

УДК 616.728.2-089.28:615.273.53

Сравнение эффективности длительной терапии ривароксабаном и кратковременной эноксапарином для профилактики венозной тромбоэмболии после эндопротезирования тазобедренного сустава. Результаты исследований RECORD 2*

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, венозная тромбоэмболия, антикоагулянты

Введение

В странах Европейского союза венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является причиной смерти более чем 500 тыс. больных в год (10% госпитализированных). Однако у многих больных летального исхода можно было избежать, если провести адекватную профилактику этого грозного осложнения. Применение современных антикоагулянтных препаратов для профилактики тромбообразования существенно снижает риск развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). По данным АССР (American College Chest Physicians), риск возникновения тромбоза при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава (ТЭТС) и тотальном эндопротезировании коленного сустава (ТЭКС) достигает 40–60% при отсутствии тромбопрофилактики. Поэтому сегодня обширные ортопедические операции рассматривают как фактор самого высокого риска возникновения ВТЭ. Почти у 50% пациентов, которым проведены обширные ортопедические операции, в отсутствие соответствующей профилактики возникает ВТЭ. В то же время лишь у 5–15% пациентов ортопедического профиля выявляют симптомный тромбоз.

В соответствии с общепринятыми рекомендациями больным, которым предстоит выполнение эндопротезирования тазобедренного сустава, необходимо проводить фармакологическую профилактику тромбозов в течение 35 дней после операции [4–6]. Несмотря на результаты метаанализов, свидетельствующих о том, что длительный прием препаратов для профилактики тромбообразования приводит к существенному уменьшению частоты ВТЭ после эндопротезирования [7, 8], данный подход применяют редко — менее 50% пациентов получают соответствующее лечение в течение 28 дней после операции [9]. Основной причиной этого

раньше являлись ограничения имеющихся на рынке антикоагулянтных препаратов.

В профилактике ВТЭ более целесообразно использовать препарат, имеющий пероральную форму введения в фиксированной дозе, с широким терапевтическим окном, низким риском развития кровотечений и отсутствием необходимости в постоянном мониторинге. В 2009 году на рынок Украины был выведен новый препарат ривароксабан («Ксарелто®»), разработанный компанией «Байер», прямой ингибитор фактора Ха, который является представителем нового класса таблетированных антикоагулянтов.

Ривароксабан обладает прогнозируемой фармакокинетикой. Его отличает высокая биодоступность — 80–100% и быстрое начало действия (C_{max}) через 2–4 ч, не наблюдаются явления существенного накопления препарата после многократного превышения дозы. Поскольку нет необходимости корректировать дозу ривароксабана в зависимости от массы, пола и возраста пациента, препарат назначают в фиксированной дозе — по 1 таблетке (10 мг) 1 раз в сутки, что удобно как для врача, так и для пациента. Начинать терапию возможно уже через 6–10 ч после операции. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 7–11 часов. При назначении ривароксабана нет необходимости в проведении рутинного мониторинга параметров крови. Таким образом, оптимальное соотношение эффективность/безопасность позволяет рекомендовать ривароксабан в фиксированной дозе 10 мг 1 раз в сутки для профилактики ВТЭ.

Целью исследования RECORD 2 была сравнительная оценка длительной (31–39 дней) профилактики тромбообразования с помощью таблетированного прямого ингибитора фактора Ха свертывания крови ривароксабана («Ксарелто®») и кратковременной (10–14 дней) профилактики энокса-

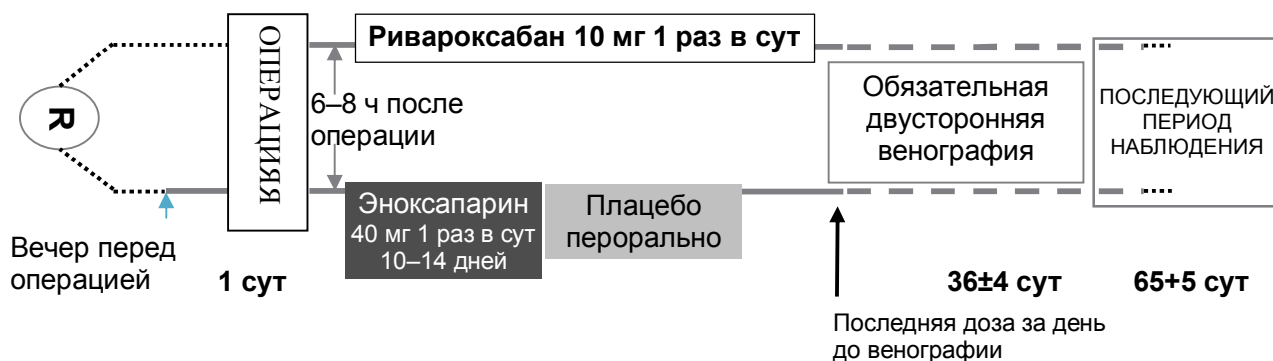


Рис. 1. Дизайн исследования RECORD 2

парином с последующей плацебо-терапией у больных, которым выполняли ТЭТС [16–18]. Эта публикация продолжает сообщения о результатах, полученных при изучении клинического применения препарата «Ксарелто®» (ривароксабан) в ходе многоцентровых международных исследований RECORD.

Материал и методы

Настоящее рандомизированное многонациональное двойное слепое исследование было выполнено в период с февраля 2006 г. по апрель 2007 г. в 123 центрах, расположенных на территории 21 страны. В исследование включили 2509 пациентов, которым должны были выполнить ТЭТС. Участники исследования случайным образом были разделены на две группы. В первой группе каждому больному назначали ривароксабан — 1 таблетка 10 мг 1 раз в сутки через 6–8 ч после операции (курс лечения 31–39 сут). Пациенты второй группы получили п/к инъекции эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки (курс лечения 10–14 дней), затем плацебо. Первую дозу эноксапарина пациенты получали за 12 часов до операции (рис. 1).

Первичной конечной точкой исследования, отражающей эффективность проводимой терапии, был суммарный показатель общей ВТЭ, включавший тромбоз глубоких вен (ТГВ), нефатальную ТЭЛА и смерть от любой причины. Вторичной конечной точкой оценки эффективности проводимой терапии служила тромбоэмболия крупных вен — сюда включали проксимальный ТГВ, нефатальную ТЭЛА и смерть.

Среди других конечных точек были частота ТГВ (проксимального, дистального, любого), симптомная ВТЭ во время лечения и после окончания лечения, летальный исход после окончания лечения. Первичная конечная точка исследования, отражающая безопасность проводимой терапии, включала частоту развития тяжелых кровотечений. Среди других конечных точек были: 1) любое кровотечение во время лечения; 2) любое немассивное

кровотечение во время лечения; 3) геморрагические осложнения в области операционной раны (обширная гематома раны, кровотечение из места операции); 4) любое постоперационное кровотечение (то есть кровотечение, которое начиналось после приема первой таблетки и заканчивалось не позднее 2-го дня после последнего приема изучаемого препарата) и др.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что ТГВ, нелетальная ТЭЛА и смерть от любой причины встречались значительно реже среди пациентов, которые с целью профилактики тромбообразования длительно получали ривароксабан (в совокупности данные осложнения наблюдались у 17 из 864 больных), чем среди пациентов, получавших с той же целью короткий курс лечения эноксапарином плюс плацебо (81 из 869 больных, $p < 0,0001$; абсолютное снижение риска составило 7,3%, 95% ДИ 5,2–9,4%). Снижение относительного риска общей ВТЭ составило 79% (рис. 2).

Аналогичные результаты были получены и в отношении тромбоэмболии крупных вен: данное осложнение встречалось гораздо реже среди пациентов, получавших длительный курс ривароксабана (6 из 961 больных), чем среди пациентов, получавших кратковременную терапию эноксапарином плюс плацебо (49 из 962 больных, $p < 0,0001$; абсолютное снижение риска составило 4,5%, 95% ДИ 3,0 — 6%).

В ходе исследования было выявлено, что частота развития симптоматической венозной тромбоэмболии в группе пациентов, получавших с целью длительной профилактики тромбообразования ривароксабан, была ниже (3 из 1212 больных), чем у пациентов, получавших короткий курс эноксапарина плюс плацебо (15 из 1207 больных, $p < 0,004$) (рис. 3).

В группе применения ривароксабана кровотечение (независимо от его вида) развилось у 81 из

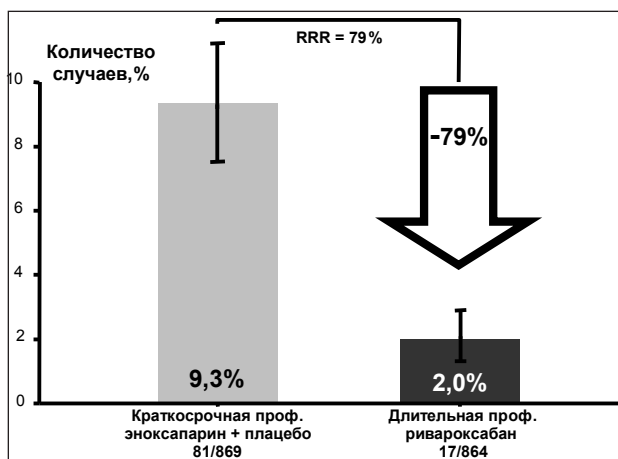


Рис. 2. Эффективность ривароксабана по сравнению с эноксапарином по снижению общей ВТЭ

1228 пациентов, а в группе пациентов, получавших эноксапарин плюс плацебо, у 68 из 1229 пациентов ($p=0,25$). Геморрагические осложнения в области операционной раны, такие как обширная раневая гематома и кровотечение из раны, встречались с одинаковой частотой независимо от вида проводимой терапии (1,6% в группе с ривароксабаном и 1,7% в группе с эноксапарином).

При проведении анализа a posteriori тяжелые кровотечения и клинически значимые небольшие кровотечения наблюдались у 41 пациента (3,4%), длительно получавших с целью профилактики тромбообразования ривароксабан, и у 34 пациентов (2,8%), получавших с той же целью кратковременную терапию эноксапарином плюс плацебо.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что длительная профилактика тромбообразования ривароксабаном более эффективна в отношении предотвращения ТГВ, нефатальной ТЭЛА и смер-

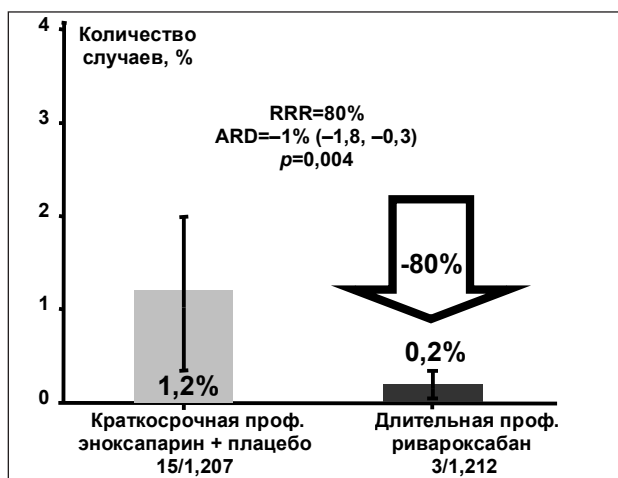


Рис. 3. Эффективность ривароксабана по сравнению с эноксапарином по снижению симптомной ВТЭ

ти по любой причине у пациентов, перенесших ТЭТС, чем кратковременная профилактика эноксапарином плюс плацебо.

Частота развития кровотечений была одинаково низкой как в группе больных, получавших ривароксабан, так и в группе, получавшей эноксапарин.

При длительной профилактике тромбообразования с помощью ривароксабана не отмечено увеличения частоты осложнений со стороны операционной раны (кровотечения или инфекционный процесс) [31].

Таким образом, длительная профилактика тромбообразования «Ксарелто» — таблетированным прямым ингибитором фактора Ха — существенно снижает частоту развития ВТЭ, включая симптомные тромбозы, у пациентов, перенесших ТЭТС, по сравнению с кратковременной профилактикой эноксапарином плюс плацебо.

Литература

1. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial [Text] / V.V. Kakkar, T.P. Corrigan, D.P. Fossard et al. // *Lancet*. — 1975. — V. 306. — P. 45–51.
2. NIH. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism [Text] // NIH consensus statement. — 1986. — V. 6. — P. 1–8.
3. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices [Электронный ресурс] / K.G. Shojania, B.W. Duncan, K.M. McDonald, R.M. Wachter. — Режим доступа: <http://www.ahrq.gov/clinic/ptsafety/pdf/ptsafety.pdf> (accessed May 23, 2008).
4. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [Text] / W.H. Geerts, G.F. Pineo, J.A. Heit et al. // *Chest*. — 2004. — V. 126. — P. 338–400.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism [Text] / A national clinical guideline. — Edinburgh: SIGN Publication, 2002.
6. NICE. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients undergoing surgery [Электронный ресурс]: NICE clinical guidelines. — Режим доступа: www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/VTEFullGuide.pdf (accessed May 23, 2008).
7. Eikelboom J.W. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials [Text] / J.W. Eikelboom, D.J. Quinlan, J.D. Douketis // *Lancet*. — 2001. — V. 358. — P. 9–15.
8. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review [Text] / R.D. Hull, G.F. Pineo, P.D. Stein et al. // *Ann Intern Med*.
9. Insufficient duration of venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement when compared with the time course of thromboembolic events: findings from the Global Orthopaedic Registry [Text] / D. Warwick, R.J. Friedman, G. Agnelli et al. // *J Bone Joint Surg Br*. — 2007. — V. 89. — P. 799–807.
10. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism

- Prevention (PEP) trial [Text] // *Lancet*. — 2000. — V. 355. — P. 1295–302.
11. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical guideline on prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.aaos.org/Research/guidelines/PE_guideline.pdf (accessed May 23, 2008).
 12. Temporal trends in prevention of venous thromboembolism following primary total hip or knee arthroplasty 1996–2001: findings from the Hip and Knee Registry [Text] / F.A. Anderson Jr., J. Hirsh, K. White, R.H. Fitzgerald Jr. // *Chest*. — 2003. — V. 124. — P. 349–356.
 13. 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. — V. 20. — P. 273–274.
 14. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty [Text] / R.H. White, P.S. Romano, H. Zhou, J. Rodrigo, W. Bargar // *Arch Intern Med*. — 1998. — V. 158. — P. 1525–31.
 15. Friedman RJ. Optimal duration of prophylaxis for venous thromboembolism following total hip arthroplasty and total knee arthroplasty [Text] / R.J. Friedman // *J Am Acad Orthop Surg*. — 2007. — V. 15. — P. 148–155.
 16. A once-daily, oral, direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement [Text] / B.I. Eriksson, L.C. Borris, O.E. Dahl et al. // *Circulation*. — 2006. — V. 114. — P. 2374–2381.
 17. Oral, direct factor Xa inhibition with BAY 59-7939 for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement [Text] / B.I. Eriksson, L. Borris, O.E. Dahl et al. // *J. Thromb Haemost*. — 2006. — V. 4. — P. 121–128.
 18. Dose-escalation study of rivaroxaban (BAY 59-7939) — an oral, direct factor Xa inhibitor — for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement [Text] / B.I. Eriksson, L.C. Borris, O.E. Dahl et al. // *Thromb Res*. — 2007. — V. 120. — P. 685–693.
 19. Rabinov K. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg [Text] / K. Rabinov, S. Paulin // *Arch Surg*. — 1972. — V. 104. — P. 134–144.
 20. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement [Text] / D. Bergqvist, G. Benoni, O. Bjorgell et al. // *N Engl J Med*. — 1996. — V. 335. — P. 696–700.
 21. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty—the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study [Text] / M.R. Lassen, L.C. Borris, B.S. Anderson et al. // *Thromb Res*. — 1998. — V. 89. — P. 281–287.
 22. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group [Text] / P.C. Comp, T.E. Spiro, R.J. Friedman et al. // *J Bone Joint Surg Am*. — 2001. — V. 83-A. — P. 336–345.
 23. 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. — V. 162. — P. 1966–1971.
 24. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery—results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin) [Text] / O.E. Dahl, G. Andreassen, T. Aspelin et al. // *Thromb Haemost*. — 1997. — V. 77. — P. 26–31.
 25. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators [Text] / R.D. Hull, G. F. Pineo, C. Francis et al. // *Arch Intern Med*. — 2000. — V. 160. — P. 2208–2215.
 26. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo [Text] / A. Planes, N. Vochelle, J.Y. Darmon et al. // *Lancet*. — 1996. — V. 348. — P. 224–228.
 27. Oral rivaroxaban compared with subcutaneous enoxaparin for extended thromboprophylaxis after total hip arthroplasty: the RECORD1 trial [Text] / B.I. Eriksson, L.C. Borris, R.J. Friedman et al. // *Blood*. — 2007. — V. 110: abstract 6.
 28. Rivaroxaban — an oral, direct factor Xa inhibitor — for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the RECORD3 trial [Text] / M.R. Lassen, A.G.G. Turpie, N. Rosencher et al. // *Blood*. — 2007. — V. 110: abstract 308.
 29. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe [Text] / N. Rosencher, H.E. Kerckamp, G. Macheras et al. // *Transfusion*. — 2003. — V. 43. — P. 459–469.
 30. Dahl OE. Orthopaedic surgery as a model for drug development in thrombosis [Text] / O.E. Dahl // *Drugs*. — 2004. — V. 64 (suppl 1). — P. 17–25.
 31. Kakkar A.K. Compliance with recommended prophylaxis for venous thromboembolism: improving the use and rate of uptake of clinical practice guidelines [Text] / A.K. Kakkar, B.L. Davidson, S.K. Haas // *J. Thromb Haemost*. — 2004. — V. 2. — P. 221–227.

* Статью подготовил к публикации к.м.н. Вырва О.Е. (ГУ “Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины”, Харьков)