

УДК 616.728.2–089.168.1–06 : 616.14–007.272–085

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА РИВАРОКСАБАНОМ

С.И. Болтрукевич, д.м.н., профессор

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В данном исследовании проведен анализ сравнения эффективности и безопасности перорального прямого ингибитора фактора Ха, ривароксабана, с эноксапарином при длительной профилактике венозных тромбоэмболических осложнений после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Ключевые слова: ривароксабан, эноксапарин, венозные тромбоэмболии, эндопротезирование тазобедренного сустава.

Abstract: this study compared the efficacy and safety of rivaroxaban, an oral direct inhibitor of factor Xa, with those of enoxaparin for extended thromboprophylaxis in patients undergoing total hip arthroplasty.

Key words: rivaroxaban, enoxaparin, thromboprophylaxis, hip arthroplasty.

Эндопротезирование тазобедренного сустава позволяет достичь хороших результатов лечения пациентов с коксартрозом. Однако иногда развиваются угрожающие жизни пациента осложнения, одним из которых является венозная тромбоэмболия (ТЭ). Многочисленные научные публикации подтверждают увеличение частоты тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с сопутствующей патологией. Частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) составляет 1,0 и 0,5 случаев на 1000 населения в год. В 70-90% случаев причиной развития ТЭЛА является ТГВ. Патогенез ТГВ определяется триадой Вирхова: 1) повреждение эндотелия; 2) замедление венозного кровотока; 3) повышение свертываемости крови. После эндопротезирования составляющие элементы триады усиливаются. Широкий комплекс немедикаментозных и медикаментозных средств направлен на предупреждение ТЭ. Говоря о профилактике и лечении ТЭ медикаментозными средствами, следует отметить антикоагулянты прямого и непрямого действия для контроля свертываемости крови. В настоящее время препаратами выбора являются низкомолекулярные гепарины (НМГ). По данным литературы, в сравнении с гепарином, НМГ обладают рядом преимуществ: большая и предсказуемая биодоступность при подкожном введении; большая продолжительность антикоагулянтного эффекта (1 раз/сут); контроль коагулограмм не требуется (за исключением беременных, при почечной недостаточности, тяжелом ожирении); меньшая частота гепарин-индуцированной тромбоцитопении и остеопороза; предоставляют возможность амбулаторного лечения и профилактики. Применение НМГ позволяет снизить частоту ТЭ и улучшить результаты лечения пациентов. Все распространенные формы НМГ (клексан, фрагмин, фраксипарин, арикстра) имеют парентеральный путь введения, что значительно затрудняет их длительное применение за пределами стационара у пациентов с ограничением двигательной активности в послеоперационном периоде.

В известной статье «Ривароксабан в сравнении с эноксапарином для профилактики венозных тромбозов после артропластики тазобедренного сустава», [Bengt I. et al., 2009] сообщается об эффективности ривароксабана для профилактики ТЭ после эндопротезирования. Разработанный компанией «Bayer» ривароксабан является высокоселективным прямым ингибитором фактора Ха, имеющим высокую биодоступность при пероральном применении. Данный факт позволил создать таблетиро-

ванную форму вещества, что открывает новые возможности в терапии и профилактике ТГВ и ТЭ. Согласно имеющимся сегодня результатам исследований в области профилактики венозной тромбоэмболии, таблетки принимаются один раз в сутки, чем обеспечивается удобство применения препарата как в стационаре, так и в домашних условиях. Результаты позволяют предположить отсутствие необходимости в стандартном мониторинге активности свертывания крови, требуемом при использовании антагонистов витамина К.

Исследование Bengt показало, что ежедневный пероральный прием ривароксабана может применяться для длительной профилактики тромбоза после тотального протезирования тазобедренного сустава. Ривароксабан был статистически значимо более эффективен, чем эноксапарин, в профилактике ВТЭ. У пациентов, принимавших ривароксабан, по сравнению с получавшими эноксапарин, наблюдалось снижение абсолютного риска достижения основного оцениваемого показателя исследования (включавшего ТГВ, ТЭЛА или смерть по любой причине) на 2,6 % (снижение относительного риска – на 70 %), а также снижение абсолютного риска развития тяжелой ВТЭ на 1,7 % (снижение относительного риска – на 88 %). Более высокая эффективность ривароксабана не сопровождалась значимым увеличением частоты серьезных и других видов кровотечений. Число серьезных кровотечений в настоящем исследовании было меньшим по сравнению с данными нескольких других исследований, что может отчасти объясняться разницей в определении видов кровотечений, которые использовались в разных исследованиях. Почти 50 % пациентов, которым проводился данный тип хирургического лечения, необходимо переливание двух или более единиц крови. В данном исследовании использование вторичного показателя оценки кровотечений – геморрагических раневых осложнений (совокупный показатель обширной раневой гематомы и кровотечения из операционной раны) – способствовало выявлению таких случаев и показало отсутствие значительной разницы между исходами кровотечений в обеих группах. Частота повышения активности ферментов печени была сопоставимой в двух группах на протяжении 5-недельного периода применения препаратов.

Как и в других клинических исследованиях III фазы по изучению профилактики тромбоза у ортопедических больных, в анализ эффективности не включали пациентов, у которых не было проведено адекватное обследование (т. е. венография) для выявления наличия или отсут-

РИВАРОКСАБАН vs ЭНОКСАПАРИН ПОСЛЕ АРТРОПЛАСТИКИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Ривароксабан в сравнении с эноксапарином для профилактики венозных тромбозов после артропластики тазобедренного сустава

Bengt I. Eriksson, M.D., Ph.D., Lars C. Borris, M.D., Richard J. Friedman, M.D., Sylvia Haas, M.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Ajay K. Kakkar, M.D., Ph.D., Tiemo J. Bandel, M.D., Horst Beckmann, Ph.D., Eva Muehlhofer, M.D., Frank Misselwitz, M.D., Ph.D., William Geerts, M.D. для исследовательской группы RECORD¹*

РЕФЕРАТ

ОБОСНОВАНИЕ

В данном исследовании III фазы проведено сравнение эффективности и безопасности перорального прямого ингибитора фактора Ха, ривароксабана, с эноксапарином при длительной профилактике венозных тромбозомболических осложнений после тотальной артропластики тазобедренного сустава.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данное рандомизированное двойное слепое исследование был включен 4541 пациент, которому был назначен ривароксабан 10 мг внутрь 1 раз в день после хирургического вмешательства или эноксапарин 40 мг подкожно 1 раз в день, начиная с вечера перед операцией; больные также получали плацебо (соответственно таблетки или инъекции). Основным оцениваемым показателем исследования представлял собой сочетание тромбоза глубоких вен (с клиническими проявлениями или — в отсутствие симптоматики — определяемый с помощью двусторонней венографии), нефатальной тромбозомболии легочной артерии или смерти по любой причине в течение 36 дней (диапазон 30–42 дня) после операции. Дополнительным оцениваемым показателем была тяжелая венозная тромбозомболия (тромбоз проксимальных глубоких вен, нефатальная тромбозомболия легочной артерии или смерть от венозной тромбозомболии). Основным показателем оценки безопасности были серьезные кровотечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ для выявления более высокой эффективности ривароксабана были включены 3153 пациента (1388 — исключены), в анализ безопасности — 4433 пациента (108 — исключены). Основным оцениваемым показателем был выявлен у 18 (1,1 %) из 1595 пациентов в группе, принимавшей ривароксабан, и у 58 (3,7 %) из 1558 — в группе, получавшей эноксапарин (снижение абсолютного риска — 2,6 %; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,5–3,7 %; $p < 0,001$). Тяжелая венозная тромбозомболия развилась у 4 (0,2 %) из 1686 пациентов в группе, принимавшей ривароксабан, и у 33 (2 %) из 1678 получавших эноксапарин (снижение абсолютного риска — 1,7 %; 95% ДИ 1,0–2,5 %; $p < 0,001$). Случаи серьезных кровотечений наблюдались у 6 (0,3 %) из 2209 пациентов в группе ривароксабана и у 2 (0,1 %) из 2224 — в группе эноксапарина ($p = 0,18$).

ВЫВОДЫ

Ривароксабан в дозе 10 мг внутрь 1 раз в день статистически значимо более эффективен в длительной профилактике тромбозов после планового тотального протезирования тазобедренного сустава, чем подкожное введение 40 мг эноксапарина 1 раз в день. Оба препарата обладают сходными профилями безопасности. (Исследование зарегистрировано на сайте: ClinicalTrials.gov, № NCT00329628.)

Печатаются по изданию «THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE»
(ISSN 0028-4793) Vol. 358:2765-2775 (June 26, 2008).
Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.
Перепечатан и напечатан в России. Тел.: (495) 324-93-29 www.medprint.ru

ствия ТГВ. В данном исследовании 67 % всех пациентов были отнесены к группе, соответствовавшей условиям протокола и завершившей исследование. По причине меньшего, чем ожидалось, количества доступных оценке флебограмм организационный комитет увеличил набор пациентов сверх планируемого ранее числа 4200 до 4500, чтобы обеспечить статистическую значимость исследования.

Проведено несколько анализов чувствительности для подтверждения того, что недостающие данные не отразились на значимости настоящего исследования и не повлияли на его результат. Данные анализы подтвердили основной вывод исследования: у пациентов, принимавших ривароксабан, частота выявления основного оцениваемого показателя была достоверно ниже, чем у пациентов, получавших эноксапарин.

При независимом рассмотрении всех событий — патологии, выявленной при венографии, случаев с клиническими проявлениями или летальных исходов, а также всех венограмм, на которых не обнаружено ТГВ (вне зависимости от того, были ли они сделаны в установленные сроки), снижение взвешенного абсолютного риска достижения основного оцениваемого показателя в группе, принимавшей ривароксабан, по сравнению с группой, принимавшей эноксапарин, составило 2,7 % (95% ДИ 1,6–3,8 %). Кроме того, в случаях, когда заключение центрального оценочного комитета было неоднозначным и заключения исследователей были включены в данный анализ, снижение взвешенного абсолютного риска составило 3 % (95% ДИ 1,8–4,1 %).

Поступила 14.04.10

2765