
Д.С. ТИХОН ¹, Н.А. ОГАНЕСЯН ²

**ФОНДАПАРИНУКС – НОВЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ
ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

ГУ «Республиканский клинический медицинский центр
Управления делами Президента Республики Беларусь» ¹,
НПЧУП «Белреамед» ²,
Республика Беларусь

В статье представлены результаты анализа опубликованных исследований, посвящённых изучению эффективности фондапаринукса, являющегося первым представителем селективных антитромбин-зависимых ингибиторов фактора Ха и представляющего собой синтетический аналог пентосахаридного участка гепарина. Для фондапаринукса доказана большая по сравнению с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) клиническая эффективность в предупреждении послеоперационных тромбоэмболических осложнений при больших ортопедических хирургических вмешательствах, а также не меньшая эффективность в сравнении с НМГ, в практике общей хирургии. Клинические исследования показали безопасность применения фондапаринукса, несмотря на некоторое увеличение, по сравнению с НМГ, частоты послеоперационных кровотечений. Экономический эффект применения фондапаринукса сопоставим или превышает таковой в сравнении с эноксапарином. Фондапаринукс рекомендуется для тромбопрофилактики при больших ортопедических и хирургических вмешательствах с уровнем доказательности 1А. Более того, фондапаринукс – единственный на сегодняшний день антикоагулянт с уровнем рекомендации 1А для пролонгированной тромбопрофилактики при хирургическом лечении перелома шейки бедра.

Ключевые слова: фондапаринукс, венозные тромбозы, тромбоэмболические осложнения, тромбопрофилактика, ортопедическая хирургия, большая абдоминальная хирургия, геморрагические осложнения

Fondaparinux is the first of a class of selective antithrombin-dependent factor Xa inhibitors, it is a synthetic analogue of the critical pentasaccharide sequence required for binding heparin molecules to Antithrombin. It does not interact with plasma proteins other than antithrombin, leading to a predictable pharmacokinetics, which renders monitoring and dose adjustment unnecessary. Given subcutaneously, fondaparinux demonstrates 100% bioavailability with a half-life of 17 hours permitting once-daily injection. Fondaparinux is more effective than low molecular weight heparin (LMWH) for prevention of venous thromboembolism (VTE) following major orthopedic surgery and at least as effective as for LMWH following major abdominal surgery. Several thousands of patients have been studied and the substance is safe, although a slightly higher frequency of bleedings is found than in patients on LMWH. Other side-effects are rare. Fondaparinux is cost saving and sometimes cost neutral when compared with enoxaparin. It was recommended with a Grade 1A rating for VTE prophylaxis in major orthopedic and abdominal surgery. Moreover Fondaparinux was the only anticoagulant recommended with a Grade 1A rating for hip-fracture surgery.

Keywords: fondaparinux, venous thrombosis, venous thromboembolism, surgery, orthopedic surgery, major abdominal surgery, bleeding complications

Введение

Тромбоз глубоких вен и тромбоемболия

лёгочной артерии являются одними из главных послеоперационных осложнений в ортопедической хирургии [1]. В результа-

те анализа исходов более 43 тысяч ортопедических оперативных вмешательств было выявлено, что ТЭЛА является наиболее значимой причиной послеоперационной летальности [2]. Наибольшую опасность в плане тромботических осложнений представляет эндопротезирование суставов нижних конечностей (тазобедренный и коленный), а также хирургическое лечение перелома бедра. Эти операции традиционно относятся к категории высшего тромботического риска [3]. Частота летальных тромбоэмболий лёгочной артерии при отсутствии профилактики варьирует в зависимости от вида хирургического вмешательства от 1,7% при протезировании коленного сустава до 7,5% при хирургическом лечении перелома бедра [3].

На сегодняшний день существует большое количество клинических рекомендаций и методических руководств, целью которых является регламентация мероприятий, направленных на снижение послеоперационных тромботических осложнений в различных хирургических специальностях. В то же время показатели заболеваемости и смертности от этих осложнений, особенно в практике ортопедов и травматологов, продолжают оставаться на высоком уровне [3, 4]. На фоне стандартной тромбопрофилактики гепаринами число венозных тромбозов, сопровождающихся клинической симптоматикой, колеблется от 1,3 до 10%, причём большинство из них развивается после выписки пациента из стационара [3, 5].

Гепарин благодаря его эффективности и относительно невысокой стоимости являлся наиболее широко применяемым препаратом тромбопрофилактики в хирургической практике во второй половине XX века. В то же время клиническое использование гепарина сопряжено с целым рядом осложнений. Наиболее опасными из них являются кровотечения, что имеет особое значение в хирургической практике, а так-

же гепарин-индуцированная тромбоцитопения, которая может стать причиной летальных тромбозов. Менее частые осложнения гепаринотерапии включают в себя остеопороз, аллергические реакции, эозинофилию, алопецию, нарушение функции печени и гиперкалиемию [6].

В связи с этим продолжают поиски новых препаратов фармакологической тромбопрофилактики, которые, с одной стороны, эффективно предупреждали развитие тромбозов, а с другой стороны, что особенно важно в хирургической практике, были безопасны в плане геморрагических осложнений.

Относительно недавно появился новый класс антикоагулянтных препаратов, называемый селективные ингибиторы Ха-фактора. Целый ряд из этих препаратов находится на сегодняшний день на стадии клинических испытаний и только один, фондапаринукс, доступен для широкого клинического применения. На территории республики Беларусь данный препарат зарегистрирован под названием Арикстра.

Целью настоящего обзора является суммирование имеющихся на сегодняшний день знаний об эффективности применения фондапаринукса для профилактики тромбоэмболических осложнений в хирургической практике.

В настоящем обзоре мы касаемся только тех хирургических специальностей, для которых эффективность тромбопрофилактики фондапаринуксом доказана в больших рандомизированных контролируемых исследованиях с чёткими результатами и низкой долей ложноположительных или ложноотрицательных ошибок (уровень доказательности 1) и подтверждена, по крайней мере, двумя исследованиями I уровня (уровень рекомендации A). Такой уровень доказательности для фондапаринукса, согласно рекомендациям VIII Конференции Американской Ассоциации Врачей Специализи-

стов по Заболеваниям Органов Грудной Клетки, был определен для профилактики тромбозов в оперативной ортопедии (эндопротезирование коленного и бедренного суставов, а также хирургическое лечение перелома шейки бедра) и общей хирургии (пациенты с умеренным и высоким риском тромбоэмболических осложнений) [3].

Природа и механизм действия фондапаринукса

Как известно, гепарин относится к группе прямых антикоагулянтов и представляет собой смесь различных по массе и размерам сульфатированных гликозаминогликанов. Антикоагулянтный эффект гепарина обусловлен, главным образом, активацией антитромбина в результате образования антитромбин-гепаринового комплекса. Последний эффективно блокирует работу сериновых протеаз коагуляционного каскада. Основным клинически значимым эффектом антитромбин-гепаринового комплекса является ингибирование фактора Ха и тромбина. За образование связи с антитромбином у гепарина отвечает фрагмент, состоящий из 5 сахаров (пентасахарид) [7]. Этого фрагмента достаточно для того, чтобы гепарин-антитромбиновый комплекс эффективно ингибировал Ха. В то же время для блокирования активности тромбина молекула гепарина должна содержать минимум 18 моносахаридных остатков [7]. Нефракционированный гепарин содержит гетерогенные фрагменты полисахаридов (средней длиной 45 сахаров), которые можно разделить на два типа – фракция полисахаридов с высокой и низкой молекулярной массой. Именно с фракцией полисахаридов с высокой молекулярной массой связывают большинство клинически нежелательных эффектов гепарина. Так, например, «тяжелые» фрагменты гепарина легче связываются с мембранным белком тромбоцитов, ингибируя их агрегацию, обусловли-

вая гепарин-индуцированные кровотечения, не связанные с антикоагулянтным эффектом гепарина [6]. Кроме того, гепарин способен неспецифически связываться с белками плазмы, в том числе и с белком, называемым тромбоцитарный фактор 4 (ТФ4). В некоторых ситуациях к комплексу гепарин+ТФ4 образуются антитела и далее соединение гепарин+ТФ4+антитело фиксируется на тромбоцитах, активируя их. В результате этого развивается гепарин-индуцированная тромбоцитопения, которая приводит к диссеминированному тромбообразованию [8]. Также с эффектом полисахаридов высокой молекулярной массы связывают ингибирующее действие гепарина на остеобласты и активирующее действие на остеокласты, что приводит к остеопорозу [9]. Кроме того, именно благодаря гетерогенности состава нефракционированный гепарин имеет низкую биодоступность (около 30%), а также низкую степень зависимости доза-эффект [7].

Для того чтобы максимально уменьшить нежелательные эффекты, обусловленные фракцией с большой молекулярной массой, гепарин, при помощи различных методов (химический, энзиматический, физический и радиохимический), подвергли деполяризации. Далее для выделения низкомолекулярных и гомогенных фрагментов смесь подвергли фракционированию. В результате появился новый класс антикоагулянтных препаратов, которые назвали низкомолекулярными (НМГ) или фракционированными гепаринами. Эти препараты обладали высокой биодоступностью (позволило использовать, даже для лечения, подкожные инъекции), хорошей зависимостью доза-эффект (в большинстве случаев даже лечебные дозы не требуют лабораторного контроля). Также значительно снизилась частота осложнений. Основной антикоагулянтный эффект этих препаратов обусловлен антитромбин-опосредованным ин-

гибированием фактора Ха [7]. Хотя активность комплекса антитромбин-НМГ по отношению к тромбину сохранялась, но она была в разы меньше по сравнению с нефракционированным гепарином. Клинический эффект НМГ оказался не меньше, а в некоторых случаях даже больше по сравнению с нефракционированным гепарином. В то же время у НМГ сохранялись, хоть и в меньшей степени, традиционно связанные с гепарином осложнения – кровотечения и гепарин-индуцированные тромбоцитопении [9].

Следующим этапом эволюции гепаринов явился синтез в 1983 пентосахаридного фрагмента, отвечающего за образование связи гепарина с антитромбином [10]. Препарат, который был разработан на основе этого фрагмента, был назван фондапаринуксом (молекулярный вес 1728 Да), а группа – синтетические пентозосахариды. Его широкая продажа под названием Ариктра® была начата в США и Европе в 2002 году.

Фондапаринукс является селективным непрямым (антиромбин-опосредованным) ингибитором фактора Ха. Он не оказывает влияния на активность тромбина и других сериновых протеаз коагуляционного каскада [11]. Кроме того, этот препарат в отличие от гепарина и НМГ не влияет на активность ингибитора факторов внешнего пути (TFPI), а также не ингибирует агрегационную способность тромбоцитов и не связывается с белками плазмы, в том числе и с тромбоцитарным фактором 4 [11]. Последнее обстоятельство обуславливает отсутствие такого осложнения при применении фондапаринукса, как гепарин-индуцированная тромбоцитопения [12].

Биодоступность фондапаринукса при подкожном введении составляет 100% с максимальной концентрацией препарата в плазме 1,7 часа после инъекции [13]. Время полувыведения фондапаринукса при введении один раз в сутки независимо от

начальной дозы составляет 17 часов. На 3–4 день введения концентрация препарата в плазме достигает стационарного состояния, с уровнем в 1,3 раза большим по сравнению с первым введением [11]. Фондапаринукс не метаболизируется в печени, также не обнаружено фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий с такими препаратами, как варфарин, пироксикам, аспирин и дигоксин [14]. Около 70% препарата выводится почками в неизменённом виде. В связи с этим назначение фондапаринукса пациентам с нарушением функции почек должно проводиться с осторожностью, а при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин применение фондапаринукса не рекомендуется [15]. Хотя результаты последних исследований показали, что для пациентов с клиренсом креатинина 20–50 мл/мин эффективной и безопасной профилактической дозой является 1,5 мг/сут. [16].

В большинстве клинических ситуаций лабораторный контроль применения как профилактических, так и терапевтических доз фондапаринукса не требуется. В то же время, в некоторых случаях необходимость контроля существует. Например, пациенту, получающему терапевтически дозы препарата, требуется экстренное оперативное вмешательство. При этом тестом контроля может быть только определение анти-Ха активности плазмы, поскольку фондапаринукс не оказывает влияние на результаты рутинных клотинговых тестов (АЧТВ, протромбиновое время, активированное время свертывания) [17]. Результаты определения анти-Ха активности хорошо коррелируют как с клинической эффективностью, так и с риском кровотечения при применении фондапаринукса, в отличие от НМГ [18]. Данный факт связан с тем, что антикоагулянтный эффект фондапаринукса обусловлен исключительно ингибированием Ха- фактора, в то время как НМГ реализу-

ют свой эффект также через ингибирование тромбина и активацию TFPI [19]. Вследствие чего тест анти-Ха активность плохо коррелирует с антитромботической эффективностью НМГ, а также с риском геморрагических осложнений применения препаратов этой группы [20].

Клиническое применение фондапаринукса для профилактики венозных тромбозов в ортопедической и общей хирургии

Эффективность и безопасность фондапаринукса для профилактики и лечения венозных тромбозов оценены в целой серии клинических исследований. Первоначально фондапаринукс был опробован для профилактики венозных тромбозов у 993 пациентов, подвергнутых операции протезирования тазобедренного сустава [21]. В результате данного исследования было определено, что клинически эффективной и безопасной профилактической дозой фондапаринукса является подкожное введение 2,5 мг 1 раз в сутки, а время введения 6 ± 2 часа после оперативного вмешательства.

Основой для широкого внедрения фондапаринукса в ортопедическую практику стали результаты четырех больших мультицентровых, рандомизированных клинических исследований с двойным ослеплением:

1. Исследование EPHESUS включало 1827 пациентов, подвергнутых протезированию тазобедренного сустава [22].
2. Исследование PENTATHOL включало 1584 пациента после протезирования тазобедренного сустава [23].
3. Исследование PENTHIFRA включало 1250 пациентов после хирургического лечения перелома бедра [24].
4. Исследование PENTAMAKS включало 724 пациента, которым выполнено протезирование коленного сустава [25].

Во всех приведённых исследованиях

определялся эффект фондапаринукса в дозировке 2,5 мг/сут. вводимого через 6 ± 2 часа после оперативного вмешательства (за исключением исследования PENTHIFRA, где у части пациентов с переломом бедра введение осуществлялось через 12 ± 2 часа перед вмешательством, в случае если хирургическое лечение задерживалось на 24–48 часа от момента поступления пациента в стационар). В качестве препарата сравнения использовался эноксапарин, режим дозировки которого в двух исследованиях (PENTATHOL, PENTAMAKS) соответствовал Европейским рекомендациям (40 мг/сут., с началом введения пред операцией), а в двух (EPHESUS, PENTHIFRA) – Американским (30 мг/через 12 часов, с началом введения в послеоперационный период).

Введение препаратов проводилось в течение 5–10 дней послеоперационного периода. Клиническая эффективность оценивалась по следующим критериям: 1) частота бессимптомных тромбозов глубоких вен, диагностированных при помощи билатеральной венографии с контрастированием, которая выполнялась на 11 день послеоперационного периода или в течение 48 часов от последней инъекции антикоагулянта; 2) частота симптоматических тромбозов глубоких вен или тромбоэмболии лёгочной артерии, которые подтверждались объективными методами в течение 48 часов после последнего введения тестируемого препарата.

Мета-анализ этих исследований показал значимое снижение (на 55% ДИ, 95% 45,8–63,1%) частоты послеоперационных венозных тромбозов у пациентов, получавших фондапаринукс (6,8%) по сравнению с пациентами у которых профилактику осуществляли эноксапарином (13,7%) [26]. Поскольку большинство из развившихся венозных тромбозов у пациентов в приведённых выше исследованиях касалось дистальных бессимптомных форм, выявлен-

ных при помощи венографии, было предложено сравнить частоту симптоматических тромбозов у пациентов после профилактики фондапаринуксом и эноксапарином. Повторный анализ также показал снижение (на 49,6%, $p < 0,001$) клинически значимых тромбозов на фоне профилактики фондапаринуксом (1,3%) в сравнении с эноксапарином (3,3%) [27].

В процессе клинических исследований также отрабатывался вопрос оптимального времени назначения фондапаринукса по отношению к хирургическому вмешательству. С одной стороны, скорейшее начало тромбопрофилактики эффективно предупреждает прогрессирование интраоперационных тромбов, а с другой стороны, чем позже от момента оперативного вмешательства начинается введение антикоагулянта, тем меньше вероятность геморрагических осложнений. Во всех ортопедических исследованиях фондапаринукс вводился в послеоперационный период (за исключением части пациентов из PENTHIFRA). При анализе влияния срока введения препарата на эффективность тромбопрофилактики и частоту клинически значимых кровотечений было получено, что при осуществлении инъекции фондапаринукса в интервал времени 6–9 часов после операции значительно снижался риск послеоперационных кровотечений без увеличения частоты тромботических эпизодов [28]. Более того, в результате открытого рандомизированного исследования, включившего 2000 пациентов прооперированных по поводу протезирования тазобедренного сустава, показано, что введение фондапаринукса на следующее утро после операции по эффективности антитромботической профилактики не отличается от режима введения препарата через 6–8 часов после хирургического вмешательства (1,9% тромботических эпизода по сравнению с 1,8%) [29].

Результативность использования фон-

дапаринукса в ортопедии была также подтверждена результатами большого ретроспективного исследования, в котором проанализирована эффективность различных методов тромбопрофилактики у 144806 пациентов ортопедического профиля (эндопротезирование коленного и бедренного суставов, а также прооперированных по поводу перелома бедра) из 500 американских клиник на протяжении 2003–2005 годов. В результате получено, что количество тромбоэмболических осложнений при применении фондапаринукса (1,5%) было значительно меньше по сравнению с дальтепарином (2,1%, $p = 0,037$), эноксапарином (2,3%, $p < 0,001$) и нефракционированным гепарином (4,2%, $p < 0,001$) [30].

Пациенты после оперативного лечения перелома бедра характеризуются относительно более высоким риском тромботических осложнений по сравнению с пациентами, подвергшимся эндопротезированию суставов нижних конечностей [3]. Число симптоматических венозных тромбозов, подтверждённых объективными методами, у пациентов этой группы, даже на фоне проводимой стандартной тромбопрофилактики, составляет 1,3 – 8,2% [3]. В связи с этим важным шагом в оценке эффективности фондапаринукса для профилактики венозных тромбозов в ортопедии стало исследование PENTHIFRA plus, в котором оценивался эффект пролонгированного назначения данного препарата в послеоперационный период [31]. 656 пациентов прооперированных по поводу перелома бедра получали фондапаринукс в дозе 2,5 мг/сут. в течение 6–8 дней послеоперационного периода. Далее в течение 19–23 дней части пациентам продолжали введение фондапаринукса, а часть – получала плацебо. В результате было получено: пролонгированная профилактика фондапаринуксом снижала общую частоту тромбозов на 96% (с 35% для плацебо до 1,4% для фондапаринукса,

$p < 0,001$), а частоту клинически значимых венозных тромбозов на 89% (с 2,7% для плацебо до 0,3% для фондапаринукса, $p = 0,02$).

Ещё один вопрос применения фондапаринукса в ортопедии состоял в возможности комбинирования данного препарата с методами проводниковой анестезии. Как известно, при постановке или удалении эпидурального катетера на фоне введения антикоагулянтов могут развиваться такие опасные для жизни и здоровья пациента осложнения, как нейроаксиальная или перидуральная гематома. В 2007 году были опубликованы результаты исследования, в котором оценивалась эффективность фондапаринукса для профилактики венозного тромбоза у пациентов ортопедического профиля подвергнутых оперативным вмешательствам на нижних конечностях с использованием методов проводниковой анестезии [32]. В исследовании принимали участие 5704 пациентов, из которых у 1553 (27%) применялась нейроаксиальная методика анестезии. Все пациенты получали в качестве тромбопрофилактики фондапаринукс 2,5 мг/сут. в течение 3–5 недель послеоперационного периода. Пациентам, у которых использовалась проводниковая анестезия, удаление катетера выполняли через 36 часов после последней инъекции фондапаринукса, а следующую дозу антикоагулянта вводили через 12 часов после процедуры удаления катетера. В результате время между введением фондапаринукса при удалении катетера составило 48 часов. В ходе исследования не выявлено значимых различий по частоте тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с проводниковой анестезией и без неё. Также не было случаев нейроаксиальных или перидуральных гематом. Основным выводом данного исследования явилось утверждение, что прерывание введения фондапаринукса в послеоперацион-

ный период на 48 часов позволяет безопасно удалить катетер без уменьшения эффективности тромбопрофилактики.

Эффективность фондапаринукса для профилактики тромбоэмболических осложнений в общей хирургии была опробована в двух больших рандомизированных исследованиях:

1. В исследовании PEGASUS, включавшем 2927 пациентов хирургического профиля с высоким тромботическим риском (из них 1408 пациентов с онкологической патологией), проводили сравнение эффективности и безопасности фондапаринукса (2,5 мг/сут. через 6 часов после операции) с дельтапарином (2500 Ед за 2 часа до и через 12 часов после оперативного вмешательства и далее 5000 Ед/сут. в течение 5–9 дней послеоперационного периода) [33].

2. Исследование APOLLO было посвящено сравнению эффективности предупреждения послеоперационных тромбозов при помощи фондапаринукса в комбинации с перемежающейся пневматической компрессией (ППК) и ППК в виде монопрофилактики [34].

В результате анализа результатов исследования PEGASUS обнаружено снижение частоты развития венозных тромбозов у пациентов после хирургических вмешательств при применении фондапаринукса на 25% по сравнению с пациентами, у которых в качестве тромбопрофилактики применялся дальтепарин. Однако это снижение не было статистически достоверно ($p = 0,144$). В то же время фондапаринукс был значимо более эффективен по сравнению с дальтепарином в подгруппе из 1408 пациентов, прооперированных по поводу онкологических заболеваний (уменьшение относительного риска на 38,6%, $p < 0,01$), а также у пациентов, у которых длительность оперативного вмешательства превышала средние значения этого показателя для всех пациентов в исследованной группе (умень-

шение относительного риска на 39,4%, $p < 0,02$). Большую эффективность фондапаринукса по сравнению с НМГ для профилактики тромбоэмболических осложнений в хирургической практике подтвердили результаты недавно опубликованного ретроспективного исследования, в котором участвовало 5364 пациента общехирургического профиля из 326 клиник [35]. В данном исследовании продемонстрировано значимое уменьшение числа тромботических осложнений (на 35%, $p = 0,046$) при использовании фондапаринукса в сравнении с эноксапарином.

Исследование APOLLO также показало значимое уменьшение числа тромбоэмболических осложнений у пациентов хирургического профиля на фоне комбинированной тромбопрофилактики с применением фондапаринукса по сравнению с монопрофилактикой механическим методом перемежающейся пневмокомпрессии (1,7% по сравнению с 5,4%, $p < 0,004$).

Безопасность и фармакоэкономический аспект применения фондапаринукса в хирургической практике

Основным и наиболее опасным осложнением применения фондапаринукса для профилактики венозного тромбоэмболизма в хирургической практике является послеоперационные кровотечения.

В исследованиях по изучению эффективности тромбопрофилактики фондапаринуксом у пациентов, прооперированных по поводу эндопротезирования тазобедренных суставов (EPHESUS, PENTATHOL) и перелома бедра (PENTHIFRA), частота клинически значимых кровотечений у пациентов, получавших фондапаринукс и эноксапарин, статистически не различалась [22, 23, 24]. В то же время у пациентов после эндопротезирования коленного сустава, которым в качестве тромбопрофилактики

вводился фондапаринукс, геморрагические осложнения развивались чаще (2,1%) по сравнению с пациентами которых вели на эноксапарине (0,2%) [25]. Этот факт подтвердил и мета-анализ всех четырех исследований – уровень кровотечений на фондапаринуксе составил 2,7% против 1,7% при применении эноксапарина [26]. Однако следует отметить, что различие между препаратами в частоте кровотечений не касалось клинически значимых геморрагий, к которым традиционно относят те, которые привели к смерти пациента, внутричерепные и интратекальные кровоизлияния, кровоизлияния в жизненно важные органы, кровотечения, требующие выполнения повторного оперативного вмешательства [36]. При применении фондапаринукса чаще по сравнению с эноксапарином развивались так называемые малые кровотечения и кровотечения с индексом более 2 (индекс кровотечения = сумма единиц эритроцитарной массы + разность концентрации гемоглобина до и после кровотечения) [28]. Кроме того, в результате мета-анализа выявлено, что число кровотечений при применении фондапаринукса было статистически выше у пациентов, которым препарат вводился в течение первых 6 часов послеоперационного периода по сравнению с пациентами, получавшим фондапаринукс позднее (3,2% против 2,1%, $p = 0,045$) [26]. Относительную безопасность применения фондапаринукса в плане развития послеоперационных кровотечений подтвердило исследование PEGASUS, в котором сравнивалась эффективность тромбопрофилактики с использованием НМГ (дальтепарин) и фондапаринукса в абдоминальной хирургии [33]. Не было выявлено статистически значимых различий по числу больших кровотечений между группами пациентов, получавших в качестве тромбопрофилактики фондапаринукс и дальтепарин (3,4% против 2,4%, $p = 0,12$). В каждой из исследован-

ных групп были зафиксированы по два случая послеоперационных кровотечений со смертельным исходом. Подобные результаты были получены в результате большого ретроспективного исследования, в котором у пациентов хирургического профиля на фоне уменьшения числа тромботических осложнений при использовании фондапаринукса по сравнению с эноксапарином не было выявлено разницы между группами по количеству клинически значимых кровотечений ($p=0,6$) [35].

В отличие от нефракционированного гепарина антикоагулянтный эффект фондапаринукса не блокируется протамин сульфатом [37]. В случаях, когда необходимо элиминировать противосвертывающее действие фондапаринукса, например при экстренных оперативных вмешательствах или при начавшемся кровотечении, у пациентов, получающих этот препарат, в качестве гемостатика возможно использование рекомбинантного седьмого активного фактора (гVIIa, в Беларуси зарегистрирован как «Новосевен») [38]. Эффективность такой тактики подтверждена исследованиями как *in vitro*, так и *in vivo* [39, 40].

Ещё одним осложнением, связанным с применением препаратов гепариновой группы, является тромбоцитопения. В 2008 году были опубликованы результаты большого ретроспективного когортного исследования, где сравнивалась частота тромбоцитопений в группе пациентов ($n = 144\,806$) ортопедического профиля, которым в послеоперационном периоде назначались фондапаринукс ($n = 12\,532$), дальтепарин ($n = 16\,109$), эноксапарин ($n = 97\,827$) или нефракционированный гепарин ($n = 18\,338$) с контрольной группой пациентов, которые не получали ни один из перечисленных выше препаратов ($n = 112\,574$) [41]. Использование фондапаринукса значимо не изменяло число пациентов с тромбоцитопенией по сравнению с контрольной группой.

В то же время дальтепарин, эноксапарин или нефракционированный гепарин приводили к значимому увеличению числа пациентов с тромбоцитопенией.

Одним из важных показателей целесообразности применения того или иного лекарственного препарата в клинической практике является экономический эффект. Данный показатель в случае тромбопрофилактики складывается из собственно стоимости применения препарата (цена препарата и мониторинга его применения), стоимости ведения тромбоэмболических осложнений и их последствий, которые не удалось предотвратить при помощи данного препарата, и стоимости лечения осложнений и их последствий от применения препарата [42].

Данному аспекту использования фондапаринукса посвящён целый ряд ретроспективных исследований в различных странах [43, 44]. Результаты этих исследований свидетельствуют о значимо большей экономической эффективности, по сравнению с низкомолекулярными гепаринами, применения фондапаринукса для тромбопрофилактики в хирургической практике [35, 41, 42]. Такой эффект, вероятно, обусловлен снижением частоты тромбоэмболических осложнений, что влечёт за собой значительное снижение затрат на диагностические, лечебные и реабилитационные мероприятия для пациента.

Заключение

Фондапаринукс (Арикстра) является новым и единственным селективным ингибитором активированного фактора Ха, для которого доказана большая по сравнению с низкомолекулярными гепаринами клиническая эффективность в предупреждении послеоперационных тромбоэмболических осложнений после больших ортопедических хирургических вмешательств, а

также не меньшая эффективность в сравнении с НМГ в практике общей хирургии. При этом риск послеоперационных кровотечений при применении фондапаринукса сравним с таковым для НМГ.

Накопленные на сегодняшний день данные по использованию фондапаринукса позволили Американской Ассоциации Врачей Специалистов по Заболеваниям Органов Грудной Клетки (АССР) в очередных рекомендациях по предупреждению венозного тромбоза в медицинской практике определить следующие показания и схемы применения фондапаринукса в хирургии с уровнем доказательности 1А [3]:

1. Для профилактики венозного тромбоза после операции по эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов рекомендуется подкожные инъекции фондапаринукса в дозе 2,5 мг/сут. с началом введения 6–24 часа послеоперационного периода.

2. Для профилактики венозного тромбоза после хирургического лечения перелома бедра рекомендуется введение фондапаринукса в дозе 2,5 мг/сут. с началом введения 6–24 часа послеоперационного периода и продолжительностью введения от 10 до 35 дней после вмешательства (фондапаринукс – единственный на сегодняшний день препарат с уровнем рекомендации 1А для этих целей).

3. Для пациентов общехирургического профиля с умеренным и высоким риском тромбоза осложнений рекомендуется введение фондапаринукса в дозе 2,5 мг/сут. с началом введения 6–24 часа послеоперационного периода.

Число эндопротезирований тазобедренных и коленных суставов на территории Республики Беларусь с каждым годом увеличивается, и на сегодняшний день эти оперативные вмешательства выполняются практически во всех областных центрах и даже некоторых районных стационарах. В

связи с этим активное внедрение нового препарата фондапаринукса (Арикстра) в практику белорусских клиник, чья эффективность как в клиническом так и экономическом плане однозначно доказана в ортопедии, позволит значительно увеличить результативность хирургической помощи населению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bick, R. L. Thromboprophylaxis and thrombosis in medical, surgical, trauma, and obstetric/gynecologic patients / R. L. Bick, S. Haas // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2003. – Vol. 17. – P. 217-258.
2. Bhattacharyya, T. Rate of and risk factors for acute inpatient mortality after orthopaedic surgery / T. Bhattacharyya, R. Iorio, W. L. Healy // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2002. – Vol. 84. – P. 562-572.
3. Prevention of venous thromboembolism: The Eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / W. H. Geerts [et al.] // *Chest* – 2008. – Vol. 133. – P. 387-453.
4. Meissner, M. H. Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability? / M. H. Meissner, W. L. Chandler, J. S. J. Elliott // *Trauma*. – 2003. – Vol. 54. – P. 224-231.
5. Seagroatt, V. Elective total hip replacement: incidence, emergency readmission rate, and postoperative mortality / V. Seagroatt, H. S. Tan, M. Goldacre // *BMJ*. – 1991. – Vol. 303. – P. 1431-1435.
6. Unfractionated Heparin, Low Molecular Weight Heparins, and Pentasaccharide: Basic Mechanism of Actions, Pharmacology, and Clinical Use / R. L. Bick [et al.] // *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* – 2005. – Vol. 19. – P. 1-51.
7. Guidelines on the use and monitoring of heparin / T. Baglin [et al.] // *BJH*. – 2006. – Vol. 133. – P. 19-34.
8. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians (8th Edition) / T. E. Warkentin [et al.] // *Chest*. – 2008. – Vol. 133. P. 340-380.
9. Dinwoodey, D. L. Heparins, Low-Molecular-Weight Heparins, and Pentasaccharides / D. L. Dinwoodey // *Ansell. Clin. Geriatr. Med.* – 2006. – Vol. 22. – P. 1-15.
10. Structure-activity relationship in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high antifactor Xa activity / J. Choay [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1983. – Vol. 116. – P. 492-499.
11. Fondaparinux, a synthetic pentasaccharide: the first in a new class of antithrombotic agents - the selective factor Xa inhibitors / K. A. Bauer [et al.] // *Cardiovasc.*

Drug Rev. – 2002. – Vol. 20. – P. 37-52.

12. Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation / D. Hoppensteadt [et al.] // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2003. – Vol. 17. – P. 313-341.

13. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers / F. Donat [et al.] // *Clin. Pharmacokinet.* – 2002. – Vol. 41. – Suppl. 2. – P. 1-9.

14. Bauer, K. A. New pentasaccharides for prophylaxis of deep vein thrombosis: pharmacology / K. A. Bauer // *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 364S-370S.

15. Samama, M. M. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux) / M. M. Samama, G. T. Gerotziafas // *Thromb. Res.* – 2003. – Vol. 109. – P. 1-11.

16. Pharmacokinetic and clinical data supporting the use of fondaparinux 1.5 mg once daily in the prevention of venous thromboembolism in renally impaired patients / A. G. Turpie [et al.] // *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* – 2009. – Vol. 20, N 2. – P. 114-121.

17. In vitro comparison of the effect of heparin, enoxaparin and fondaparinux on tests of coagulation / L. A. Linkins [et al.] // *Thromb. Res.* – 2002. – Vol. 107. – P. 241-244.

18. Assessment of three chromogenic and one clotting assays for the measurement of synthetic pentasaccharide fondaparinux (Arixtra) anti-Xa activity / F. Depasse [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 2. – P. 346-348.

19. The role of tissue factor pathway inhibitor in the mediation of the antithrombotic actions of heparin and low-molecular-weight heparin / D. A. Hoppensteadt [et al.] // *Blood Coag Fibrinolysis.* – 1995. – P. S57-S64.

20. Greaves, M. Limitations of the Laboratory Monitoring of Heparin Therapy / M. Greaves // *Thromb Haemost.* – 2002. – Vol. 87. – P. 163-164.

21. Turpie, A. G. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement / A. G. Turpie, A. S. Gallus, J. A. Hoek. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 619-625.

22. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomized double-blind comparison / M. R. Lassen [et al.] // *Lancet* – 2002. – Vol. 359. – P. 1715-1720.

23. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial / A. G. Turpie [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1721-1726.

24. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery / B. I. Eriksson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1298-1304.

25. Fondaparinux compared with enoxaparin for the

prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery / K. A. Bauer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1305-1310.

26. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies / A. G. Turpie [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162. – P. 1833-1840.

27. Superiority of fondaparinux over enoxaparin in preventing venous thromboembolism in major orthopedic surgery using different efficacy end points / A. G. Turpie, [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 501-508.

28. New pentasaccharides for the prophylaxis of venous thromboembolism: clinical studies / A. G. Turpie [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 124. – P. 371S-378S.

29. FLEXTRA: Early vs delayed initiation of postoperative fondaparinux prophylaxis after joint replacement: A clinical outcome study / B. Davidsson [et al.] // *Congress ISTH.* – 2005. – Abstr.

30. Venous thromboembolism after orthopedic surgery: implications of the choice for prophylaxis / A. F. Shorr [et al.] // *Thromb. Res.* – 2007. – Vol. 121, N 1. – P. 17-24.

31. Eriksson, B. I. Pentasaccharide in hip-fracture surgery plus investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study / B. I. Eriksson, M. R. Lassen // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 1337-1342.

32. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter: the EXPERT Study / F. J. Singelyn [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 105, N 6. – P. 1540-1547.

33. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery / G. Agnelli [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2005. – Vol. 92. – P. 1212-1220.

34. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison / A. G. Turpie [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5, N 9. – P. 1854-1861.

35. Economic and clinical evaluation of fondaparinux vs. enoxaparin for thromboprophylaxis following general surgery / R. Farias-Eisner [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2009. – Vol. 25, N 5. – P. 1081-1087.

36. Nijkeuter, M. Pentasaccharides in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: a systematic review / M. Nijkeuter, M. V. Huisman // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2004. – Vol. 10. – P. 338-344.

37. Hirsh, J. New anticoagulants / J. Hirsh,

M. O'Donnell, J. I. Weitz // Blood. – 2005. – Vol. 105. – P. 453-463.

38. Treatment of postoperative bleeding after fondaparinux with rFVIIa and tranexamic acid / F. Huvers [et al.] // Neth. J. Med. – 2005. – Vol. 63. – P. 184-186.

39. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers / N. R. Bijsterveld [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2550-2554.

40. Recombinant factor VIIa partially reverses the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation after tissue factor activation in platelet rich plasma and whole blood / G. T. Gerotziafas [et al.] // Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 91. – P. 531-537.

41. Cost and occurrence of thrombocytopenia in patients receiving venous thromboembolism prophylaxis following major orthopaedic surgeries / L. E. Happe [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. – 2008. – Vol. 26, N 2. – P. 125-131.

42. Thromboembolic Prophylaxis with Fondaparinux in Major Orthopaedic Surgery: Outcomes and Costs /

T. D. Szucs [et al.] // Heart Drug. – 2005. – Vol. 5. – P. 121-130.

43. Reynolds, N. A. Fondaparinux sodium: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism following major orthopaedic surgery / N. A. Reynolds, C. M. Perry, L. J. Scott // Drugs. – 2004. – Vol. 64. – P. 1575-1596.

44. Lobo, B. L. Pharmacoeconomic considerations / B. L. Lobo // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2003. – Vol. 60. – Suppl. 7. – P. S11-S14.

Адрес для корреспонденции

220600, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Красноармейская, 10,
ГУ «Республиканский клинический
медицинский центр Управления делами
Президента Республики Беларусь»,
e-mail: info@vip-clinic.by,
Тихон Д. С.

Поступила 13.09.2010 г.