⁰

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia;

³Bryansk City Hospital No. 1, Bryansk, Russia;

⁴Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

⁵Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov, Russia;

⁶First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

⁷Baikal Biomedical Research Center LLC, Irkutsk, Russia;

⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁹Central Clinical Hospital with Polyclinic, Moscow, Russia;

¹⁰Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky and Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. One of the most common complications following major joint replacement surgery (hip or knee arthroplasty) is the development of venous thromboembolism (VTE). The aim of this study was to evaluate whether the oral drug DIMOLEGIN is non-inferior in efficacy compared to subcutaneous Clexane (INN: enoxaparin sodium) as a means of preventing VTE after major joint replacement surgery.

Material and methods. This was a multicenter, randomized, controlled, double-blind phase III trial with a double-dummy design, conducted according to a non-inferiority framework. The study included patients undergoing elective total hip or knee arthroplasty. The composite primary endpoint included symptomatic or asymptomatic deep vein thrombosis, non-fatal pulmonary embolism, or death from any cause.

Results. A total of 215 patients were randomized into two groups: DIMOLEGIN 60 mg orally once daily ($n=107$) and enoxaparin sodium 40 mg subcutaneously once daily ($n=108$). The incidence of VTE was 3.74% in the DIMOLEGIN group versus 7.41% in the enoxaparin sodium group. The risk difference was -3.67% (97.19% confidence interval: -11.58% to 3.83%), which did not exceed the predefined non-inferiority margin of 4%. The incidence of hemorrhagic complications was comparable between the groups (19.63% vs 29.63%, $p=0.123$).

Conclusion. Oral anticoagulant DIMOLEGIN is non-inferior to Clexane (INN: enoxaparin sodium) in the prevention of VTE following major joint replacement surgery (hip or knee arthroplasty) and demonstrates a comparable safety profile.

Keywords: venous thromboembolism, joint replacement, DIMOLEGIN, enoxaparin sodium, anticoagulant therapy, clinical trial.

Information about the authors:

Zagrekov V.I. — <https://orcid.org/0000-0001-8235-7705>; e-mail: zagrekov@list.ru

Usov A.K. — <https://orcid.org/0000-0002-4510-0959>; e-mail: usov82@gmail.com

Vorontsov A.K. — <https://orcid.org/0000-0002-3730-1005>; e-mail: ale92112855@yandex.ru

Sapronova N.G. — <https://orcid.org/0000-0001-9650-848X>; e-mail: sapronovang@yandex.ru

Girkalo M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5847-1153>; e-mail: girkalo@mail.com

Lychagin A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2202-8149>; e-mail: dr.lychagin@mail.ru

Apartsin K.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0577-9001>; e-mail: dr.apartsin@yahoo.com

Zolotukhin I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6563-0471>

Lomakin N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8830-7231>; e-mail: lomakinnikita@gmail.com

Sychev D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; e-mail: Sychev.da@med.ru

Corresponding author: Zolotukhin I.A. — e-mail: zoloto70@bk.ru

To cite this article:

Zagrekov VI, Usov AK, Vorontsov AK, Sapronova NG, Girkalo MV, Lychagin AV, Apartsin KA, Zolotukhin IA, Lomakin NV, Sychev DA. Efficacy and Safety of the Oral Anticoagulant DIMOLEGIN Compared to Enoxaparin Sodium for the Prevention of Venous Thromboembolism Following Major Joint Replacement Surgery (hip or knee arthroplasty): A Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2025;18(5):577–585. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio202518051577>

Введение

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — одно из наиболее частых и потенциально жизнеугрожающих последствий крупных ортопедических вмешательств, включая эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов. По данным литературы, при отсутствии профилактики частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) после таких операций может достигать 45–70%, а в 4–5% случаев осложняется тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) [1, 2].

Внедрение медикаментозной тромбопрофилактики позволило существенно снизить частоту ВТЭО в послеоперационном периоде, однако риск их развития по-прежнему сохраняется. Вопрос о выборе оптимального антикоагулянта остается предметом активного обсуждения, поскольку единый стандарт профилактики ВТЭО после эндопротезирования до сих пор не установлен, а данные об эффективности и безопасности различных препаратов остаются противоречивыми [3–7].

Результаты крупных сетевых метаанализов подтверждают, что ряд пероральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан) демонстрирует высокую эффективность в профилактике ВТЭО у пациентов, перенесших эндопротезирование крупных суставов [8, 9]. По данным метаанализа 70 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавшего более 55 000 пациентов, ингибиторы фактора Ха снижали риск ВТЭО эффективнее низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (отношение шансов (ОШ) 0,55) [10].

Несмотря на это, НМГ, такие как эноксапарин натрия, по-прежнему используются как стандартные препараты для профилактики ВТЭО. Однако их инъекционная форма ограничивает удобство применения и снижает приверженность пациентов терапии. В связи с этим существует явная клиническая потребность в пероральных антикоагулянтах с сопоставимой эффективностью и безопасностью [11–13].

ДИМОЛЕГИН — новый отечественный прямой ингибитор фактора Ха, предназначенный для перорального применения, который является перспективной заменой традиционным инъекционным препаратам.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата ДИМОЛЕГИН в сравнении с препаратом Клексан (МНН: эноксапарин натрия) в отношении профилактики ВТЭО у пациентов, перенесших протезирование крупных суставов (тазобедренного или коленного).

Материал и методы

Дизайн исследования

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование III фазы в параллельных группах (РКИ №244 от 26 июня 2024 г.; NCT07124819) проводилось в 8 медицинских учреждениях Российской Федерации.

Участники исследования

В исследование были включены взрослые пациенты (старше 18 и до 80 лет) обоих полов, которым было запла-

нировано проведение первичного одностороннего эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Ключевые критерии не включения:

- повышенный риск тромбоза (ТГВ и/или ТЭЛА в анамнезе, гиперкоагуляция);
- повышенный риск кровотечения (активная язва и/или эрозии желудка или двенадцатиперстной кишки);
- активные кровотечения в течение 6 мес до визита скрининга;
- активное заболевание печени (вирусный гепатит В или С, цирроз печени) и желчевыводящих путей;
- нефротический синдром, значимые заболевания почек с явлениями нефротического синдрома (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- значимые отклонения лабораторных показателей (повышение уровней печеночных аминотрансфераз, низкий уровень гемоглобина, нарушение показателей системы коагуляции и др.);
- индекс массы тела (ИМТ) <18,5 или >40 кг/м²;
- гиперчувствительность к действующим или вспомогательным веществам или наличие противопоказаний к назначению препаратов;
- необходимость в постоянной антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии;
- прием сильных ингибиторов/индукторов цитохрома P450 3A4 или P-гликопротеина (если невозможно прекратить за ≥7 дней до начала);
- беременность или период лактации.

Процедуры и вмешательства

Исследование включало три основных периода: скрининговый период, период лечения и период последующего наблюдения. Графическая схема проведения исследования представлена на **рис. 1**.

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения и не соответствующие ни одному из критериев не включения, были рандомизированы в одну из двух групп терапии:

- группа 1: ДИМОЛЕГИН 60 мг перорально 1 раз в сутки+плацебо эноксапарина натрия подкожно;
- группа 2: эноксапарин натрия в дозе 40 мг подкожно 1 раз в сутки+плацебо препарата ДИМОЛЕГИН перорально.

Оценку результатов исследования проводили как в общей популяции, так и внутри подгрупп согласно протезируемому суставу:

- подгруппа А: пациенты, которым выполняли эндопротезирование тазобедренного сустава;
- подгруппа Б: пациенты, которым выполняли эндопротезирование коленного сустава.

В обеих группах первую подкожную инъекцию (эноксапарин натрия или его плацебо) выполняли за 12±1 ч до операции, а вторую — через 12±1 ч после хирургического вмешательства при достижении гемостаза. Первый пероральный прием (ДИМОЛЕГИН или его плацебо) осуществлялся через 6–10 ч после операции.

Далее пациенты продолжали получать исследуемую терапию 1 раз в сутки в соответствии с действующими рекомен-

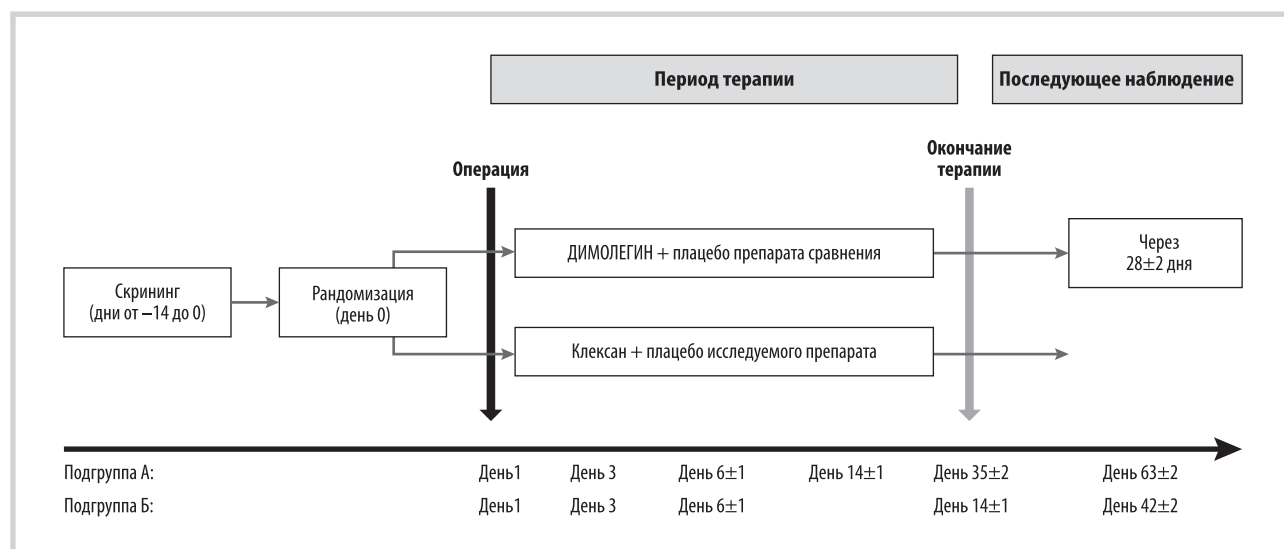


Рис. 1. Графическая схема дизайна исследования.

Fig. 1. Schematic diagram of the study design.

дациями по тромбопрофилактике [14]: длительность лечения составляла 35 ± 2 дня для пациентов с эндопротезированием тазобедренного сустава (подгруппа А) и 14 ± 1 день для пациентов с эндопротезированием коленного сустава (подгруппа Б).

После выписки выдача и контроль приема исследуемых препаратов осуществлял специально обученный расслепленный персонал исследовательского центра амбулаторно. Препараты не передавали пациентам для самостоятельного применения, что обеспечивало строгое соблюдение назначенного режима терапии и уровня комплаентности пациентов. Завершение терапии сопровождалось визитом оценки, а затем — визитом последующего наблюдения через 28 ± 2 дня.

В случае наступления основного исхода или перехода на другую антикоагулянтную терапию лечение завершали досрочно, как и участие пациента в основном этапе исследования. При этом пациент не был классифицирован как выбывший досрочно и проходил визиты окончания лечения и последующего наблюдения.

Основные и дополнительные исходы

Основной исход эффективности представлял собой комбинацию всех случаев ТГВ (подтвержденные симптомные и бессимптомные, выявленные при ультразвуковом дуплексном сканировании (УЗДС) вен нижних конечностей), несмертельной ТЭЛА и смерти от любых причин до конца периода наблюдения.

Дополнительные исходы эффективности включали:

- долю пациентов, достигших любого из компонентов основного исхода;
- подтвержденный симптомный ТГВ;
- бессимптомный ТГВ, выявленный по данным УЗДС;
- несмертельную ТЭЛА;
- долю пациентов, перешедших на другую антикоагулянтную терапию;
- общую частоту развития проксимального и дистального ТГВ;

- общую частоту развития несмертельной ТЭЛА;
- общую частоту развития симптомных ВТЭО (ТГВ и ТЭЛА);
- смертность, связанную с развитием ВТЭО;
- общую смертность.

Для оценки безопасности исследуемой терапии выявляли и регистрировали все нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ), которые возникали у пациентов во время участия в исследовании.

Основные исходы безопасности включали:

- долю пациентов, у которых развилось любое геморрагическое осложнение;
- долю пациентов, у которых развилось геморрагическое осложнение определенного типа по шкалам Академического исследовательского консорциума по кровотечениям (Bleeding Academic Research Consortium, BARC) и Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) [15, 16];
- долю пациентов, у которых развилось «большое» и «малое» кровотечение по шкале BARC;
- частоту, количество и характеристики любых НЯ и СНЯ.

Размер выборки

Размер выборки в исследовании был рассчитан с использованием адаптивного группового последовательного дизайна, позволяющего проводить промежуточный анализ и предусматривать досрочное завершение исследования при достижении критериев эффективности или бесперспективности. Для контроля ошибки I рода применяли функцию Хванг-Ши-ДеКани ($\gamma=0,5$) [17].

Первичный расчет предусматривал включение 186 пациентов для промежуточного анализа и 372 — для финального анализа в соотношении 1:1 между группами. С учетом возможных выбытий (до 15%) предполагалось скринировать 480 пациентов.

Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов популяции «по намерению лечить»
Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients in the «intention to treat» population

Параметр	Группа 1 (n=107)	Группа 2 (n=108)
Демографические данные		
возраст, годы (среднее±CO)	62,57±9,38	62,42±9,60
масса тела, кг (среднее±CO)	84,82±14,46	84,39±14,07
ИМТ, кг/м ² (среднее±CO)	30,69±4,74	31,38±5,15
Пол, n (%)		
женский	67 (62,62)	79 (73,15)
мужской	40 (37,38)	29 (26,85)
Локализация эндопротезирования, n (%)		
тазобедренный сустав	68 (63,55)	67 (62,04)
коленный сустав	39 (36,45)	41 (37,96)
Сторона эндопротезирования, n (%)		
правая	63 (58,88)	75 (69,44)
левая	44 (41,12)	33 (30,56)
Основное заболевание, n (%)		
MedDRA PT 10031161 Остеартрит	104 (97,20)	106 (98,15)
MedDRA PT 10031264 Остеонекроз	3 (2,80)	2 (1,85)
Степень тяжести основного заболевания, n (%)		
1-я стадия	0 (0,00)	0 (0,00)
2-я стадия	0 (0,00)	2 (1,85)
3-я стадия	106 (99,07)	106 (98,15)
4-я стадия	1 (0,93)	0 (0,00)

Рандомизация и маскировка

В исследовании проводили отдельную рандомизацию в подгруппах А (эндопротезирование тазобедренного сустава) и Б (эндопротезирование коленного сустава) со стратификацией по исследовательскому центру по группам терапии, при этом для подгрупп А и Б поддерживали соотношение 2:1 в отношении числа включенных пациентов в каждой подгруппе. Рандомизацию проводили с использованием централизованной интерактивной веб-системы (IWRS), каждому участнику автоматически присваивался уникальный рандомизационный номер, исключающий повторное использование.

Для обеспечения двойного слепого характера исследования использовали двойную маскировку, при которой ни пациенты, ни исследовательский персонал не были осведомлены о том, какая терапия назначена конкретному участнику. Плацебо препаратов имело одинаковые характеристики (лекарственная форма, внешний вид, способ применения) с одним из препаратов исследования (ДИМОЛЕГИН или эноксапарин натрия). Подготовка и маркировка препаратов соответствовали требованиям Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP). Ввод/выдача препаратов осуществлялись расслепленным медицинским персоналом, не участвующим в оценке клинических исходов. Все дан-

ные УЗИ вен нижних конечностей оценивались независимым центральным оценщиком. Раскрытие кодов лечения было возможно только при экстренной необходимости через систему IWRS.

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с использованием пакета прикладных статистических программ R версии 4.0.2.

Для оценки наименьшей эффективности ДИМОЛЕГИН по сравнению с эноксапарином натрия сравнивали частоту достижения основного исхода в обеих группах. Препарат считался не менее эффективным, если верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) разницы не превышала заранее заданную границу $\delta=4\%$, рассчитанную на основании результатов аналогичных и собственных исследований.

В рамках анализа результатов применяли адаптивный групповой последовательный дизайн с возможностью досрочного завершения исследования. На промежуточном этапе (при получении 50% информации) использовали методику Хванг-Ши-ДеКани для контроля ошибки I рода. Если одностороннее p -значение было $<0,01405$, исследование завершалось досрочно с дополнительным подтверждением эффективности путем оценки ДИ, рассчитанных по методу Ньюкомба—Вилсона. Дополнительно для анализа основного показателя эффективности применяли байесовские подходы — симметричный метод Джеффри [18, 19].

Применяемый уровень значимости

Суммарную вероятность ошибки I рода (для выявления неуступающей эффективности) устанавливали на уровне 0,025 (2,5%). Для всех остальных параметров вероятность ошибки I рода (двусторонний уровень значимости) устанавливали на уровне 0,05 (5%) для всех сравнений.

Результаты

Скрининг для участия в исследовании прошли 222 пациента, из которых 215 были рандомизированы: 107 — получали препарат ДИМОЛЕГИН и плацебо эноксапарина натрия (Группа 1), 108 — эноксапарин натрия и плацебо препарата ДИМОЛЕГИН (Группа 2). Всего 202 пациента завершили исследование по протоколу (рис. 2).

В полную анализируемую популяцию, популяцию «по намерению лечить» и популяцию безопасности вошли 215 пациентов: 107 — в Группу 1 и 108 — в Группу 2. В популяцию «по протоколу» вошли 202 пациента: 97 — в Группу 1 и 105 — в Группу 2. Поскольку полная анализируемая популяция и популяция «по намерению лечить» в данном исследовании совпадали по составу, для оценки основного и дополнительных исходов эффективности использовали популяцию «по намерению лечить», рассматриваемую в качестве основной анализируемой совокупности данных.

Пациенты обеих групп популяции «по намерению лечить» были сопоставимы по возрасту и антропометриче-

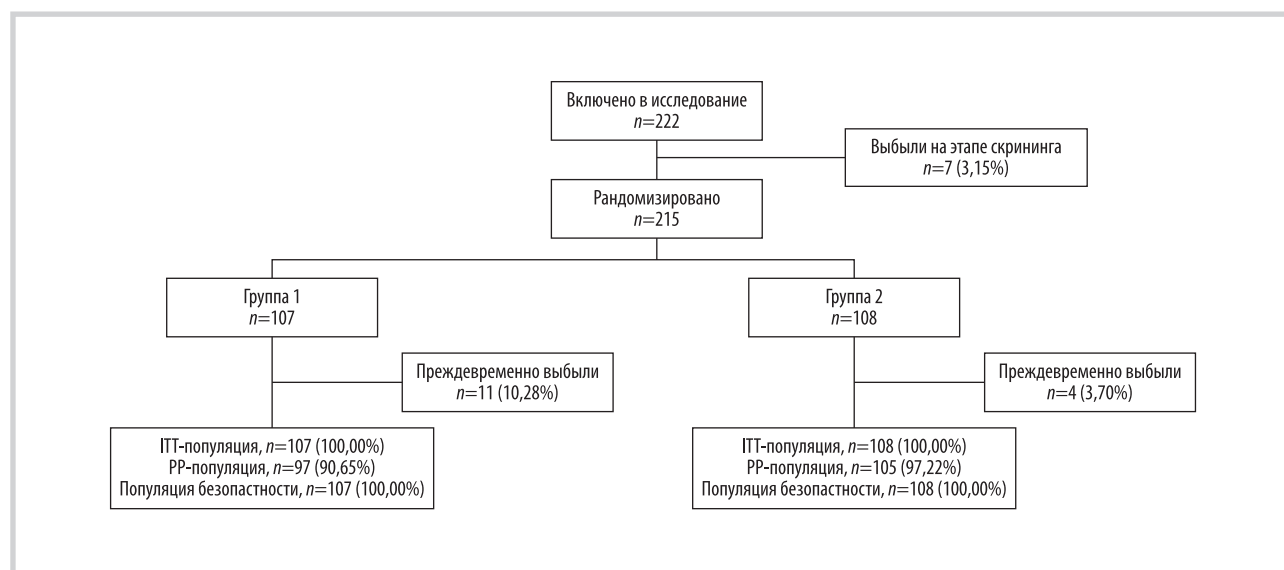


Рис. 2. Диаграмма потока пациентов в исследовании (CONSORT).

В Группе 1 преждевременно выбыли 11 (10,28%) пациентов: 3 (2,80%) — из-за НЯ, которые делают дальнейшее участие в исследовании невозможным, 3 (2,80%) — из-за отзыва согласия, 1 (0,93%) — из-за повышения общего билирубина >2 раза от верхней границы нормы (при подтверждении повторным исследованием), 3 (2,80%) — из-за пропусков приемов препарата в течение 2 дней подряд или 3 раз в течение всего исследования, 1 (0,93%) — из-за смерти пациента. В Группе 2 преждевременно выбыли 4 (3,70%) пациента: 1 (0,93%) — из-за пропусков приемов препарата в течение 2 дней подряд или 3 раз в течение всего исследования, 1 (0,93%) — из-за смерти пациента, 2 (1,85%) — из-за других существенных отклонений от протокола или отказа пациента соблюдать требования протокола.

Fig. 2. Patient flow chart in the study (CONSORT).

In Group 1, 11 (10.28%) patients discontinued: 3 (2.80%) due to AEs that make further participation in the study impossible, 3 (2.80%) due to withdrawal of consent, 1 (0.93%) due to an increase in total bilirubin >2 times the upper normal level (confirmed by a repeat test), 3 (2.80%) due to missed doses of the drug for two consecutive days or three times throughout the study, 1 (0.93%) due to the death. In Group 2, 4 (3.70%) patients discontinued: 1 (0.93%) due to missed doses of the drug for two consecutive days or three times throughout the study, 1 (0.93%) due to death, and 2 (1.85%) due to other significant deviations from the protocol or the patient's refusal to comply with the protocol.

ским характеристикам. Большую часть пациентов в обеих группах составляли женщины (Группа 1 — 62,62%; Группа 2 — 73,15%). Все участники исследования относились к европеоидной расе. Не зарегистрировано статистически значимых различий в характеристиках основного заболевания между группами (табл. 1).

Эффективность

Популяция «по намерению лечить»

Частота достижения любого из компонентов основного исхода (подтвержденный симптомный ТГВ, бессимптомный ТГВ, несмертельная ТЭЛА, смерть по любой причине) составила 3,74% в группе препарата ДИМОЛЕГИН и 7,41% в группе эноксапарина натрия (разница —3,67%; 97,19% ДИ —11,58—3,83%). Верхняя граница двустороннего ДИ разности долей главной переменной не превысила предопределенный порог наименьшей эффективности (4%), что позволяет сделать заключение о наименьшей эффективности препарата ДИМОЛЕГИН в сравнении с эноксапарином натрия (рис. 3).

Результат эффективности дополнительно был подтвержден в популяции «по протоколу» с помощью метода Ньюкомба—Вилсона (ДИ —10,65—3,56%, $p=0,01122$) и симметричного метода Джеффри (ДИ —10,22—3,16%, $p=0,01122$).

Анализ подгрупп по локализации эндопротезирования

При сравнении подгрупп пациентов, которым проводилось эндопротезирование тазобедренного сустава (подгруппы 1А и 2А), различия в эффективности оказались статистически незначимыми (−0,04%; $p=0,08297$). Частота достижения основного исхода составила 2,94% в подгруппе 1А (ДИМОЛЕГИН) и 2,99% в Подгруппе 2А (эноксапарин натрия). В подгруппах пациентов после эндопротезирования коленного сустава (1В и 2В), напротив, была выявлена статистически значимая разница: 5,13% против 14,63%; разница −9,51%; $p=0,01965$), что может свидетельствовать о потенциальных преимуществах препарата ДИМОЛЕГИН в данной категории пациентов. Однако анализ подгрупп носил вспомогательный характер, и основная гипотеза наименьшей эффективности оценивалась в совокупной популяции пациентов вне зависимости от типа эндопротезирования, где ДИМОЛЕГИН продемонстрировал сопоставимую эффективность с эноксапарином натрия.

Безопасность

Геморрагические осложнения

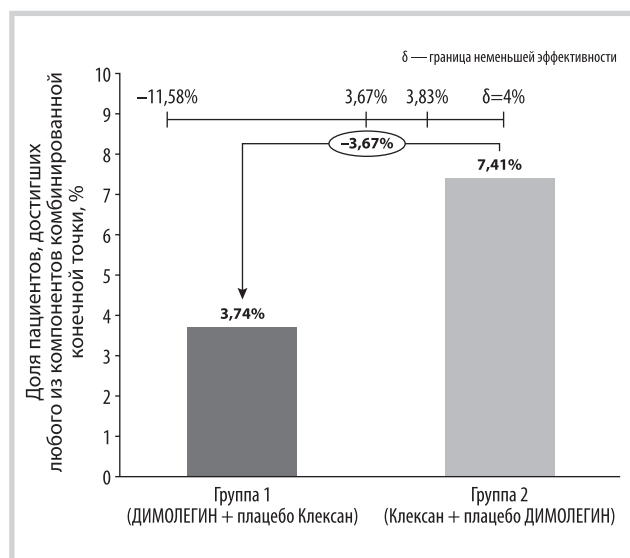
Профиль безопасности, включая частоту больших и клинически значимых кровотечений на фоне терапии, был сопоставим между группами. Геморрагические ослож-

Таблица 2. Доля пациентов с геморрагическими осложнениями определенного типа по шкале BARC**Table 2. Proportion of patients with hemorrhagic complications of a certain type according to the BARC scale**

Показатель	Группа 1 (n=107)	Группа 2 (n=108)
Тип кровотечения по шкале BARC, n (%)		
нет связанных с кровотечением НЯ	86 (80,37)	76 (70,37)
тип 1	13 (12,15)	27 (25,00)
тип 2	8 (7,48)	3 (2,78)
тип 3a	0 (0,00)	1 (0,93)
тип 3b	0 (0,00)	1 (0,93)
тип 4	0 (0,00)	0 (0,00)
тип 5	0 (0,00)	0 (0,00)

Таблица 3. Структура НЯ**Table 3. Adverse events**

Показатель	Группа 1 (n=107)	Группа 2 (n=108)
Частота НЯ, n (%)		
постгеморрагическая анемия	10 (9,35)	13 (12,04)
подкожная гематома	7 (6,54)	3 (2,78)
анемия	6 (5,61)	15 (13,89)
повышение уровня конъюгированного билирубина	5 (4,67)	4 (3,70)
процедурная боль	4 (3,74)	4 (3,70)
лимфатический отек	4 (3,74)	2 (1,85)
пирексия	1 (0,93)	6 (5,56)

**Рис. 3. Сравнительная оценка эффективности препарата ДИМОЛЕГИН и эноксапарина натрия.****Fig. 3. Comparative assessment of the efficacy of DIMOLEGIN and enoxaparin sodium.**

нения по шкале BARC наблюдались у 21 (19,63%) пациента в Группе 1 и 32 (29,63%) — в Группе 2. В ходе исследования у пациентов не зарегистрировано «больших» кровотечений (табл. 2).

Общая частота НЯ

В ходе исследования было зарегистрировано в общей сложности 173 случая НЯ. В Группе 1 (ДИМОЛЕГИН и плацебо эноксапарина натрия) зафиксировано 75 случаев НЯ у 42 (39,25%) пациентов. В Группе 2 (эноксапарин натрия и плацебо препарата ДИМОЛЕГИН) отмечено 98 случаев НЯ у 60 (55,56%) пациентов. Наиболее частыми НЯ в обеих группах были гематологические нарушения и местные реакции (табл. 3).

В популяции безопасности большинство НЯ в обеих группах чаще всего имели сомнительную (Группа 1: 34 случая, 31,78%, 95% ДИ 23,11—41,48; Группа 2: 46 случаев, 42,59%, 95% ДИ 33,13—52,47), реже — условную (Группа 1: 14 случаев, 13,08%, 95% ДИ 7,34—20,98; Группа 2: 17 случаев, 15,74%, 95% ДИ 9,45—24,00) связь с лечением. В Группе 1 не зарегистрировано ни одного НЯ с возможной, вероятной или определенной связью, в то время как в Группе 2 у 1 (0,93%, 95% ДИ 0,02—5,05) пациента отмечены 2 случая НЯ с возможной связью. В Группе 1 и 2 наблюдали по 2 случая НЯ с неклассифицируемой связью. Различия между группами не были статистически значимыми ($p=0,506$).

Препарат ДИМОЛЕГИН продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, без значительных различий в НЯ, что подтверждает его безопасное применение в исследуемой популяции.

Общая частота СНЯ

За время исследования всего произошло 4 СНЯ (2 случая в каждой из групп исследования), во всех случаях связь с исследуемым препаратом оценивалась как «сомнительная».

Два несмертельных СНЯ в Подгруппе 1А (ДИМОЛЕГИН, эндопротезирование тазобедренного сустава) и Подгруппе 2А (эноксапарин натрия, эндопротезирование тазобедренного сустава) были классифицированы как тяжелые с последующим улучшением. В 1 случае пациентка была госпитализирована с диагностированным тромбозом глубоких и поверхностных вен правой нижней конечности, включая признаки флотации. После назначения сопутствующей терапии состояние разрешилось с развитием посттромботической болезни. Во втором случае у пациентки была выявлена инфекция в области тазобедренного сустава, потребовавшая хирургической ревизии и санации. Состояние стабилизировалось после курса антибиотикотерапии без последствий.

Два случая СНЯ привели к летальному исходу. В Подгруппе 1А (ДИМОЛЕГИН, эндопротезирование тазобедренного сустава) 1 пациентка скончалась в результате ишемического инфаркта головного мозга; данное событие не было связано с тромбозом или кровотечением по оценке исследователя. В Подгруппе 2В (эноксапарин натрия, эндопротезирование коленного сустава) смерть пациентки наступила вследствие церебрального инфаркта, который был оценен исследователем как тромботическое осложнение. Таким образом, единственный летальный случай

СНЯ, связанный с тромботическим осложнением, произошел в группе эноксапарина натрия.

Независимый мониторинг данных

После промежуточного анализа согласно плану исследования было проведено заседание независимого комитета по мониторингу данных (НКМД), по итогам которого было принято решение о том, что исследование с точки зрения методологии организации подобных исследований и статистического анализа проведено корректно. Было рекомендовано досрочное завершение исследования в связи с достижением целевых уровней показателя p для критерия досрочной эффективности ($p=0,0069$, граница наименьшей эффективности $-3,67\%$) при низкой частоте ВТЭО и отсутствии значимых различий между группами.

Обсуждение

Настоящее многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы с дизайном наименьшей эффективности включало 215 пациентов, перенесших плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава. Цель работы состояла в сравнительной оценке эффективности и безопасности нового перорального ингибитора фактора Ха ДИМОЛЕГИН и стандартной терапии эноксапарином натрия в профилактике ВТЭО в данной когорте пациентов.

По результатам анализа в популяции «по намерению лечить» частота достижения основного исхода (симптомный/бессимптомный ТГВ, несмертельная ТЭЛА или смерть от любой причины) составила 3,74% в группе препарата ДИМОЛЕГИН и 7,41% в группе эноксапарина натрия. Разница рисков $-3,67\%$ (97,19% ДИ $-11,58-3,83\%$) не превысила заранее установленную границу наименьшей эффективности (4%). Частота геморрагических осложнений также оказалась сопоставимой (19,63% против 29,63%, $p=0,123$), без увеличения риска клинически значимых кровотечений в группе пероральной терапии.

Полученные результаты согласуются с опытом применения других пероральных антикоагулянтов, являющихся ингибиторами фактора Ха, в ортопедической практике. В метаанализе 6 РКИ продемонстрировано, что ривароксабан превосходил эноксапарин натрия в снижении риска ВТЭО при различных ортопедических операциях (относительный риск (ОР) 0,51; 95% ДИ: 0,36–0,73; $p=0,0002$), при этом риск кровотечений возрастал незначительно (ОР 1,20; 95% ДИ: 0,97–1,49; $p=0,09$) [20]. В РКИ ADVANCE (NCT00423319) аписабан снижал частоту ВТЭО после эндопротезирования тазобедренного сустава (1,4% против 3,9%; ОР 0,36; 95% ДИ 0,22–0,54; $p<0,001$) при меньшей частоте кровотечений (4,8% против 5,0%) по сравнению с эноксапарином натрия [21]. Эти данные подчеркивают закономерность: пероральные ингибиторы фактора Ха в целом не уступают, а зачастую превосходят энокса-

парин натрия по эффективности, обеспечивая сопоставимую безопасность у пациентов, которым проводили эндопротезирование крупных суставов.

Настоящее исследование вносит важный вклад в существующую доказательную базу: оно стало первым многоцентровым РКИ III фазы, продемонстрировавшим наименьшую эффективность и сопоставимую безопасность отечественного перорального ингибитора фактора Ха ДИМОЛЕГИН по сравнению с эноксапарином натрия в профилактике ВТЭО у пациентов после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. Полученные результаты подтверждают актуальность и клиническую ценность пероральных антикоагулянтов как альтернативы стандартной инъекционной профилактике ВТЭО препаратами НМГ. Это открывает возможности для расширения доступности пероральных антикоагулянтов в клинической практике и повышения приверженности пациентов терапии.

Ключевым преимуществом исследования являются его методологические особенности: рандомизированное двойное слепое двойное маскированное исследование с обязательным ультразвуковым контролем и централизованной верификацией всех клинических исходов. Промежуточный анализ проводился в соответствии с адаптивным дизайном с применением функции Хванг-Ши-ДеКани. НКМД признал результаты статистически достоверными и рекомендовал досрочное завершение исследования на основании достижения критериев эффективности ($p=0,0069$, граница наименьшей эффективности $-3,67\%$) при отсутствии значимых различий по безопасности.

Ограничением проведенного исследования можно считать более высокую частоту досрочного выбытия пациентов в группе препарата ДИМОЛЕГИН по сравнению с группой эноксапарина натрия (10,28% против 3,70%, $p=0,0661$; двусторонний точный метод Фишера). Это обстоятельство послужило поводом для дополнительного анализа причин выбывания, рекомендованного НКМД, который не выявил взаимосвязи с приемом исследуемого препарата.

Заключение

По результатам настоящего исследования препарат ДИМОЛЕГИН представляет собой эффективную и безопасную пероральную альтернативу инъекционным НМГ для тромбопрофилактики после операции эндопротезирования крупных суставов (тазобедренного или коленного). Удобство перорального приема будет способствовать улучшению приверженности пациентов и упростит реализацию тромбопрофилактики в амбулаторных условиях.

Номер исследования: РКИ №244 от 26 июня 2024 г.; NCT07124819

Источник финансирования: ООО «Авексима Диол».

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке ООО «Авексима Диол».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yu X, Wu Y, Ning R. The deep vein thrombosis of lower limb after total hip arthroplasty: what should we care. *BMC Musculoskel-et Disord.* 2021;22(1):547.
<https://doi.org/10.1186/s12891-021-04417-z>
2. Zeng Q, Li Z, Gui S, et al. Prediction models for deep vein thrombosis after knee/hip arthroplasty: A systematic review and network meta-analysis. *J Orthop Surg.* 2024;32(2).
<https://doi.org/10.1177/10225536241249591>
3. Mosher H, Remer HB, Osondu CU, et al. Current Rates and Trends of Venous Thromboembolism After Total Hip and Knee Arthroplasty: An Updated Analysis Utilizing the NSQIP Database. *Arthroplast Today.* 2025;33:101737.
<https://doi.org/10.1016/j.artd.2025.101737>
4. Ушанова А.М., Окишева Е.А., Миронова О.Ю. Эффективность и безопасность профилактики тромботических осложнений у пациентов в послеоперационном периоде эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2023;(2):56-63.
Ushanova AM, Okisheva EA, Mironova OI. Prevention of thrombotic complications in patients in the postoperative period of total hip and knee arthroplasty: efficacy and safety. *Eurasian heart journal.* 2023;(2):56-63. (In Russ.).
<https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-2-56-63>
5. Flevas DA, Megalioconomos PD, Dimopoulos L, et al. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics: an update. *EFORT Open Rev.* 2018;3(4):136-148.
<https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170018>
6. Kahn SR, Shivakumar S. What's new in VTE risk and prevention in orthopedic surgery. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(3):366-376.
<https://doi.org/10.1002/rth2.12323>
7. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология.* 2023;17(3):152-296.
Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA, et al. Prevention, Diagnostics and Treatment of Deep Vein Thrombosis. Russian Experts Consensus. *Journal of Venous Disorders.* 2023;17(3):152-296. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/flebo202317031152>
8. He T, Han F, Wang J, et al. Efficacy and safety of anticoagulants for postoperative thrombophylaxis in total hip and knee arthroplasty: A PRISMA-compliant Bayesian network meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(6):e0250096.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250096>
9. Huang Z, Xu X, Xu D, et al. Efficacy of 11 anticoagulants for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine.* 2023;102(2):e32635.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032635>
10. Yong BSJ, Ling RR, Li R, et al. Pharmacotherapy for Venous Thromboprophylaxis following Total Hip or Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2025;51(03):290-300.
<https://doi.org/10.1055/s-0044-1787996>
11. Halvorsen S, Mehili J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826-3924.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>
12. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019;3(23):3898-3944.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000975>
13. National Guideline Centre (UK). *Venous thromboembolism in over 16s: Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism.* London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); March 2018.
14. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Андрияшкин В.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбозмболических осложнений в травматологии и ортопедии: методические рекомендации. *Травматология и ортопедия России.* 2022;28(3):136-166.
Bozhkova SA, Tikhilov RM, Andriyashkin VV, et al. Prevention, Diagnosis and Treatment of Thromboembolic Complications in Traumatology and Orthopedics: Methodological Guidelines. *Травматология и ортопедия России (Traumatology and Orthopedics of Russia).* 2022;28(3):136-166. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/2311-2905-1993>
15. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):202-204.
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03678.x>
16. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation.* 2011;123(23):2736-2747.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>
17. Hwang IK, Shih WJ, De Cani JS. Group sequential designs using a family of type I error probability spending functions. *Stat Med.* 1990;9(12):1439-1445.
<https://doi.org/10.1002/sim.4780091207>
18. Brown LD, Cai TT, DasGupta A. Interval Estimation for a Binomial Proportion. *Stat Sci* 2001;16(2).
<https://doi.org/10.1214/ss/1009213286>
19. Laud PJ. Equal-tailed confidence intervals for comparison of rates. *Pharm Stat.* 2017;16(5):334-348.
<https://doi.org/10.1002/pst.1813>
20. Abad Vélaz O, Carbonel Bueno I. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in orthopedic surgery: A meta-analysis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2025;69(2):210-220.
<https://doi.org/10.1016/j.recot.2023.09.005>
21. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *New Engl J Med.* 2010;363(26):2487-2498.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006885>

Поступила/Received 10.07.2025

Принята к печати/Accepted 23.08.2025