

УДК 616.728.2–089.843+615.273

Опыт применения перорального антикоагулянта ривароксабана у пациентов после бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава

**В.А. Филиппенко, О.Е. Вырва, Н.В. Кузнецова,
Р.В. Малык, О.А. Подгайская**

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины», Харьков

This article represents the first stage of a research in using a direct oral inhibitor of Xa factor, Rivaroxaban, in patients after cementless hip joint arthroplasty. The purpose of the present research was to study the efficacy and safety of the above drug preparation. The investigation involved 20 patients. The efficacy of this anticoagulant therapy was analysed; its assessment did not reveal either any manifestations of thrombotic complications (thrombosis of deep veins on the lower extremities, pulmonary thromboembolism) or cases of haemorrhagic complications. The safety was assessed by the results of general clinical and biochemical blood tests. This research demonstrated that taking of Rivaroxaban ensured high efficacy of anticoagulant therapy for preventing thromboembolic complications and preserved safety for patients after hip joint arthroplasty.

Стаття являє собою перший етап дослідної роботи із застосування перорального прямого інгібітора Ха фактора ривароксабану у пацієнтів після бесцементного ендпротезування кульшового суглоба. Метою даного дослідження було вивчення ефективності і безпеки використання цього препарату. Досліджено 20 пацієнтів. Проведено аналіз ефективності антикоагулянтної терапії, у процесі оцінювання якої відзначено відсутність проявів тромботичних ускладнень (тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, тромбоемболія легеневої артерії), а також випадків геморагічних ускладнень. Оцінку безпеки проводили за результатами загальноклінічного та біохімічного аналізу крові. Таким чином, дане дослідження показало, що тривалий прийом ривароксабану забезпечує високу ефективність антикоагулянтної терапії для профілактики тромбоемболічних ускладнень за умови збереження профілю безпеки у пацієнтів після ендпротезування кульшового суглоба.

Ключевые слова: тазобедренный сустав, эндопротезирование, антикоагулянтная терапия, ривароксабан

Введение

Проведение антикоагулянтной терапии с целью профилактики венозной тромбоемболии (ВТЭ) у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов является стандартом в мировой практике. При этом рекомендуемая минимальная длительность терапии составляет 10 дней, хотя уже доказано, что длительная профилактика в течение 5 недель после операции гораздо эффективнее снижает риск развития как венозной тромбоемболии (ВТЭ) с клиническими проявлениями, так и бессимптомной ВТЭ [1, 2, 5, 7]. Эти данные легли в основу рекомендации АССР (American College of Chest Physicians) степени

1А о длительной профилактике тромбоза после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [3, 5, 6]. До последнего времени имелись существенные ограничения в проведении длительной профилактики тромбоза. Низкомолекулярные гепарины эффективно сокращают количество случаев тромбоемболии, но вводятся они должны подкожно, поэтому пациенты или ухаживающие за ними лица должны делать инъекции на дому, что, к сожалению, не всегда выполняется. Антагонисты витамина К (например варфарин) требуют тщательного мониторинга показателей свертывающей системы крови и могут взаимодействовать с различными продуктами питания и лекарственными

препаратами. И потому их применение отличается большой сложностью. Кроме того, есть данные о том, что частота серьезных кровотечений после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава при приеме антагонистов витамина К выше, чем при использовании низкомолекулярных гепаринов [5, 7, 8]. Появление прямого ингибитора фактора Ха, принимаемого перорально, создало возможность соблюдения рекомендаций о 35 днях тромбопрофилактики после операции без особых сложностей для пациентов [4, 5].

Целью данного исследования являлось изучение эффективности и безопасности применения перорального антикоагулянта ривароксабана («Ксарелто», «Bayer HealthCare») у пациентов после тотального бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава.

Материал и методы

В исследование было включено 20 пациентов, находившихся на лечении в отделении патологии суставов и в отделении неотложной травматологии и восстановительной хирургии ГУ «ИППС им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины», которым выполняли плановое хирургическое вмешательство в объеме тотального бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава по поводу коксартроза III–IV ст. Не включали в исследование больных с высоким риском кровотечения, заболеваниями периферических сосудов (включая тромбозы сосудов любой этиологии), а также пациентов, которые перенесли острый инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения. Все хирургические вмешательства были выполнены под спинальной анестезией. Средний возраст больных составил $(53,3 \pm 10,4)$ года (от 28 до 69 лет). Распределение пациентов по полу: 11 мужчин (55%) и 9 женщин (45%). Для сравнения показателей ранней послеоперационной кровопотери была сформирована контрольная группа больных ($n=40$), которым выполняли плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава по поводу коксартроза III–IV ст. с применением для профилактической антикоагулянтной терапии препарата эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол исследования был утвержден комитетом по биоэтике ГУ «ИППС им. проф. М.И.Ситенко АМН Украины». Каждый участник был информирован о сути исследования и давал письменное согласие.

С целью профилактики ВТЭ применяли новый пероральный антикоагулянт ривароксабан («Ксарелто», «Bayer HealthCare») в дозе 10 мг внутрь 1 раз в сутки. Прием ривароксабана начинался через 6–8 часов после завершения операции. В дальнейшем пациенты принимали препарат каждые 24 часа в течение 35 дней. Ривароксабан является пероральным прямым ингибитором фактора Ха. Биодоступность ривароксабана при приеме внутрь составляет около 80%, а пик его концентрации в плазме достигается через 2,5–4 часа. С учетом высокой биодоступности и фармакокинетических свойств препарата повторный прием препарата осуществляют только при возникновении рвоты сразу после приема таблетки. При возникновении рвоты через 2 часа после проглатывания таблетки повторный прием не проводят.

На дооперационном этапе всем пациентам проводили доплерографическое исследование сосудов нижних конечностей на ультразвуковом аппарате «Sonoline Siemens G50» на предмет выявления признаков тромбоза вен нижних конечностей. Впоследствии для контроля эффективности антикоагулянтной терапии данное исследование проводили на 14-е и 35-е сутки послеоперационного периода (п/о периода).

Для исследования безопасности проводимой антикоагулянтной терапии определяли показатели общего клинического анализа крови (уровень гемоглобина, количество тромбоцитов), показатели биохимического анализа крови (уровень аспартатаминотрансферазы — АлАТ, аланинаминотрансферазы — АсАТ, креатинина, общего билирубина). Также выполняли количественную оценку ранней послеоперационной кровопотери как одного из основных показателей для оценки безопасности (риск развития кровотечения). Уровень гемоглобина определяли на дооперационном этапе, на 1-е, 7-е, 14-е и на 35-е сутки послеоперационного периода. Уровень АлАТ, АсАТ, креатинина, общего билирубина определяли на дооперационном этапе, а также на 7-е, 35-е сутки после хирургического вмешательства.

Все количественные показатели при выполнении исследования обрабатывали методами описательной статистики (метод непараметрического анализа Фридмана, анализ парных сравнений Вилкоксона с определением критерия p).

Результаты и их обсуждение

При оценке эффективности антикоагулянтной терапии отмечалось отсутствие проявлений тромбоза глубоких вен нижних конечностей на фоне проводимой терапии препаратом «Ривароксабан» в период до 35 дней после операции, что подтверждено

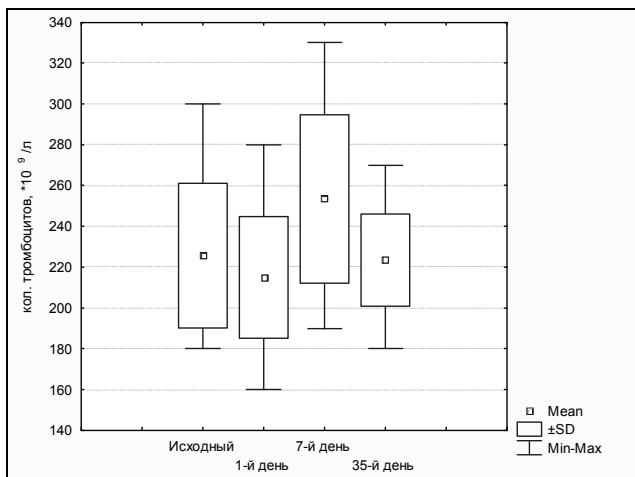


Рис. 1. Диаграмма динамики показателей количества тромбоцитов у пациентов после бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне приема ривароксабана (n=20)

данными клинического исследования пациентов и доплерографии сосудов нижних конечностей. Также не отмечено случаев тромбоза легочной артерии (ТЭЛА).

Случаи геморрагических осложнений (кровотечения, гематома в области послеоперационной раны) на фоне приема перорального антикоагулянта ривароксабана у пациентов исследуемой группы не наблюдались. Среднее значение (\pm стандартное отклонение) ранней послеоперационной кровопотери у пациентов, которое оценивали как объем крови, эвакуированной из раны по дренажам в послеоперационном периоде (до 3 суток), составило ($562,5 \pm 145,4$) мл (от 300 до 850 мл). Данный показатель не превышает аналогичный, полученный у пациентов контрольной группы с использованием для профилактической антикоагулянтной терапии эноксапарина (n=40), который составлял ($590,3 \pm 160,3$) мл (от 300 до 900 мл). При анализе парных сравнений можно утверждать, что в данных 2 группах не выявлено статистически значимых отличий показателя ($p > 0,05$).

При анализе показателя количества тромбоцитов не выявлено ни одного случая тромбоцитопении. Значения количества тромбоцитов (рис. 1) не выходили за пределы референтных интервалов и составляли в дооперационном периоде $225,5 \pm 35,5 \cdot 10^9/\text{л}$, на 1-й день — $215,0 \pm 29,8 \cdot 10^9/\text{л}$, на 7-й день — $253,5 \pm 41,2 \cdot 10^9/\text{л}$, на 35-й день — $223,5 \pm 22,5 \cdot 10^9/\text{л}$. При анализе парных сравнений выявлены статистически значимые изменения в показателях количества тромбоцитов, полученных у пациентов на 1-е и 7-е сутки, на 7-е и 35-е сутки послеоперационного периода (значения критерия p составляли соответственно 0,013 и 0,00455).

Таблица 1. Динамика среднего значения показателя гемоглобина крови у пациентов после бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне приема ривароксабана (n=20)

Сроки исследования показателя	Средние значения (г/л)	Стандартное отклонение
Исходный уровень	141,65	15,69
1-й день п/о периода	114,50	17,87
7-й день п/о периода	108,75	17,11
14-й день п/о периода	112,75	19,73
35-й день п/о периода	131,95	13,23

Показатели уровня гемоглобина у исследуемой группы пациентов на протяжении исследования представлены в табл. 1.

Отмечается статистически значимое уменьшение показателя количества гемоглобина на протяжении исследуемого периода (табл. 1, рис. 2) у пациентов по сравнению с показателем в дооперационном периоде ($p < 0,05$). Следует обратить внимание, что на 35-й день после операции показатель количества гемоглобина не возвращался к исходному уровню. Средние значения биохимических показателей трансаминаз крови (рис. 3, 4) при дооперационном обследовании составляли ($0,52 \pm 0,15$) ммоль/(ч*л) (АЛТ), ($0,43 \pm 0,14$) ммоль/(ч*л) (АсАТ). В динамике наблюдения за данными показателями выявлено увеличение уровня трансаминаз крови на 14-й день послеоперационного периода, которое является статистически значимым только у показателя уровня АсАТ. Но при этом отмечалось достоверное снижение уровня трансаминаз в крови у пациентов на 35-й день приема препарата и возвращение показателей к уровню исходных значений ($p < 0,05$).

Исходные показатели уровня общего билирубина крови составили ($12,89 \pm 4,72$) ммоль/л. В динамике отмечалось постепенное снижение данного

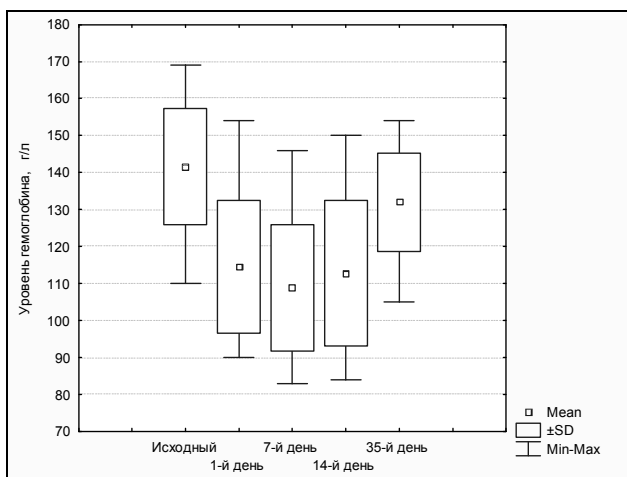


Рис. 2. Диаграмма динамики показателей количества гемоглобина у пациентов после бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне приема ривароксабана (n=20)

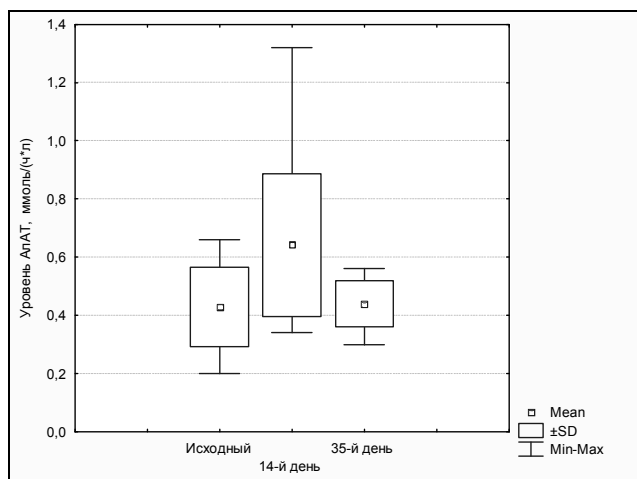


Рис. 3. Диаграмма динамики показателей уровня АлАТ в крови у пациентов после бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне приема ривароксабана (n=20)

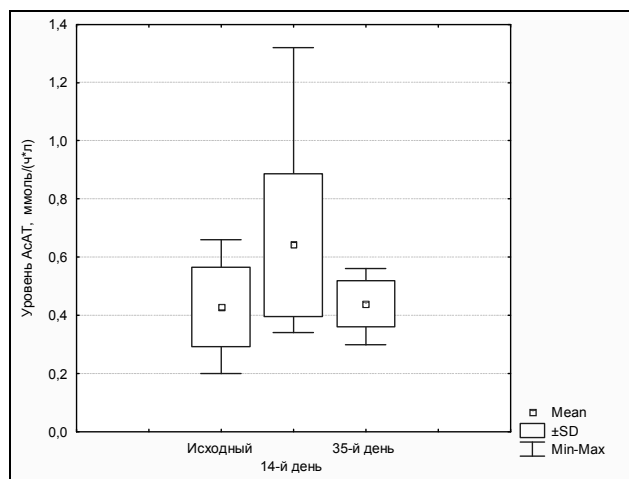


Рис. 4. Диаграмма динамики показателей уровня АсАТ в крови у пациентов после бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне приема ривароксабана (n=20)

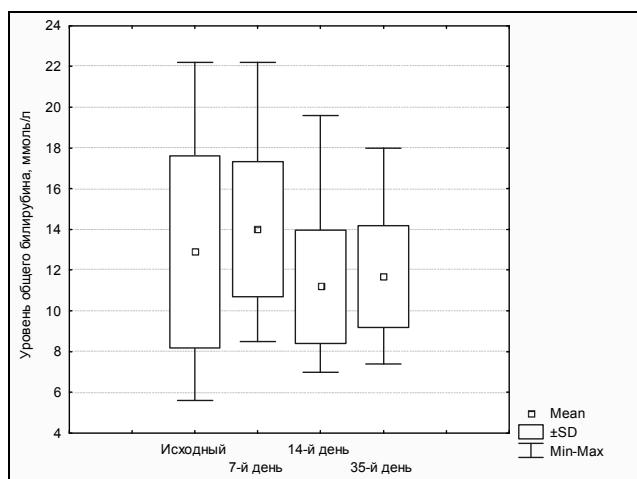


Рис. 5. Диаграмма динамики показателей уровня билирубина в крови у пациентов после бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне приема ривароксабана (n=20)

показателя (табл. 2, рис. 5), которое являлось статистически значимым между 7-м и 14-м, 7-м и 35-м днями послеоперационного периода ($p < 0,05$).

Уровень креатинина крови у пациентов за весь период наблюдения на фоне приема ривароксабана не выходил за пределы референтных показателей, средние показатели в динамике представлены в табл. 3

Таблица 2. Динамика среднего значения показателя общего билирубина крови у пациентов после бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне приема ривароксабана (n=20)

Сроки исследования показателя	Средние значения (ммоль/л)	Стандартное отклонение
Исходный показатель	12,89	4,72
7-й день п/о периода	14,01	3,33
14-й день п/о периода	11,19	2,77
35-й день п/о периода	11,69	2,50

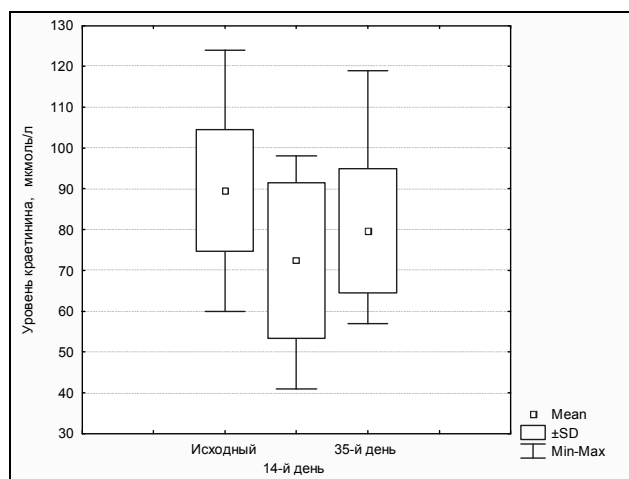


Рис. 6. Диаграмма динамики изменений показателя уровня креатинина в крови у пациентов после бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне приема ривароксабана (n=20)

и на рис. 6. По сравнению с исходными показателями определяется снижение уровня креатинина на 7-й и 35-й день исследования с критерием $p < 0,05$.

Отмечено 3 случая рвоты у пациентов в раннем послеоперационном периоде, в двух случаях из которых потребовался повторный прием таблетки ривароксабана.

Таблица 3. Показатели уровня креатинина у пациентов исследуемой группы в динамике после бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне приема ривароксабана (n=20)

Сроки исследования показателя	Средние значения (мкмоль/л)	Стандартное отклонение
Исходный показатель	89,60	14,88
7-й день п/о периода	72,45	19,02
35-й день п/о периода	79,75	15,21

Выводы

Настоящее исследование доказало, что применение ривароксабана в дозе 1 таблетка 10 мг 1 раз в сутки, на протяжении 35 дней, позволяет обеспечить эффективную профилактику тромбоза у пациентов после тотального бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава.

Высокая эффективность ривароксабана не сопровождалась значимым увеличением частоты геморрагических осложнений, которое оценивали использованием вторичного показателя оценки кровотечений (гематома или кровотечения в области послеоперационной раны). Ривароксабан обладает хорошим профилем безопасности.

Материалы данного исследования, проведенного на базе клиники ГУ «ИППС им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины», представляют собой первый этап исследовательской работы по применению ривароксабана как первого прямого таблетированного ингибитора фактора Ха с целью профилактики тромбоэмболических осложнений у больных, которым выполняли эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов.

Литература

1. Вырва О.Е. Сравнение эффективности длительной терапии ривароксабаном и кратковременной эноксапарином для профилактики венозной тромбоземболии после эн-

допротезирования тазобедренного сустава. Результаты исследований RECORD 2 [Текст] / О.Е. Вырва // Ортопед. травматол. — 2010. — № 1. — С. 110–114.

2. Вырва О.Е. Сравнительная оценка эффективности ривароксабана и эноксапарина в профилактике тромбообразования после эндопротезирования тазобедренного сустава. Результаты исследований RECORD 1 [Текст] / О.Е. Вырва // Ортопед. травматол. — 2009. — № 3. — С. 97–100.
3. Prophylaxis for thromboembolic disease: recommendations from the American College of Chest Physicians—are they appropriate for orthopaedic surgery? [Text] / J.J. Callaghan, L.D. Dorr, G.A. Engh et al. // J Arthroplasty. — 2005. — Vol. 20. — P. 273–274.
4. Oral rivaroxaban compared with subcutaneous enoxaparin for extended thromboprophylaxis after total hip arthroplasty: the RECORD 1 trial [Text] / B. Eriksson, L. Borris, R. Friedman et al. // Blood. — 2007. — Vol. 110. — Abstract 6.
5. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty [Text] / B. Eriksson, L. Borris, R. Friedman et al. // N Engl J Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 2765–2775.
6. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) for the American College of Chest Physicians [Text] / W.H. Geerts, D. Bergqvist, G.F. Pine et al. // Chest. — 2008. — Vol. 133. — P. 381–453.
7. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial [Text] / A.K. Kakkar, B. Brenner, O.E. Dahl et al. // Lancet. — 2008. — Vol. 372. — P. 29–37.
8. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study [Text] / P. Prandoni, O. Bruchi, P. Sabbion et al. // Arch Intern Med. — 2002. — Vol. 162. — P. 1966–1971.

Статья поступила в редакцию 15.06.10